

ARTICOL DE CERCETARE

Efect analgezic prelungit și hiperalgezie redusă postoperatoriu în chirurgia abdominală la copii după administrarea intraoperatorie de doze mici de ketamină

Dmytro Dmytriiev^{1*}

¹Departamentul de anestezie și terapie intensivă, Universitatea Națională de Medicină din Vinnița, Ucraina.

Autor corespondent:

Dmytro Dmytriiev, PhD

Departamentul de anestezie și terapie intensivă

Universitatea Națională de Medicină din Vinnița

str. Pirogov, 56, or. Vinnița, Ucraina, 21018

e-mail: dmytrodmytriiev@gmail.com

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Nu au fost studiate, deocamdată, efectele asupra durerii, consumului total de morfină și gradului de hiperalgezie mecanică în perioada postoperatorie precoce după chirurgia abdominală la copii, produse de ketamină în doze mici, administrată intraoperatoriu, în perfuzare intravenoasă prelungită.

Ipoteza de cercetare

Administrarea intraoperatorie de doze mici de ketamină (în diapazonul dozelor 0,1-0,5 mg/kg/oră) în perfuzare intravenoasă prelungită oferă o analgezie postoperatorie mai calitativă și de o durată mai lungă, comparativ cu o analgezie balansată, care nu conține antagoniști NMDA.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

A fost demonstrat că perfuzarea intravenoasă în doze mici (0,1-0,5 mg/kg/oră) de ketamină intraoperatoriu reduce semnificativ intensitatea durerii, consumul de morfină și hiperalgezia mecanică în perioada postoperatorie precoce.

Rezumat

Introducere. În acest studiu randomizat, prospectiv, dublu orb, cu 3 loturi paralele, noi am evaluat efectul analgezic al administrării de ketamină intraoperatoriu la 45 de pacienți cu risc anestezic ASA I sau II, beneficiari de intervenții chirurgicale abdominale sub anestezie generală.

Material și metode. Pacienților li s-a administrat 0,1-0,5 mg/kg/oră de ketamină, după inducția în anestezie. În mod aleator, printr-o metodă dublu oarbă, noi am repartizat pacienții în

RESEARCH ARTICLE

Prolonged postoperative analgesic effect and reduced postoperative hyperalgesia, when low dose of ketamine is used intraoperatively in children after abdominal surgery

Dmytro Dmytriiev^{1*}

¹Anesthesia and intensive care department, Vinnitsa National Medical University, Vinnitsa, Ukraine.

Corresponding author:

Dmytro Dmytriiev, PhD

Anesthesia and intensive care department

Vinnitsa National Medical University

56, Pirogov str., Vinnitsa, Ukraine, 21018

e-mail: dmytrodmytriiev@gmail.com

What is not known yet, about the topic

Effects of ketamine (in small doses, administered during the surgery, in prolonged IV infusions) on pain, total need of morphine, and level of mechanical hyperalgesia during the early postoperative period after abdominal surgery in children, have not been studied.

Research hypothesis

Administration during surgery of small doses of ketamine (in ranges of 0.1-0.5 mg/kg/h) in IV perfusions offers better and longer postoperative analgesia compared to a balanced analgesia that does not contain NMDA antagonists.

Article's added novelty on this scientific topic

It has been demonstrated that intravenous infusions of small doses (0.1-0.5 mg/kg/h) of ketamine during the surgery significantly reduces pain intensity, morphine requirements and mechanical hyperalgesia during early postoperative period.

Abstract

Introduction. In a randomized, prospective, double-blinded study with three parallel groups, we assessed the analgesic effect of intraoperative ketamine administration in 45 ASA physical status I or II patients, undergoing abdominal surgery under general anesthesia.

Material and methods. The patients received either IV ketamine 0.1-0.5 mg/kg/h after the induction of anesthesia. We randomly allocated the patients in a double-blinded

3 loturi – primul, de doze mici de ketamină (DMK) (0,1 mg/kg/oră); al doilea – de doze mici de ketamină (0,5 mg/kg/oră) și al treilea lot, de control, prin utilizarea unui tabel de randomizare. Anestezia a fost efectuată cu propofol (3 mg/kg pentru inducție, 60-200 μg/kg/min pentru menținere), vecuroniu (0,1 mg/kg), și N₂O 60% cu O₂, administrat prin mască laringeană. Analgezia postoperatorie a fost, inițial, asigurată cu morfină intravenos, în doză de 0,1 mg/kg la fiecare 4 ore. În loturile DMK, pacienții au primit ketamină intravenos (0,1; 0,5 mg/kg/oră, respectiv), în lotul de control – același tip de anestezie, însă fără ketamină. Au fost înregistrate scorurile de durere, necesarul de morfină, efectele adverse, nivelul seric de cortizol, proteină C reactivă și glucoză.

Rezultate. Pacienții din loturile cu ketamină au necesitat semnificativ mai puțină morfină decât pacienții din grupul de control în primele 48 de ore postoperatoriu (lotul de control: 67,7±38,3 mg vs. lotul ketamină 0,1 mg/kg/oră – 34,3±23,2 mg și lotul ketamină 0,5 mg/kg/oră – 29,5±21,5 mg; p<0,01).

Concluzii. Studiul ne arată că dozele mici de ketamină, utilizate intraoperatoriu în perfuzie continuă de lungă durată, pot intensifica analgezia postoperatorie datorită acțiunii ei asupra fenomenului de sensitizare centrală și reducerii ariei de hiperalgezie postoperatorie. Acest efect este dependent de durata de administrare a ketaminei în timpul intervenției, dar nu și de doză, în intervalele cuprinse între 0,1-0,5 mg/kg/oră.

Cuvinte cheie: doze mici de ketamină, copii, analgezie postoperatorie.

Introducere

Analgezicele disponibile în prezent nu sunt în stare să asigure întotdeauna o calmare eficientă a durerii pacienților în postoperatoriu precoce. În asemenea situații, se crede că durerea este întreținută prin activarea receptorului N-metil-D-aspartat (NMDA). Antagoniștii receptorului NMDA ar putea fi eficienți în reducerea componentului neuropat al durerii postoperatorii la copii, imediat după intervenție [1, 2].

De obicei, opioizii sunt prescriși în mod obișnuit pentru asigurarea analgeziei și confortului pacienților după intervenția chirurgicală. Însă, fenomenul de toleranță, care se manifestă la copiii cărora li se administrează opioizi în perfuzie, impune creșterea treptată a dozei pentru obținerea aceluiași efect. Ketamina este unul dintre antagoniștii receptorului NMDA, care este disponibil pe piață și are un preț redus [2, 3]. Diferite studii pe animale și asupra oamenilor au demonstrat că activarea receptorului N-metil-D-aspartat (NMDA) este implicat în dezvoltarea fenomenului de toleranță al opioizilor și că dezactivarea acestuia ar reduce din manifestarea fenomenului. Ketamina, fiind un antagonist al receptorului NMDA, poate să-l dezactiveze [1-4]. Noi presupunem că ketamina, care, de obicei, este utilizată pentru sedarea și anestezierea copiilor în timpul intervențiilor chirurgicale, poate fi utilizată și în asigurarea analgeziei postoperatorii [4, 5]. În această ordine de idei, ne-am propus să estimăm și să demonstrăm eficiența dozelor mici de ketamină în calmarea durerii postoperatorii recente și în prevenirea hiperalgeziei la pacienții operați. Noi am evaluat

manner to three groups – 1st low dose ketamine group (LDK-group) with its dose – 0.1 mg/kg/h, 2nd LDK-group with 0.5 mg/kg/h, 3rd control group – by using a random number table. Anesthesia was performed with propofol (3 mg/kg for induction, 60-200 μg/kg/min for maintenance), vecuronium (0.1 mg/kg), and 60% N₂O in O₂ via a laryngeal mask airway. Postoperative analgesia was initially provided with IV morphine every 4 hours in dose 0.1 mg/kg. In LDK groups, the patients received IV ketamine (0.1; 0.5 mg/kg/h IV respectively), in the control group – the same general anesthesia, but except ketamine. Pain scores, morphine consumption, side effects, and serum liver cortisol, C- reactive protein and glucose were recorded.

