

# مقایسه تأثیر کتامین و پتدین در کنترل درد حاد بیماران وابسته به مواد افیونی تحت جراحی شکستگی پروگزیمال هومروس

مهشید قاسمی

دانشیار بیهوشی، مرکز تحقیقات بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

فرانک بهناز

دانشیار بیهوشی، بخش بیهوشی بیمارستان شهدای تجریش، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

نویسنده مسئول: دکتر فرانک بهناز - ایمیل: faranak.behnaz@gmail.com

مرتضی قلی پور

کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج، ایران (نویسنده مسئول مکاتبات)

## چکیده:

### هدف:

با وجود پیشرفت‌های گسترده در علم پزشکی، درد پس از عمل جراحی همچنان یکی از چالش‌های مهم برای کادر درمان است. در بیماران معتاد، به دلیل بروز عوارض و مقاومت نسبت به اوبیوئیدها (افرادی که در صورت عدم مصرف مواد دچار علائم محرومیت می‌شوند)، استفاده از داروهای کمکی مانند کتامین مورد توجه قرار گرفته است. بر این اساس، هدف مطالعه حاضر مقایسه تأثیر کتامین و پتدین در کنترل درد بیماران معتاد تحت جراحی شکستگی پروگزیمال هومروس بود.

### مواد و روش‌ها:

در این مطالعه، ۳۰ بیمار کاندید جراحی شکستگی پروگزیمال هومروس که به بیمارستان‌های اختر و امام حسین مراجعه کرده بودند، انتخاب و به صورت تصادفی در دو گروه کتامین و پتدین قرار گرفتند. گروه کتامین، دارو را با دوز ۰.۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم و حجم ۲ سی‌سی، و گروه پتدین نیز پتدین را با دوز ۰.۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم و حجم ۲ سی‌سی، پس از القای بیهوشی و پیش از شروع جراحی دریافت کردند. شدت درد در ساعات ۲، ۴، ۶، ۱۲ و ۲۴ پس از عمل با استفاده از مقیاس دیداری درد (VAS) اندازه‌گیری شد. داده‌ها با آزمون t مستقل تحلیل گردید.

### یافته‌ها:

نتایج نشان داد شدت درد در تمامی زمان‌های ارزیابی شده در گروه کتامین به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه پتدین بود.

### نتیجه‌گیری:

بر اساس نتایج مطالعه، کتامین در کنترل درد پس از جراحی شکستگی پروگزیمال هومروس در بیماران معتاد، اثربخشی بیشتری نسبت به پتدین دارد و می‌تواند گزینه مناسب‌تری برای این بیماران باشد.

کلید واژه‌ها: بیمار معتاد، بی‌دردی، جراحی، بیهوشی، کتامین، پتدین

## مقدمه

سمپاتیک)، متابولیک (افزایش هورمون‌های کاتابولیک مانند گلوکاگن و کورتیزول) و روان‌شناختی است. درد پس از جراحی موجب تأخیر در ترخیص از ریکاوری و بیمارستان و افزایش هزینه‌های درمانی می‌شود (۱۱).

روش‌های رایج کنترل درد شامل استفاده از مخدرها، داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی و بلوک‌های عصبی است. هر یک از این روش‌ها عوارض خاص خود را دارند؛ برای مثال، مخدرها می‌توانند موجب اعتیاد، مهار تنفسی، تهوع، استفراغ و اختلال در حرکات روده شوند. NSAID ها نیز ممکن است باعث بروز زخم‌های پپتیک و خونریزی گوارشی گردند (۱۲). بنابراین، یافتن روش‌هایی با اثربخشی مناسب و عوارض کمتر اهمیت ویژه‌ای دارد.

یکی از روش‌های مورد توجه در سال‌های اخیر، بی‌دردی پیشگیرانه (Preemptive analgesia) است که در آن داروی ضد درد پیش از ایجاد تحریک دردناک تجویز می‌شود. مطالعات مختلف نتایج متفاوتی در مورد زمان مناسب تزریق این داروها گزارش کرده‌اند (۱۲).