Results. Patients in the ketamine groups required significantly less morphine than those in the control group over 48 h postoperatively (control group – 67.7±38.3 mg vs. LDK 0.1 mg/kg group – 34.3±23.2 mg and LDK 0.5 mg/kg group – 29.5±21.5 mg; p<0.01).

Conclusions. The study shows that a small dose of intraoperative prolonged infusion of ketamine can significantly enhance postoperative analgesia due to the action of ketamine on CNS sensitization and reduce area of postoperative hyperalgesia. This effect is dependent on the timing of ketamine administration during surgery and is not dependent on the dosage 0.1-0.5 mg/kg/h.

Key words: low dose of ketamine, children, postoperative analgesia.

Introduction

Nowadays, available analgesic drugs cannot always produce pain relief in patients with pain syndrome in early postoperative period. It is also believed, that pain development is closely connected with N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) receptor's irritation. Such drugs as NMDA receptors' antagonists may have been efficient in the treatment of neuropathic pain in early postoperative period in children [1, 2].

Usually, opioids are commonly used in patients to provide comfort and pain control after the operation. But opioid tolerance, the need to increase the dose of medication to achieve the same effect, is noticed in children who require opioids' infusions. Ketamine is the one of NMDA receptor antagonist easily and commercially available [2, 3]. Different animals and human studies have shown that activation of the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor is involved in the development of opioid tolerance and that deactivation of this receptor can slow the development of tolerance. Ketamine, been an NMDA receptor antagonist, turns off the NMDA receptor [1-4]. We suppose that ketamine, which is usually used to provide sedation and anesthesia in children during the operations can be applied to provide analgesia in postoperative period [4, 5]. We aimed to determine and prove ketamine's effectiveness (in low dose) in the treatment of early postoperative pain syndrome and prophylactic postoperative hyperalgesia in patients who have been operated. We evaluated the effects of adding low

efectele dozelor reduse de ketamină (DRK) după perfuzarea ei intravenoasă în diferite doze în cadrul unui regim de analgezie postoperatorie multimodală, ce includea un antiinflamator non steroidian cu acțiune lungă. Am încercat, de asemenea, să comparăm plusvaloarea efectului analgezic postoperatoriu, dată de perfuzarea intraoperatorie, în doze mici, a ketaminei și placebo, în cadrul unei analgezii multimodale după intervenția chirurgicală.

Material și metode

Studiul este unul randomizat, dublu orb, prospectiv, cu control placebo și doze mici de ketamină, administrate pacienților beneficiari de chirurgie abdominală. Investigatorii au oferit o informație verbală și scrisă părinților pacienților, iar intervenția a fost efectuată. A fost obținută o aprobare instituțională a studiului. Au fost înrolați 45 de copii cu vârstele cuprinse între 12 și 18 ani. Toți copii înrolați au avut o greutate normală, corespunzătoare vârstei. Copiii erau, în general, sănătoși, statutul ASA I sau II, dar care necesitau intervenții chirurgicale pe abdomen, cu anestezie generală. Criterii de excludere au fost statutul ASA >II, afecțiuni psihiatrice, alte intervenții decât abdomenul, intervențiile efectuate cu anestezie regională, antecedente de durere cronică, medicație de durată cu analgezice și incapacitatea de a înțelege principiul de funcționare al dispozitivului de auto analgezie (PCA).

Odată copiii înrolați, li s-a atribuit un cod de identificare, care a servit drept link pentru randomizare – fie brațul „doze mici de ketamină” (DMK), fie – placebo (ser fiziologic, 0,9% de NaCl). Randomizarea și prepararea soluției medicamentoase injectabile sau placebo a fost efectuată de farmacia spitalului, care a utilizat o listă de numere aleatorii, în serie de câte șase, generată de computer. Respectiv, pacienților li se administra fie DMK, fie placebo. Aleatoriu, pacienții au fost împărțiți în trei loturi: I – lotul DMK cu doza de 0,1 mg/kg/oră; II – lotul DMK cu doza de 0,5 mg/kg/oră și III – lotul de control, utilizând un tabel de randomizare.

Înainte de intervenție, pacienții au fost instruiți cum să comunice intensitatea durerii cu ajutorul scorului verbal (VRS) de 5 puncte (0 = lipsa durerii; 1 = durere ușoară; 2 = durere moderată; 3 = durere intensă; 4 = durere severă), scorului vizual-analgetic (SVA) (0 = fără durere, 10 = durere maximal imaginabilă).

În scop de premedicare, pacienților li s-a administrat intravenos paracetamol 2 g și meloxicam 12,5 mg cu 30 minute până la intervenție. Anestezia a fost realizată cu propofol (3 mg/kg – pentru inducție, apoi – 60-200 μg/kg/min pentru menținere), care a fost oprită cu 30 min înainte de sfârșitul intervenției, vecuroniu (0,1 mg/kg) și 60% N₂O cu O₂ prin mască laringiană.

Un bolus de 1 μg/kg de fentanil a fost administrat cu 10 min înainte de incizie, urmat de o perfuzare continuă de 3 μg/kg/oră, care a fost stopată cu 20 min înainte de suturarea pielii. Obiectivul a fost menținerea presiunii arteriale și a frecvenței cardiace în limitele variației de sub 30% față de valorile preoperatorii.

dose ketamine (LDK) by the way of intraoperative infusion on a multimodal postoperative analgesic regimen, including a long-acting nonsteroidal anti-inflammatory drug. We also tried to compare postoperative analgesia after the intraoperative infusion of ketamine in low doses with a placebo to determine whether the addition of a small dose of ketamine to a multimodal postoperative analgesia could provide analgesic benefits after surgery.

Material and methods

This was a randomized, prospective, double-blinded, and placebo-controlled trial involving low dose ketamine patients undergoing abdominal surgery. The investigators provided verbal and written information to the parents of patients before parental consent, institutional approval were obtained and the surgery was carried out. Forty-five patients admitted for abdominal surgery were recruited for the study. The age of patients ranged from 12 to 18 years old. All children that were included in the trial were of normal weight. They had ASA physical status I or II and were otherwise healthy, and required only scheduled abdominal operations, under general anesthesia. Exclusion criteria included ASA physical status > II, psychiatric disorders, any type of surgery other than thoracic one, surgery performed under regional anesthesia, history of chronic pain, regular medication with analgesics (i.e., unable to understand the patient-controlled analgesia device).

Therefore, as children were enrolled, they were consecutively assigned a subject number that served as the link to the random allocation to either the LDK or placebo – normal saline solution (NaCl 0.9%) group. The randomization and packaging of the LDK and placebo were performed by the hospital pharmacy with a computer-generated list of random numbers in balanced blocks of six. Accordingly, the child received either LDK or placebo. We randomly allocated the patients in a double-blinded manner to three groups – 1st low dose ketamine group (LDK-group) with its dose – 0.1 mg/kg/h, 2nd LDK-group with 0.5 mg/kg/h, 3rd control group – by using a random number table.

Before the surgery, we instructed patients and their parents about the use of a 5-point verbal rating scale (VRS) (0 = no pain; 1 = light pain; 2 = moderate pain; 3 = intense pain; 4 = severe pain), a 10-cm visual analog scale (VAS) (from 0 = no pain to 10 = worst possible pain).

With aim of premedication patients received paracetamol 2 g and meloxicam 12.5 mg IV 30 min before the operation. Anesthesia was performed with propofol (3 mg/kg for induction, 60-200 μg/kg/min for maintenance), vecuronium (0.1 mg/kg), and 60% N₂O in O₂ via a laryngeal mask airway. A bolus of 1 μg/kg fentanil was administered 10 min before surgical incision, followed by a continuous infusion of 3 μg/kg/h, which was stopped 20 min before skin closure. The objective was to maintain arterial pressure and heart rate within 30% of the preoperative value.

The mechanical hyperalgesia threshold was measured pre-

Pragul de hiperalgezie mecanică a fost măsurat preoperatoriu și 12 ore postoperatoriu cu ajutorul filamentelor Von Frey (*Bioseb TM*, Chaville, Franța), în limita la 2 cm a perpendicularei pe incizia chirurgicală (situl portului optic). Setul de filamente constă din 20 de piese de aceeași lungime, însă cu diametre de mărime progresivă. Gradarea filamentelor (1,65-6,65) urmează o funcție logaritmică a echivalentului de forțe, produse de o greutate de la 0,008 până la 300 g pe secțiune. Capătul liber al filamentului a fost aplicat perpendicular pe piele, cu o forță în creștere, până la îndoirea lui. Aplicarea unei forțe suplimentare va îndoi mai tare filamentul, însă forța aplicată, în consecință, va rămâne aceeași. Această proprietate face posibilă aplicarea repetată și reproductibilă a forțelor într-un spectru înalt de toleranță pe suprafața testată. Forța este aplicată continuu timp de 1 s, după care înlăturată. Persoanele au fost instruite să răspundă prin „da”, dacă au simțit atingerea filamentului sau „nu”, dacă nu au simțit-o. Dacă persoana a dat un răspuns negativ, un filament cu un diametru superior a fost aplicat pentru generarea unui stimul de intensitate crescândă, până când s-a obținut un răspuns pozitiv. Pragul de hiperalgezie mecanică a fost definit drept cea mai mică forță (g/mm^2), care a fost aplicată pentru a îndoi filamentul Von Frey și care a fost apreciată de către persoană drept dureroasă. Astfel, obiectivul primar a fost de a determina pragul de hiperalgezie mecanică la 12 ore postoperatoriu.

Înainte fiecărei intervenții, una dintre asistentele medicale, care nu a fost implicată în evaluarea pacientului înrolat în studiu, prepara două seringi identice de 10 mL, care conțineau 0,1 mg/kg sau 0,5 mg/kg de ketamină, dizolvată în soluție izotonică de NaCl. Seringile erau marcate corespunzător fiecărui lot. Atât pacienții, cât și personalul medical, implicat în studiu, nu cunoștea cărui lot de pacienți îi corespund seringile.

În cele 2 grupuri de DMK, pacienților li s-a administrat intravenos fie 0,1 mg/kg/oră, fie 0,5 mg/kg/oră la 10 min după inducția în anestezie și până cu 5 min înainte de sfârșitul intervenției [7].

Pacienții din grupul de control (placebo) au beneficiat de aceeași anestezie, exceptând administrarea de ketamină.

După intervenție și trezirea din anestezie, pacienții erau transferați în unitatea de terapie intensivă chirurgicală, unde rămâneau internați cel puțin 3 ore, după care erau transferați pe secție. Am notat durata de timp până la prima solicitare de analgezie a pacientului. În perioada postoperatorie precoce, durerea era calmată prin administrarea intravenoasă de morfină în doză de 0,1 mg/kg la fiecare 4 ore, conform procedurilor instituționale. În timpul terapiei fizice și schimbării pansamentului, la 24 și 48 de ore postoperatoriu, cu scop de analgezie, pacienților li se administra un bolus intravenos de 1 mg de morfină. Dacă pacienții, totuși, acuzau în continuare durere, încă un mg de morfină le era administrat intravenos după 5 min, fără, însă, a practica o perfuzare continuă, de fond, de opioid [3-5, 7]. Bolusul la cerere al aparatului era setat la 1 mg, iar durata de utilizare a dispozitivului era de 48 de ore, în secția de chirurgie. Începând cu ziua a doua postoperatorie, în schemă era inclus paracetamolul, 1 g la fiecare 6 ore. Intensitatea durerii era autoevaluată de către pacienți cu ajutorul scorului verbal simplu (VRS) sau scorului vizual-analogic (SVA).

operatively and 12 h after surgery using Von Frey filaments (*Bioseb TM*, Chaville, France) on peri-incisional areas, 2 cm above from the perpendicular line of the optical port site. This device consists of 20 monofilaments of constant length with a stepwise progression of diameters. The numerical grade of the filaments (1.65-6.65) corresponds to a logarithmic function of the equivalent forces of 0.008-300 g. When the tip of a fiber of given length and diameter is pressed against a test area at a right angle, the applied force increases as the researcher continues to advance the probe, until the fiber bends. After the fiber bends, further advancement of the probe may induce more bending, but does not apply more force to the test area. This makes it possible to apply reproducible forces within a wide tolerance range to the tested surface. The force is continuously applied for 1 s and then removed. Subjects were instructed to respond “yes” to indicate that contact was felt during the stimulation or “no” to indicate that contact was not felt during the stimulation. If the subject reports a negative answer, a filament with a larger diameter is used and applied with increasing intensity until the subject reacts. The mechanical hyperalgesia threshold was defined as the lowest force (g/mm^2) necessary to bend a Von Frey filament, which was perceived to be painful. The primary endpoint was a mechanical hyperalgesia threshold at 12 h after surgery.

Also at the beginning of the study (before every operation), an individual person from nurse-staff, who was not involved in the evaluation of the patient, prepared two identical syringes of 10 mL containing ketamine 0.1 or 0.5 mg/kg, diluted in isotonic sodium chloride solution. Syringes were labeled for injections of solutions accordingly to every group. All patients and personnel involved in patient management and data collection were unaware of the group to which the patient had been assigned.

In two LDK groups, the patients received IV ketamine (0.1 or 0.5 mg/kg/h IV, respectively) 10 min after the induction of anesthesia by 5 min before the end of surgery [7].

Patients in the control group (placebo) received the same general anesthesia but except ketamine.