کتامین نخستین بار در سال ۱۹۶۵ معرفی شد. این دارو مشتق فن‌سیکلیدین بوده و به دلیل اثرات ضد درد قابل توجه، از سایر داروهای بیهوشی داخل‌وریدی متمایز است. کتامین از طریق آنتاگونیسم گیرنده NMDA اثر می‌کند و سه جزء اصلی بیهوشی مطلوب یعنی بی‌دردی، بی‌حرکتی و فراموشی را فراهم می‌سازد. این دارو موجب حفظ رفلکس‌های راه هوایی، افزایش تون عضلانی و برونکودیلاسیون می‌شود (۱۵). کتامین درد پس از عمل را کاهش داده و مصرف مخدرها را کم می‌کند و همچنین موجب ثبات همودینامیک می‌گردد (۱۶).

پتیدین نیز یکی از اوپیوئیدهای پرمصرف است که اثرات ضد درد آن از طریق گیرنده‌های اپیوئیدی اعمال می‌شود و

شکستگی پروکسیمال هومروس سومین شکستگی شایع اندام فوقانی در ایالات متحده است و حدود ۵ درصد از شکستگی‌های ارجاع‌شده به جراحان ارتوپد را تشکیل می‌دهد (۱،۲). عوامل خطر این شکستگی شامل جنسیت زن، سن بالای ۶۵ سال و کاهش تراکم استخوان است (۳). در بیماران مبتلا به این شکستگی، بسته به شرایط بالینی، ممکن است مداخلات جراحی یا غیرجراحی انجام شود. پارامترهای رادیوگرافیک، وضعیت عملکردی بیمار و ترجیحات فردی می‌توانند در تصمیم‌گیری درمانی، به‌ویژه در سالمندان، نقش مهمی داشته باشند (۴،۵). اهداف اصلی فیکساسیون جراحی شامل افزایش دامنه حرکتی و کاهش درد است. روش‌های رایج جراحی شامل ترمیم و تثبیت باز شکستگی (ORIF)، همی‌آرتروپلاستی و آرتروپلاستی کامل معکوس شانه (rTSA) می‌باشد (۶،۷).

کنترل درد پس از جراحی یکی از چالش‌های اساسی برای پزشکان و بیماران است. مقیاس VAS یکی از ابزارهای معتبر برای اندازه‌گیری شدت درد است که در آن شدت درد از ۰ (بدون درد) تا ۱۰ (درد شدید) طبقه‌بندی می‌شود. بیش از ۷۰ درصد بیماران پس از جراحی، درد متوسط تا شدید را تجربه می‌کنند و بیش از ۲۵ درصد نیز دچار عوارض ناشی از داروهای ضد درد می‌شوند (۸). هدف از روش‌های کنترل درد، دستیابی به سطح قابل قبول بی‌دردی و تسریع بازگشت بیمار به عملکرد طبیعی است (۹،۱۰).

پاسخ‌های فیزیولوژیک به درد و تروما شامل اثرات تنفسی (کاهش توانایی در تنفس عمیق و سرفه مؤثر)، قلبی-عروقی (افزایش فعالیت سمپاتیک و مصرف اکسیژن میوکارد)، گوارشی (تأخیر در بازگشت عملکرد روده)، ادراری، نورواندوکراین (افزایش مدیاتورهای التهابی و تون

پس از عمل می‌شد، در نظر گرفته شد. تمامی اصول اخلاقی مطابق مجوز کمیته اخلاق رعایت گردید.

برای ایجاد شرایط دوسوکور، بیماران به صورت بلوک‌بندی شده در دو گروه کتامین و پتدین قرار گرفتند. در گروه کتامین، دارو با دوز  $0.5 \text{ mg/kg}$  و حجم  $2 \text{ سی سی}$  تجویز شد و در گروه پتدین نیز پتدین با همان دوز و حجم، پس از القای بیهوشی و پیش از شروع جراحی تزریق گردید. داروها توسط متخصص بیهوشی که در روند مطالعه دخالتی نداشت تهیه و تزریق شدند تا بیمار و ارزیابی‌کننده از نوع داروی دریافتی بی‌اطلاع باشند. ورود بیمار به اتاق عمل شامل تأمین مسیر وریدی و تزریق  $5 \text{ cc/kg}$  سرم رینگر لاکتات بود. مانیتورینگ استاندارد شامل اندازه‌گیری ضربان قلب، فشار خون غیرتهاجمی، پالس‌اکسیمتری و نوار قلب پیش از بیهوشی، حین عمل و در ریکاوری انجام شد. القای بیهوشی با میدازولام  $2 \text{ میلی گرم}$ ، فنتانیل  $2 \text{ } \mu\text{g/kg}$ ، تیوپنتال  $5 \text{ mg/kg}$  و آتراکوریوم  $0.5 \text{ mg/kg}$  انجام شد و نگهداری بیهوشی با پروپوفول ( $100-200 \text{ mg/kg/min}$ ) همراه با گاز  $\text{N}_2\text{O}$  ( $60\%$ ) و اکسیژن ( $40\%$ ) صورت گرفت.