After the operation when emerging from anesthesia happened, patients were transferred to the postoperative intensive care unit. Children stayed there for at least 3 h, and after that were discharged to the ward. We recorded the time until the first request for analgesic medication by the patient. In early postoperative period, the pain was controlled by IV morphine delivering every 4 hours in dose 0.1mg/kg according to the standards of postoperative analgesia. During physical therapy sessions 24 and 48 h after surgery, patients used IV morphine bolus (1 mg) before bandage changing to provide analgesia. If patients complained because of disappearing of analgesia they were given morphine 1 mg as an IV bolus with an interval of 5 min and no background infusion or limits [3-5, 7]. This device was set to morphine 1 mg as an IV bolus. This regimen of morphine administration was continued for 48 h on the surgical ward. Acetaminophen, 1 g every 6 h, was

Intensitatea durerii era înregistrată de către asistentele medicale la fiecare oră în primele 2 ore în unitatea de terapie intensivă, apoi – la fiecare 4 ore, timp de 48 de ore, în secția de chirurgie [7]. La fiecare schimbare a pansamentului sau examinării fizice a pacientului de către chirurg, intensitatea durerii (SVA), nivelul de anxietate (scor 0-3: 0 = fără anxietate; 1 = anxietate ușoară; 2 = anxietate moderată; 3 = anxietate intensă) și consumul PCA de morfină era înregistrat de către medic. La descrierea cazurilor de sedare, aceasta a fost caracterizată printr-un scor de 4 puncte: 0 = pacient complet treaz; 1 = pacient somnolent, dar cooperant la instrucțiuni verbale; 2 = pacient somnolent, responsabil la stimuli tactili; 3 = pacient adormit, responsabil la stimulare dureroasă. În unitatea de terapie intensivă, depresia respiratorie era definită drept o sedare persistentă, cu o frecvență respiratorie <10 rpm. În secția de chirurgie, depresia respiratorie era definită drept prezența unui scor de sedare >1 și a unei frecvențe respiratorii <10 rpm [7]. Hipoxemia era considerată atunci când $SpO_2 < 88\%$.

De asemenea, au fost dozate concentrațiile serice de cortizol, proteină C-reactivă și glucoză, pentru a documenta eventuale corelări cu manifestările durerii.

În timpul studiului nostru, așa efecte adverse ca aritmie, dispnee, diplopie, greață, vomă, prurit, disforie, retenție urinară, dacă se întâmplau, erau minuțios înregistrate.

În conformitate cu cele raportate de alți savanți, am anticipat un consum cumulat de morfină de 80 mg în 48 de ore [8]. Mărimea eșantionului de 15 pacienți per grup permite identificarea unei diferențe de 30% în consumul de morfină, cu o diferență medie ($\pm SD$) de 1 mg între loturi, la o putere a studiului de 80% și o eroare $\alpha = 0,05$.

Analiza statistică a fost efectuată cu ajutorul softului SPSS 6.1 pentru Windows. Vârsta, masa corporală, durata intervenției, consumul intraoperatoriu de fentanil și propofol, răstimpul dintre momentul extubării și prima solicitare de analgezic, consumul orar și cel cumulat de morfină timp de 48 de ore și în timpul ședințelor de terapie fizică au fost comparate, între loturi, cu ajutorul testului t-Student.

Scorul vizual-analitic în repaus și la mișcare, în timpul pansamentului, au fost analizate prin intermediul testului ANOVA bifactorial al măsurărilor repetate, la diferite intervale de timp, cu analiză post-hoc cu testul Bonferroni de corecție a erorii de tip I pentru teste multiple de semnificație (de ex., α per număr de teste) [7]. Scorul verbal simplu a fost analizat prin intermediul testului Mann-Whitney (U). Pentru compararea frecvenței efectelor adverse survenite sau a repartizării lor pe sexe, a fost aplicat testul χ^2 . Un $p < 0,05$ a fost considerat statistic semnificativ. Rezultatele sunt exprimate drept medie și deviere standard ($\pm SD$).

Rezultate

În studiu au fost înrolați 45 de pacienți, câte 15 pentru fiecare lot. Nu au fost cazuri de excludere. Toate trei loturile au fost comparabile prin prisma parametrilor demografici, duratei intervenției, consumului intraoperatoriu de propofol și fentanil (Tabelul 1). Toate intervențiile au fost efectuate de aceeași echipă de chirurghi.

added during the second postoperative day. The intensity of pain was assessed by the patients using a VAS and a VRS.

We recorded pain rates hourly in the intensive care unit for 2 h, then every 4 h in the thoracic surgery unit for 48 h by nurses [7]. During each session of bandage changing and physical examination by a surgeon pain intensity (VRS), anxiety (scale 0–3: 0 = no anxiety; 1 = light anxiety; 2 = moderate anxiety; 3 = intense anxiety) and morphine patient analgesia control consumption were recorded by the physician. In the research, sedation was monitored by means of the following 4-point rating scale: 0 = patient fully awake; 1 = patient somnolent and responsive to verbal commands; 2 = patient somnolent and responsive to tactile stimulation; 3 = patient asleep and responsive to painful stimulation. In the intensive care unit, respiratory depression was defined as persistent sedation, respiratory rate <10 breaths/min. In the surgery unit, we defined it as a sedation score when lower 1 and a respiratory rate lower 10 breaths/min [7]. Hypoxemia was noticed if capillary oxygen saturation was lower 88%.

We also measured serum rates of cortisol, Protein C and glucose to find out their correlation with a pain appearance.

During our study every side effects such as arrhythmia, dyspnea, diplopia, nausea, vomiting, pruritus, dysphoria, urinary retention, if happened, were noted with great attention.

According to the data of other scientists, we anticipated the mean analgesia morphine use over 48 h to be 80 mg [8]. The estimated sample size was 15 patients per group to detect a difference of at least 30% in morphine consumption with mean ($\pm SD$) difference between groups of 1 mg, a power of 80%, and $\alpha = 0.05$.

Statistical analyses were performed using SPSS 6.1 for Windows statistical package. Age, weight, length of surgery, total amount of intraoperative propofol and fentanil, time from endotracheal tube removal to first analgesic request, hourly and cumulative doses of morphine over 48 h and during physical therapy were compared using Student's t-tests.

The VAS scores at rest and on movement during bandage changing were analyzed by using two-way repeated-measures analysis of variance and post hoc comparisons at various points in time using Bonferroni's type I error rate correction for multiple tests of significance (i.e., α per number of tests) [7]. VRS scores we analyzed using the Mann-Whitney U-test. For comparing frequency of side effects and sex distribution we used the χ^2 test; $p < 0.05$ was considered statistically significant. Data were expressed as mean $\pm SD$.

Results

Forty-five patients, 15 per every group [7], were enrolled in our study. We had no exclusion. All three groups were comparable with respect to demographic data, surgery duration, and intraoperative doses of propofol and fentanil (Table 1). All patients underwent surgical operations performed by the same team of surgeons.

There was no difference in pain scores or rescue medication between the groups during the first 4 h after surgery.

Nu au fost identificate diferențe dintre scorurile de intensitate ale durerii sau dintre cazurile de utilizare a medicației de salvare între loturi în primele 4 ore postoperatoriu.

Tablelul 1. Parametrii demografici și cei ai intervențiilor la copiii din loturile de studiu.

Parametri	ketamină, doză mică, (0,1 mg/kg/h), (n=15)	ketamină, doză mică, (0,5 mg/kg/h), (n=15)	lot de control, (n=15)
Vârsta, ani	13,4±1,2	14,1±1,8	14,0±2,0
Masa corporală, kg	43,2±9,5	48,4±10,1	46,5±11,1
Durata anesteziei, min	122,2±15,4	120,4±17,0	124,4±20,2
Fentanil, µg/kg/min	1,2±0,4	1,1±0,3	1,3±0,4
Propofol, µg/kg/min	8,2±0,5	7,9±0,4	8,1±0,2

Intensitatea durerii nu a fost semnificativ diferită între loturile, la care li s-a administrat ketamină (Figura 1).

Table 1. Demographic and surgical data of children in the study groups.

Parameters	ketamine, low dose, (0.1 mg/kg/h), (n=15)	ketamine, low dose, (0.5 mg/kg/h), (n=15)	Control group, (n=15)
Age, years	13.4±1.2	14.1±1.8	14.0±2.0
Weight, kg	43.2±9.5	48.4±10.1	46.5±11.1
Anesthesia duration, min	122.2±15.4	120.4±17.0	124.4±20.2
Fentanyl, µg/kg/min	1.2±0.4	1.1±0.3	1.3±0.4
Propofol, µg/kg/min	8.2±0.5	7.9±0.4	8.1±0.2

The VAS pain scores at rest were not significantly different among the groups (Figure 1)

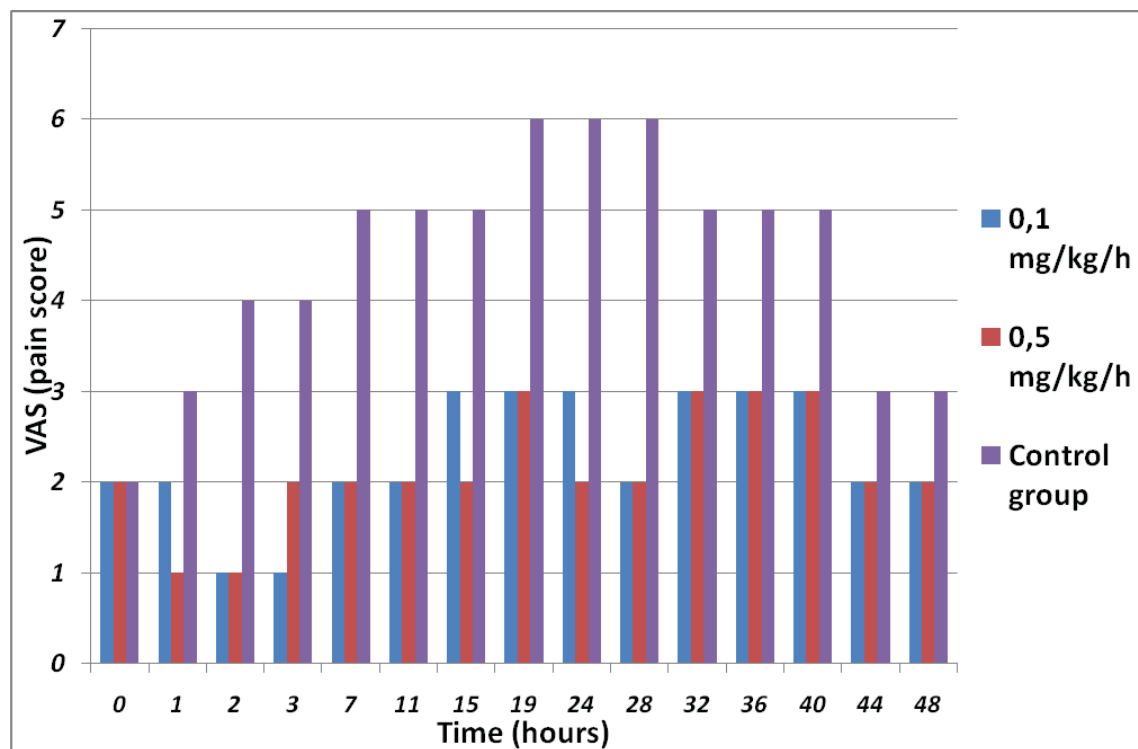


Fig. 1 Scorurile durerii pe durata la 48 de ore postoperatoriu în cele trei loturi de studiu.

Fig. 1 Pain scores in the three groups during 48 h postoperatively.

Durata cuprinsă între momentul extubării și primei solicitări de analgezic în unitatea de terapie intensivă a fost semnificativ mai mare în loturile care au primit ketamină intraoperatoriu, comparativ cu grupul de control (67,3±13,2 min, 72,4±12,4 min și 17,4±7,0 min, $p < 0,01$, pentru, respectiv, lotul ketamină 0,1 mg/kg/oră, lotul ketamină 0,5 mg/kg/oră și lotul de control).

Chiar și între loturile de ketamină, doza de 0,1 mg/kg/oră a avut un efect analgezic ușor mai redus, iar durata până la

The time from endotracheal tube airway removal and the first request for analgesics in the PACU was longer in all two ketamine-treated groups compared with the control group (67.3±13.2, 72.4±12.4, and 17.4±7.0 min for the 0.1 mg/kg/h, 0.5 mg/kg/h, and control groups, respectively; $p < 0.01$). In addition, even the ketamine-group with dose of ketamine 0.1 mg/kg/h having lower analgesic effect prolonged the time of the first analgesic request in comparison with control group (Table 2).

prima cerere de analgezic a fost mai mare, comparativ cu lotul de control (Tabelul 2).

Tabelul 2. Consumul cumulativ de morfină, răstimpul dintre extubare și prima solicitare de morfină și pragul de hiperalgezie mecanică.

Parametri	ketamină, doză mică, (0,1 mg/kg/h), (n=15)	ketamină, doză mică, (0,5 mg/kg/h), (n=15)	lot de control, (n=15)
Consumul total de morfină			
• 24 ore postoperatoriu, mg	28,2±8,4*	24,2±7,8*	49,7±14,1
• 48 ore postoperatoriu, mg	34,3±13,2*	29,5±11,5*	67,7±18,3
• prima solicitare de morfină, min	67,3±13,2*	72,4±12,4*	17,4±7,0
Pragul de hiperalgezie mecanică			
• preoperatoriu, g/mm ²	196,2±32,4	195,8±34,2	196,0±33,8
• 24 ore postoperatoriu, g/mm ²	130,4±30,4	84,8±29,2*	132,4±28,2

Notă: * – p<0,01 dintre loturile ketamină vs. lotul de control.

Consumul cumulativ de morfină la 24 și 48 de ore a fost mai mare în lotul de control, comparativ cu loturile de ketamină (p<0,01). Diferența dintre 0,1 mg/kg/oră și 0,5 mg/kg/oră în loturile ketamină nu a fost semnificativă și lotul de control a fost semnificativă, de asemenea (p<0,01) (Tabelul 2). Consumul cumulativ de morfină în zilele postoperatorii 1 și 2 a fost mai mic în loturile de ketamină, comparativ cu cel de control pentru toate ferestrele de timp, luate în considerație, cu o diferență semnificativă în primele 3 ore postoperatoriu și în intervalul de 19-24 ore postoperatoriu (p<0,01). Consumul de morfină a fost mai mic în prima oră (p<0,01) și similar în ora a doua între loturile 0,1 mg/kg/oră și 0,5 mg/kg/oră de ketamină și cel de control. Lotul de ketamină 0,1 mg/kg/oră a urmat aceeași tendință de consum a morfinei, ca și lotul de 0,5 mg/kg/oră de ketamină, cu o descreștere semnificativă în intervalul dintre 24 și 48 de ore postoperatoriu (p<0,05).

De asemenea, am constatat, că nivelele serice de cortizol și proteină C reactivă corelează cu manifestarea durerii (Tabelul 3). De exemplu, în loturile de 0,1 mg/kg/oră și 0,5 mg/kg/oră de ketamină, concentrația serică de cortizol a fost semnificativ mai joasă decât în lotul de control. Evoluția proteinei C reactive a fost similară cortizolului. În lotul de control, între orele 12 și 24 postoperatoriu, nivelele de cortizol și de proteină C reactivă au crescut marcat, comparativ cu loturile de 0,1 mg/kg/oră și 0,5 mg/kg/oră de ketamină. Nivelele serice de cortizol, proteină C reactivă și de glucoză nu diferă semnificativ între loturile de ketamină (Tabelul 3).