شدت درد بیماران با استفاده از مقیاس دیداری درد (VAS) در زمان‌های  $2$ ،  $4$ ،  $6$ ،  $12$ ،  $24$  و  $48$  ساعت پس از جراحی اندازه‌گیری شد. در صورتی که نمره VAS بیش از  $4$  بود، در هر دو گروه  $2$  میلی‌گرم مورفین تزریق گردید.

### تحلیل آماری

داده‌ها با استفاده از آمار توصیفی شامل میانگین و انحراف معیار توصیف شدند. نرمال بودن توزیع داده‌ها با آزمون کولموگروف-اسمیرنوف بررسی شد. برای مقایسه شدت درد بین دو گروه از آزمون  $t$  مستقل در سطح معنی‌داری  $0/05$  استفاده گردید. تحلیل داده‌ها با نرم‌افزار SPSS نسخه  $22$  انجام شد.

دارای اثرات آنتی‌موسکارینی است (۱۷). مطالعات مختلف اثربخشی پتدین را در کنترل درد پس از جراحی نشان داده‌اند (۱۸، ۱۹).

اعتیاد به مواد مخدر با وابستگی و ناتوانی در قطع مصرف علی‌رغم پیامدهای مخرب آن تعریف می‌شود (۱۲). اعتیاد می‌تواند بر میزان و نوع داروهای ضد درد مورد نیاز بیمار در حین و پس از جراحی تأثیر بگذارد. با توجه به نبود مطالعات کافی در زمینه مقایسه کتامین و پتدین در بیماران معتاد تحت جراحی شکستگی پروکسیمال هومروس، مطالعه حاضر با هدف تعیین اینکه کدام دارو در کنترل درد این بیماران مؤثرتر است، انجام شد.

### روش انجام کار

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی دوسوکور و تصادفی بود که پس از اخذ تأییدیه کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، طی مدت شش ماه در بیمارستان‌های اختر و امام حسین و با روش نمونه‌گیری در دسترس انجام شد. از میان  $55$  بیمار کاندید جراحی شکستگی پروکسیمال هومروس با کلاس بیهوشی ASA I-II، سن  $20$  تا  $60$  سال و تمایل به شرکت در پژوهش،  $30$  بیمار به صورت قرعه‌کشی انتخاب و به دو گروه مساوی تقسیم شدند. معیارهای ورود شامل سن  $20$  تا  $60$  سال، کاندید بودن برای جراحی پروکسیمال هومروس، کلاس بیهوشی I یا II، رضایت آگاهانه برای شرکت در مطالعه، عدم ابتلا به بیماری‌های قلبی یا ریوی، نبود اختلالات تیروئید، عدم حساسیت به داروهای مورد استفاده، عدم وجود دیس‌اتنومی یا سندرم رینود، عدم سوءمصرف الکل، عدم مصرف وازودیلاتورها و نبود اختلالات نورولوژیک یا روان‌پزشکی بود. معیارهای خروج شامل نیاز به ترانسفوزیون خون در حین جراحی، بروز هایپرترمی بدخیم یا هر وضعیت بالینی که مانع ارزیابی

## نتایج

مشخصه های دموگرافیک دو گروه در جدول ۱ ارائه شده است. نتایج آزمون تی نشان داد که بین دو گروه در مشخصه های سن، جنسیت و سطح تحصیلات تفاوت معنی داری وجود ندارد.