Percepția durerii, consumul de morfină, nivelul de anxietate în timpul pansamentelor și a sesiunilor de terapie fizică la 24 și 48 de ore este comparată în Tabelul 4. Noi am constatat un consum semnificativ mai redus de morfină în loturile de ketamină pe durata primului și celui de al doilea pansament, efectuat la 24 de ore, comparativ cu lotul de control. Anxietatea și intensitatea durerii au fost comparabile între loturile de ketamină. În timpul celui de al treilea pansament și ședințe de

Table 2. Cumulative morphine consumption and time from endotracheal tube removal and first morphine request and mechanical hyperalgesia threshold.

Parameters	ketamine, low dose, (0,1 mg/kg/h), (n=15)	ketamine, low dose, (0,5 mg/kg/h), (n=15)	Control group, (n=15)
Total morphine consumption			
• 24 h postoperative, mg	28.2±8.4*	24.2±7.8*	49.7±14.1
• 48 h postoperative, mg	34.3±13.2*	29.5±11.5*	67.7±18.3
First morphine request, min	67.3±13.2*	72.4±12.4*	17.4±7.0
Mechanical hyperalgesia threshold			
• preoperative, g/mm ²	196.2±32.4	195.8±34.2	196.0±33.8
• 24 h postoperative, g/mm ²	130.4±30.4	84.8±29.2*	132.4±28.2

Note: * – p<0.01 between ketamine groups vs. control group.

Cumulative morphine consumption at 24 and 48 h was greater in the CONT group than in the ketamine groups (p<0.01). The difference between 0.1 mg/kg/h and 0.5 mg/kg/h ketamine groups and both other experimental groups was not significant (p<0.01) (Table 2). Incremental morphine consumption by patients on Postoperative Days 1 and 2 was less in the 0.1 and 0.5 mg/kg/h groups than in the control group for all studied periods, with a significant difference in the first 3 h and at 19-24 h (p<0.01). Morphine consumption was less in the first hour (p<0.05) and similar in the second hour in 0.1 and 0.5 mg/kg/h groups in comparison with the control group. The 0.1 mg/kg/h group then followed the same time course in morphine use as the 0.5 mg/kg/h group, with a significant decrease at 24 to 48 h (p<0.05).

We also have found that levels of cortisol and protein C correlated with pain appearance (Table 3). For example, after the operation levels of cortisol in 0.1 and 0.5 mg/kg/h-group were significantly lower than in control group. The tendency of protein C concentrations was typically stable as in the case of cortisol. In control groups on 12th and 24th hours, levels of cortisol and protein C increased greatly in comparison with 0.1 and 0.5 mg/kg/h groups. Serum levels of cortisol, protein C and between glucose 1st and 2nd study groups differed insignificantly (Table 3).

The degree of pain perception, morphine consumption, anxiety, during the wound bandage changing and physiotherapy sessions at 24 and 48 h are compared in Table 4. We noted significantly lower morphine consumption in the LDK groups during the first and second sessions of wound bandage changing at 24 h than in the control group. Anxiety and pain scores were comparable in the two groups during this session. During the third physical therapy and wound bandage changing sessions, there were no intergroup differences. VRS scores were lower at 48 h than at 24 h.

Tabelul 3. Modificările postoperatorii ale indicatorilor biochimici în loturile de studiu.

Parametri	Preoperatoriu	1 oră postoperatoriu	7 ore postoperatoriu	12 ore postoperatoriu	24 ore postoperatoriu
Lot de control (n=15)					
Glucoză, mmol/L	5,01±1,2	6,01±1,1*	7,30±0,7*	7,2±0,5*	6,20±0,8*
Cortizol, nmol/L	412,4±71,8	622,4±82,4*	610,2±74,2*	588,4±71,0*	544,0±82,0*
Proteină C, mg/dL	0,8±0,25	1,3±0,2*	2,2±0,3*	3,8±0,2*	5,0±0,1*
Lot ketamină, doză mică (0,1 mg/kg/oră), (n=15)					
Glucoză, mmol/L	5,4±1,4	5,3±0,4#	5,2±0,7#	5,2±0,4#	5,0±0,6#
Cortizol, nmol/L	432,0±67,4	499,2±91,0#	542,2±64,4#	510,0±74,4#	504,4±80,8
Proteină C, mg/dL	0,78±0,3	1,1±0,2	1,3±0,25#	1,4±0,5#	1,0±0,2#
Lot ketamină, doză mică (0,5 mg/kg/oră), (n=15)					
Glucoză, mmol/L	4,0±1,5	5,1±0,3**	5,6±0,6**	5,2±0,5**	4,8±0,8
Cortizol, nmol/L	435,5±65,5	459,4±74,2#	524,6±68,1#	514,2±54,5#	502,4±60,4
Proteină C, mg/dL	0,88±0,45	1,0±0,7	1,2±0,45#	1,4±0,8#	1,1±0,1

Notă: * – p<0,001, comparativ cu preoperatoriul; # – p<0,001, comparativ cu lotul de control. Rezultate prezentate drept medie și deviere standard. Aplicat testul t-Student.

terapie fizică, nu au mai existat diferențe intergrup. Scorurile de intensitate ale durerii au fost mai joase la 48 de ore decât la 24 de ore postoperatoriu.

Tabelul 4. Scorurile de durere și de anxietate, precum și consumul de morfină în timpul pansamentului și ședințelor de terapie fizică.

	24 ore postoperatoriu		48 ore postoperatoriu	
	Lot de control	Lot ketamină (0,1 mg/kg/oră)	Lot de control	Lot ketamină (0,5 mg/kg/oră)
Durere, VRS [†]	2,9±0,4#	2,4±0,6#	1,8±1,5	1,8±0,7
Anxietate, VRS	2,5±1,0	2,4±0,8	2,3±1,4	1,6±0,7
Consum morfină, mg	3,8±1,7#	1,2±0,4**	0,6±0,7	0,4±0,5

Notă: [†] – scorul verbal simplu; * – p<0,001, comparativ lotul de control. # – p<0,001, ziua 1 comparativ cu ziua 2. Rezultatele prezentate drept medie și deviere standard.

Câte trei cazuri de greață au fost constatate în fiecare grup și un caz de retenție urinară în lotul de ketamină (0,1 mg/kg/oră). Voma, care ar fi necesitat administrare de antiemetic, a fost fără diferențe semnificative între loturi: constatat 1 caz – în lotul ketamină (0,1 mg/kg/oră), 1 caz – în lotul ketamină (0,5 mg/kg/oră) și două cazuri – în lotul de control. Doi paci-

Table 3. Postoperative modifications of biochemistry findings in study groups.

Parameters	Preoperative	1 h postoperative	7 h postoperative	12 h postoperative	24 h postoperative
Control group (n=15)					
Glucose, mmol/L	5.01±1.2	6.01±1.1*	7.30±0.7*	7.2±0.5*	6.20±0.8*
Cortisol, nmol/L	412.4±71.8	622.4±82.4*	610.2±74.2*	588.4±71.0*	544.0±82.0*
Protein C, mg/dL	0.8±0.25	1.3±0.2*	2.2±0.3*	3.8±0.2*	5.0±0.1*
Ketamine group, low dose (0.1 mg/kg/h), (n=15)					
Glucose, mmol/L	5.4±1.4	5.3±0.4#	5.2±0.7#	5.2±0.4#	5.0±0.6#
Cortisol, nmol/L	432.0±67.4	499.2±91.0#	542.2±64.4#	510.0±74.4#	504.4±80.8
Protein C, mg/dL	0.78±0.3	1.1±0.2	1.3±0.25#	1.4±0.5#	1.0±0.2#
Ketamine group, low dose (0.5 mg/kg/h), (n=15)					
Glucose, mmol/L	4.0±1.5	5.1±0.3**	5.6±0.6**	5.2±0.5**	4.8±0.8
Cortisol, nmol/L	435.5±65.5	459.4±74.2#	524.6±68.1#	514.2±54.5#	502.4±60.4
Protein C, mg/dL	0.88±0.45	1.0±0.7	1.2±0.45#	1.4±0.8#	1.1±0.1

Note: * – p<0.001, comparatively with preoperative; # – p<0.001, comparatively with control group. Results are presented as mean values and standard deviation. Student-t test applied.