جدول ۱. ویژگی های دموگرافیک دو گروه

p	پتدین (تعداد = 15)	کتامین (تعداد = 15)		
0/22	39.7 ± 6.4	38.4 ± 5.6	سن (سال)	
0/55	13 (86 درصد)	12 (80 درصد)	مرد	جنسیت
	2 (14 درصد)	3 (20 درصد)	زن	
0/68	4 (26 درصد)	5 (33 درصد)	زیر دیپلم	سطح تحصیلات
	9 (60 درصد)	7 (47 درصد)	دیپلم	
	2 (14 درصد)	3 (20 درصد)	فوق دیپلم و بالاتر	

نتایج آزمون کولموگراف اسمینرف حاکی از طبیعی بودن توزیع داده ها بود. جهت مقایسه میزان درد در دو گروه کتامین و پتدین از آزمون تی مستقل استفاده شد. نتایج در جدول ۲ ارائه شده است. نتایج نشان می دهد که بین میزان شدت درد در گروه کتامین و پتدین در همه زمان ها تفاوت معنی داری وجود دارد و شدت درد در گروه کتامین نسبت به گروه پتدین کمتر بوده است (جدول ۲).

جدول ۲. میانگین و انحراف درد در گروه های مورد مطالعه

p	پتدین (تعداد = 15)	کتامین (تعداد = 15)	میزان درد
0/001	3/1±0/51	4/2±0/59	2 ساعت پس از عمل
0/001	2/6±0/63	2/9±0/56	4 ساعت پس از عمل
0/001	3/2±0/55	2/5±0/55	6 ساعت پس از عمل
0/001	2/8±0/67	2/2±0/56	12 ساعت پس از عمل
0/001	1/5±0/51	2/1±0/45	24 ساعت پس از عمل

آزمون تی با سطح معنی داری ۰/۰۵

## بحث

فارماکودینامیک خود را عمدتاً از طریق مهار این گیرنده اعمال می‌کند. با این حال، کتامین بر گیرنده‌های دیگری از جمله گیرنده‌های اوبیوئیدی در مغز، نخاع و اعصاب محیطی نیز اثر می‌گذارد و بخشی از اثرات ضد درد آن به این مکانیسم نسبت داده می‌شود. علاوه بر این، کتامین بر گیرنده‌های کولینرژیک نیکوتینی و موسکارینی نیز تأثیر دارد. یکی از مکانیسم‌های مهم کتامین، افزایش اثربخشی مخدرها از طریق بلوک گیرنده‌های NMDA در شاخ پشتی نخاع است. مطالعات نشان داده‌اند که افزودن کتامین به پمپ درد بیماران معتاد می‌تواند میزان مصرف مخدرها را کاهش دهد (۲۴).

کاهش نمره درد در گروه کتامین می‌تواند ناشی از خاصیت ضد درد مستقیم این دارو و نیز تقویت اثرات مخدری از

هدف این مطالعه بررسی و مقایسه تأثیر کتامین و پتدین در کنترل درد بیماران معتاد تحت جراحی شکستگی پروکسیمال هومروس بود. نتایج نشان داد که شدت درد در تمامی زمان‌های ارزیابی شده در گروه کتامین به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه پتدین بود. این یافته با نتایج مطالعات انتظاری (و همکاران ۲۲)، ایمانی و همکاران (۲۳)، نجفی و همکاران (۲۴)، جرسی و بتلهم (۲۵) و همچنین لوفتس (۲۶) و همکاران همخوانی دارد، اما با نتایج گزارش شده توسط پارک و همکاران (۳۷) و کوگن و همکاران (۲۸) ناسازگار است. یکی از دلایل احتمالی این ناهمخوانی می‌تواند تفاوت در دوز مصرفی کتامین در مطالعات مختلف باشد.

در تبیین یافته‌های این مطالعه می‌توان اشاره کرد که کتامین یک آنتاگونیست گیرنده NMDA است و اثرات

می تواند ناشی از اختلاف در طراحی مطالعه باشد. همچنین در مطالعه ای بر روی ۳۰ بیمار نشان داده شد که کتامین با دوز ۱۰ میلی گرم در ساعت موجب کاهش مصرف مخدر و کاهش تهوع پس از جراحی شکم می شود (۳۳).

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که شدت و بروز درد در گروه کتامین نسبت به گروه پتدین در بیماران معتاد تحت جراحی شکستگی پروکسیمال هومروس کمتر است و این موضوع بیانگر اثربخشی بیشتر کتامین در مقایسه با پتدین در این بیماران می باشد. بر اساس این یافته ها، به نظر می رسد استفاده از کتامین می تواند گزینه مناسبی برای کاهش درد پس از جراحی در بیماران معتاد باشد. پیشنهاد می شود در مطالعات آینده از حجم نمونه بزرگ تر و دوره پیگیری طولانی تر برای ارزیابی دقیق تر شدت درد و بررسی عوارض جانبی داروهای تسکینی استفاده شود.

طریق مکانیسم های کولینرژیک، مو و مونوآمینرژیک باشد (۲۹). از سوی دیگر، کتامین با جلوگیری از ایجاد تحمل حاد نسبت به مخدرها و کاهش هیپرالژزی ناشی از آنها، موجب کاهش نیاز به مورفین پس از جراحی می شود (۳۰). تحریک مسیرهای درد (nociceptive) می تواند موجب فعال شدن گیرنده های NMDA شود و مصرف بالاتر مخدرها این روند را تشدید می کند؛ بنابراین افزودن کتامین می تواند از این چرخه جلوگیری کند (۳۰). یافته های این مطالعه با برخی پژوهش های مشابه نیز همخوانی دارد. در یک مطالعه، متوسط مصرف کتامین ۱،۲ میلی گرم در ساعت بود و افزودن آن موجب کاهش قابل توجه درد پس از میکرو دیسکتومی انتخابی شد (۳۱). در مطالعه دیگری، متوسط مصرف کتامین در ۲۴ ساعت اول پس از جراحی شکمی بزرگ ۳،۲ میلی گرم در ساعت بود (۳۲)، اما اثر قابل توجهی مشاهده نشد که این تفاوت

## منابع:

1. Karl JW, Olson PR, Rosenwasser MP. The epidemiology of upper extremity fractures in the United States, 2009. *J Orthop Trauma*. 2015;29(8):e242-4.
2. Kim SH, Szabo RM, Marder RA. Epidemiology of humerus fractures in the United States: nationwide emergency department sample, 2008. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(3):407-14.
3. Chu SP, Kelsey JL, Keegan TH, Sternfeld B, Prill M, Quesenberry CP, et al. Risk factors for proximal humerus fracture. *Am J Epidemiol*. 2004;160(4):360-7.
4. Carofino BC, Leopold SS. Classifications in brief: the Neer classification for proximal humerus fractures. *Clin Orthop Relat Res*. 2013;471(1):39-43.
5. Spross C, Meester J, Mazzucchelli RA, Puskás GJ, Zdravkovic V, Jost B. Evidence-based algorithm to treat patients with proximal humerus fractures—a prospective study with early clinical and overall performance results. *J Shoulder Elbow Surg*. 2019;28(6):1022-32.
6. Handoll HH, Elliott J, Thillemann TM, Aluko P, Brorson S. Interventions for treating proximal humeral fractures in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;6(6):CD000434.
7. Misra A, Kapur R, Maffulli N. Complex proximal humeral fractures in adults—a systematic review of management. *Injury*. 2001;32(5):363-72.
8. Lachiewicz PF. The role of intravenous acetaminophen in multimodal pain protocols for perioperative

- orthopedic patients. *Orthopedics*. 2013;36(2 Suppl):15-9.
9. Arroyo-Novoa CM, Figueroa-Ramos MI, Miaskowski C, Padilla G, Paul SM, Rodríguez-Ortiz P, et al. Efficacy of small doses of ketamine with morphine to decrease procedural pain responses during open wound care. *Clin J Pain*. 2011;27(7):561-6.
10. Honarmand A, Safavi M, Karaky H. Preincisional administration of intravenous or subcutaneous infiltration of low-dose ketamine suppresses postoperative pain after appendectomy. *J Pain Res*. 2011;4:1-6.
11. Durmus M, Kadir But A, Saricicek V, Ilksen Toprak H, Ozcan Ersoy M. The post-operative analgesic effects of a combination of gabapentin and paracetamol in patients undergoing abdominal hysterectomy: a randomized clinical trial. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007;51(3):299-304.
12. Martin TJ, Eisenach JC. Pharmacology of opioid and nonopioid analgesics in chronic pain states. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001;299(3):811-7.
13. Jevtovic-Todorovic V, Hartman RE, Izumi Y, Benshoff ND, Dikranian K, Zorumski CF, et al. Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits. *J Neurosci*. 2003;23(3):876-82.
14. Annetta MG, Iemma D, Garisto C, Tafani C, Proietti R. Ketamine: new indications for an old drug. *Curr Drug Targets*. 2005;6(7):789-94.
15. Ivani G, Vercellino C, Tonetti F. Ketamine: a new look to an old drug. *Minerva Anesthesiol*. 2003;69(5):468-71.
16. Rezagholi P, Goharrizi MASB, Ghiasi MS. The Effect of Ketamine on the Hemodynamic status and Postoperative Pain in Addict Patients Undergoing Cardiac Surgery: A Double-Blind Clinical Trial. *Anesth Pain Med*. 2018;8(5):e81696.
17. Way WL. Opioid analgesics and antagonists. In: Katzung BG, editor. *Basic and Clinical Pharmacology*. 7th ed. Stamford: Appleton & Lange; 1998. p. 496-515.
18. Imani F, Salmanian R, Feiz H. Comparison of co-administration of clonidine and pethidine with bupivacaine during spinal anesthesia. *Zahedan J Res Med Sci*. 2011;13(2):16-20.
19. Ghahiri AA, Fereidoni F, Abdi F, Kian Sadr O. Comparison study on effect of intramuscular petidin injection against intra venues patient control analgesia (PCA) after elective cesarean section. *J Isfahan Med Sch*. 2011;29(130):215-21.
20. Turk DC, Melzack R. The measurement of pain and the assessment of people experiencing pain. In: Turk DC, Melzack R, editors. *Handbook of pain assessment*. 3rd ed. New York: Guilford Press; 2011. p. 3-16.
21. Mokka LB, Terwee CB, van Lummel RC, de Witte SJ, Wetzels L, Bouter LM, et al. Construct validity of the DynaPort® KneeTest: a comparison with observations of physical therapists. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005;13(8):738-43.