Table 4. Pain scores, anxiety, and morphine consumption during bandage changing, physiotherapy sessions.

	24 h postoperative			48 h postoperative		
	Control group	Ketamine group (0.1 mg/kg/h)	Ketamine group (0.5 mg/kg/h)	Control group	Ketamine group (0.1 mg/kg/h)	Ketamine group (0.5 mg/kg/h)
Pain, VRS [†]	2.9±0.4#	2.4±0.6#	1.6±0.4**	1.8±1.5	1.8±0.7	1.9±0.9
Anxiety, VRS	2.5±1.0	2.4±0.8	1.6±0.7	2.3±1.4	1.6±0.7	1.6±0.7
Morphine consumption, mg	3.8±1.7#	1.2±0.4**	1.4±0.7**	0.6±0.7	0.4±0.5	0.4±0.5

Note: [†] – verbal rating; * – p<0.001, compared to study group. # – p<0.001, day 1 compared to day 2. Results are presented as mean values and standard deviation.

Three cases of nausea in each group and one case of urinary retention in 0.1 mg/kg/h group were observed. The fact of vomiting requiring treatment happened with no significant differences among groups (one in the 0.5 mg/kg/h group, one in 0.1 mg/kg/h group, and two patients in the control group, respectively). Two patients in 0.5 mg/kg/h group reported slight sedation. There was one case of hallucinations in

enți în lotul de ketamină (0,5 mg/kg/oră) au fost ușor sedați. A fost un singur caz de halucinații în lotul ketamină 0,1 mg/kg/oră). În toate cele trei loturi, nu au fost înregistrate cazuri de disforie, prurit, diplopie sau depresie respiratorie.

Discuții

Cercetarea noastră a demonstrat că perfuzarea intravenoasă intraoperatorie continuă de doze mici de ketamină crește răstimpul primei solicitări de analgezic, reduce cu 50% necesarul postoperatoriu de morfină în primele 48 de ore după intervențiile pe abdomen la copiii de vârste cuprinsă între 5 și 18 ani. Însă, acest efect nu a fost condiționat de doza perfuzată de ketamină, cu toate că analgezia a fost puțin mai bună în lotul de ketamină (0,5 mg/kg/oră). În general, calitatea analgeziei a fost similară în ambele loturi de ketamină. Presupunem că aceste efecte au fost datorate interacțiunii cu receptorii NMDA, care au asigurat o analgezie adecvată și comparabilă în perioada postoperatorie precoce [1, 3-5, 9].

Laparotomia mediană a fost selectată drept model chirurgical de studiu, deoarece este o intervenție dureroasă postoperatoriu și frecvent efectuată [10]. Foarte frecvent, opioizii sunt necesari pentru a calma eficient durerea postoperatoriu [3, 4, 10, 11]. Noi am decis să administrăm doze mici de ketamină (0,1 mg/kg/oră și 0,5 mg/kg/oră) în perfuzare intravenoasă continuă intraoperatoriu, deoarece a fost demonstrată eficiența acestei metode [4, 6, 12]. Doza cea mai mică a avut avantaje evidente referitor la frecvența efectelor adverse. Am practicat o anestezie balansată, utilizând propofolul și un opioid. Pentru a limita un eventual bias, cauzat de efectul analgezic preemptiv al opioidului, am reținut administrarea primei doze intraoperatorii de fentanil, cu toate că însăși existența acestui fenomen este pusă la îndoială [13].

Noi am observat, că efectul analgezic, produs de ketamină, a fost independent de doză, indiferent dacă s-a administrat 0,1 sau 0,5 mg/kg/oră. De asemenea, un efect de reducere a consumului postoperatoriu de morfină s-a observat odată ce a fost utilizată ketamina. Aceste efecte par să fie condiționate de efectele farmacologice ale medicamentului. Studiul nostru este primul care estimează, cu exactitate, efectul la două doze mici, dar diferite de ketamină, administrate intraoperatoriu în perfuzare intravenoasă continuă prelungită.

Fu E. și coaut (1997) [20] au comparat administrarea preemptivă sistemică de ketamină cu cea administrată după închiderea plăgii postoperatorii la pacienții beneficiari de chirurgie abdominală și au constatat, că un efect analgezic preemptiv, totuși, există. Totuși, în acest studiu, lotul de analgezie preemptivă a primit mai multă ketamină (0,5 mg/kg la inducție, urmată de o perfuzare intravenoasă continuă de 10 μg/kg/min), comparativ cu lotul, unde ketamina s-a administrat după închiderea plăgii operatorii (0,5 mg/kg, bolus intravenos), ceea ce sugerează că diferențele observate s-ar datora dozelor diferite. Mai mult, modalitatea de administrare a ketaminei în lotul preemptiv și în cel de la închiderea plăgii operatorii nu permit o evaluare exactă a efectului momentului injectării medicamentului [20]. Iar faptul că în studiul menționat autorii nu au utilizat opioizii intraoperatoriu, ar putea influența rezultatele studiului.

0.1 mg/kg/h group. No dysphoria, pruritus, or diplopia were registered in any group. No case of respiratory depression occurred during the study.

Discussion

The results of our research work demonstrate that a small dose of ketamine prolonged infusion administered intraoperatively delays the first request for analgesic, produces a significant 50% morphine-sparing effect during the first 48 hours after abdominal surgical operations performed in children in the from 5 to 18 years of age. However, this delayed beneficial effect was not significantly related to the dose of intraoperative ketamine administration. However, the analgesic effect was a little bit better in the 2nd group (ketamine dose 0.5 mg/kg/h). However, the general value of analgesia effect was approximately the same in these two groups. We can explain this phenomenon probably because of its influence on NMDA receptors providing an adequate and comparable analgesia in early postoperative period [1, 3-5, 9].

AMLR was chosen as a clinical model in to investigate the analgesic effect of intraoperative ketamine because, this surgery, as any other classically performed surgery, is painful postoperatively [10]. Very often opioids are required to provide adequate postoperative analgesia effect [3, 4, 10, 11]. We have chosen small doses of ketamine (0.1, 0.5 mg/kg/h) for prolonged intraoperative infusion that had been proven effective [4, 6, 12]. The small dose had the clear advantage of avoiding side effects. We used balanced anesthesia, combining an opioid and propofol, during surgery. To limit possible confusion related to the preemptive analgesic effect of the opioid, we delayed the first administration of intraoperative fentanil, although the preemptive analgesic effect of an intraoperative opioid is controversial [13].

We observed that the analgesic effect of ketamine is not dependent on its dose if 0.1 or 0.5 mg/kg/h are used. By contrast, immediate morphine consumption was lower when ketamine was used during the surgery then in control group. This result is likely related to a pharmacological action of the drug. Our study is the first that precisely compared the effect of the different doses of prolonged intraoperative IV infusion of ketamine.