22. Entezari S, Imani F, Abdollahzadeh B. Effect of adding Ketamin to the combination of Morphine and Midazolam in opioid tolerant patients on post operative pain. *Anesth Pain Med*. 2015.
23. Imani F, Entezary SR, Faiz SHR, Alebouyeh MR, Nikpour K. Comparing the analgesic effects of adding Ketamine to Morphine with Tramadol after major abdominal surgery under general anesthesia. *Anesth Pain*. 2011;2(2):65-71.
24. Najafi N, Hosseini H, Hatami M, Vakili M, Shishebor F, Zamanian M, et al. Effect of adding Ketamine to morphine in patient controlled analgesia of patients addicted to opioid with post orthopedic operation pain. *Horizon Med Sci*. 2018;24(2):125-31.
25. Gerasi G, Betelhem G. The effect of intravenous ketamine and pethidine on postoperative shivering in surgical patients under general anesthesia in Tikur Anbessa Specialized Hospital, Addis Ababa, Ethiopia: A prospective observational cohort study. *Int J Surg Open*. 2021;36:100404.
26. Loftus RW, Yeager MP, Clark JA, Brown JR, Abdu WA, Sengupta DK, et al. Intraoperative ketamine reduces perioperative opiate consumption in opiate-dependent patients with chronic back pain undergoing back surgery. *Anesthesiology*. 2010;113(3):639-46.
27. Park S, Choi AY, Park E, Park HJ, Lee J, Lee H, et al. Effects of continuous ketamine infusion on hemodynamics and mortality in critically ill children. *PLoS One*. 2019;14(10):e0224035.
28. Cogan J, Lalumière G, Vargas-Schaffer G, Deschamps A, Yegin Z. Low-dose intravenous ketamine for postcardiac surgery pain: effect on opioid consumption and the incidence of chronic pain. *Ann Card Anaesth*. 2017;20(4):395-8.
29. Bell RF, Kalso EA. Ketamine for pain management. *Pain Rep*. 2018;3(5):e674.
30. Joly V, Richebe P, Guignard B, Fletcher D, Maurette P, Sessler DI, et al. Remifentanyl-induced post-operative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiology*. 2005;103(1):147-55.
31. Inturrisi CE. The role of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in pain and morphine tolerance. *Minerva Anesthesiol*. 2005;71(7-8):401-3.
32. Wang L, Johnston B, Kaushal A, Cheng D, Zhu F, Martin J. Ketamine added to morphine or hydromorphone patient-controlled analgesia for acute postoperative pain in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Can J Anaesth*. 2016;63(3):311-25.
33. Reeves M, Lindholm DE, Myles PS, Fletcher H, Hunt JO. Adding ketamine to morphine for patient-controlled analgesia after major abdominal surgery: a double-blinded, randomized controlled trial. *Anesth Analg*. 2001;93(1):116-20.