Some researchers as Fu E. *et al.* (1997) [20] compared preemptive administration of systemic ketamine with post-wound closure administration of ketamine in patients undergoing abdominal procedures, and they came to the conclusion that there was a preemptive analgesic effect. However, in that study, patients in the preemptive group received more ketamine, because they received 0.5 mg/kg at the time of anesthetic induction, followed by an infusion of 10 μg/kg/min during surgery, compared with only a 0.5 mg/kg bolus dose in patients in the post-wound closure group, which suggests that the benefit of preadministration could be due only to the difference in dosage. Moreover, because of additional differences in the administration of ketamine in the preemptive group compared with the post-wound group, the study by Fu E. *et al.* [20] cannot precisely evaluate the role of timing of administra-

Royblat L. și coaut. (1997) [22] și Tverskoy M. și coaut. (1994) [12] au demonstrat beneficiul ketaminei, administrate intraoperatoriu, asupra intensității durerii postoperatorii, a hiperalgeziei din jurul plăgii și a necesarului postoperatoriu de morfină, dar ei nu au investigat influența ketaminei, administrată preoperatoriu versus postoperatoriu.

Referitor la efectele analgezice preemptive ale ketaminei, administrate peridural, rezultatele obținute sunt controversate. A fost un studiu cu rezultate pozitive, unde morfina a fost combinată cu ketamina [11] și altul – cu rezultate negative, unde morfina a fost administrată singură [16]. În studiile pe voluntari, ketamina reduce durerea evocată de capsaicină, alodinia și hiperalgezia, indiferent dacă a fost administrată înainte sau după aplicarea capsaicinei [17]. În studiile pe animale, un antagonist NMDA reduce sensibilizarea centrală, indiferent când a fost administrat în raport cu stimulul nociceptiv [18]. Reiesind din aceste date, se pare că momentul administrării medicamentelor care interacționează cu receptorul NMDA nu este decisiv. Datele susțin convingerea, precum că stimulii dureroși postoperatorii de lungă durată, care sunt produși de inflamația apărută în urma lezării țesuturilor, sunt mai importanți decât cei de scurtă durată, aplicați intraoperatoriu și care pot sensibiliza cornul medular dorsal [19]. Iată de ce noi am presupus, că administrarea intraoperatorie de ketamină, care este un antagonist NMDA, asigură un efect analgezic, deoarece blochează stimularea intraoperatorie. Este similar explicației, de ce efectul analgezic preemptiv este insuficient la administrarea unică preoperatorie a ketaminei [7]. De asemenea, se confirmă eficiența administrării intraoperatorii de doze mici de ketamină, comparativ cu administrarea ei în doză unică. Comparativ cu placebo, administrarea intraoperatorie de doze mici de ketamină (în doze de 0,1 mg/kg/min sau 0,5 mg/kg/min), asigură o analgezie semnificativă pentru 48-72 de ore. Cu toate că scorurile durerii practice, nu au fost afectate, reducerea la jumătate a consumului postoperatoriu de morfină demonstrează eficiența analgezică a ketaminei. Acest efect de reducere a necesarului de morfină este mai mic decât cel observat în alte studii, care au observat administrarea de doze mici de ketamină fie intraoperatoriu [8, 12, 14], fie postoperatoriu [20, 21]. Noi nu am observat nicio schimbare în frecvența efectelor adverse, produse de morfină, deoarece numărul de pacienți studiați a fost mic. O așa reducere a necesarului postoperatoriu de morfină este semnificativă din punct de vedere clinic.

Totuși, o calmare semnificativă a durerii a fost obținută în loturile de ketamină în timpul primei sesiuni de terapie fizică. Acest fapt este reflectat printr-un necesar de morfină mai redus, inclusiv, pentru pansamente. Din câte cunoaștem, nu au fost publicate studii, care au evaluat efectele analgezice după o perfuzare intravenoasă prelungită intraoperatoriu de ketamină în doze de 0,1 sau 0,5 mg/kg/oră, în timpul efectuării primului pansament postoperatoriu și al sesiunilor de terapie fizică, după chirurgia abdominală [14, 21]. Noi am observat această interacțiune dintre ketamină și necesarul de morfină în timpul primei sesiuni de terapie fizică, care este dureroasă. Desigur că în acest moment efectul farmacologic al ketaminei era epuizat; acest beneficiu nu a persistat mai mult de 72 de

ora. În addition, the fact that these authors did not use any opioid during surgery may have sensitized their study.

Roytblat L. *et al.* (1997) [22] and Tverskoy M. *et al.* (1994) [12] have demonstrated the benefit of an intraoperative ketamine administration in reducing postoperative pain or wound hyperalgesia and postoperative morphine requirements, but they did not investigate the influence of presurgical versus postsurgical ketamine administration. Speaking about preemptive analgesic effects of epidural morphine should be mentioned that results concerning these methods are conflicting. They were positive in one study combining morphine and ketamine [11] and negative in another using morphine alone [16]. In volunteers, ketamine reduced capsaicin-evoked pain, allodynia, and hyperalgesia by approximately the same degree whether given before or after the capsaicin [17]. It is considered, that an NMDA antagonist were effective in reducing central sensitization when administered either before or after the nociceptive inputs, proved in an animal study [18]. According to these facts, it is conceivable that the timing of administration for the expression of NMDA receptor antagonist-induced analgesia is not decisive. These findings support the belief that prolonged postoperative pain stimuli resulting from the inflammatory reaction to damaged tissue are more determinant, than short-lasting intraoperative stimuli, which may produce hypersensitivity in the spinal cord [19]. That is why, we suppose that intraoperative administration of ketamine – an NMDA antagonist – provides analgesic effect as it stops intraoperative stimuli. This is likely the main explanation of the insufficient preemptive analgesic effect of a single dose of an analgesic administered before surgery [7]. And it also proves the effectiveness of intra operative administration of low-dose ketamine and shows the priority of this method then single analgesic administration. Compared with a placebo, the prolonged intraoperative administration of a small dose of ketamine offered significant analgesia during the period from 48-72 hours (in doses 0.1 and 0.5 mg/kg/h) of follow-up. Although the pain scores at rest were not modified, the 50% morphine-sparing effect observed at 48-72 hours reflected the analgesic effect of ketamine. Such morphine sparing level is lower in comparison to that observed in other studies using single administration of small ketamine doses either preoperatively [8, 12, 14] or postoperatively [20, 21]. We did not observe any change in the incidence of morphine-related side effects, because of small number of patients involved in the research. Such phenomenon of morphine reduction in consumption is clinically relevant.

However, significant pain relief was obtained in two ketamine-treated groups during the first physical therapy session. This is reflected by lower morphine requirements during this session and first wound dressings' changing, also. As far as we know, no study, held previously, had evaluated such analgesic effect of prolonged infusion of ketamine in doses 0.1, 0.5 mg/kg/h during physical therapy session and first wound dressings' changing after abdominal surgery [14, 21]. We observed this action of ketamine on morphine requirement and pain provoking during the first physical therapy session. Of course,

ore în ambele loturi. Efectele analgezice postoperatorii ale ketaminei perfuzare intravenos prelungit intraoperatoriu, reflectate în rezultatele noastre, sunt similare datelor raportate de alți cercetători. De exemplu, Royblatt L. și coaut. (1993) [22] au observat persistența timp de 6 ore a efectului analgezic al ketaminei, administrate în doză de 0,15 mg/kg; Tverskoy M. și coaut. (1994) [12] au descris o reducere a ariei de hiperalgezie pericicatriceale 48 de ore postoperatoriu, după utilizarea ketaminei. Fu E. și coaut. (1997) [20] a demonstrat reducerea necesarului de morfină 48 de ore postoperatoriu la o administrare preemptivă de morfină. Reducerea necesarului de morfină a rămas semnificativă la 24 de ore postoperatoriu după inducția anesteziei cu ketamină în timpul intervenției cezariene electivă. Analizând rezultatele obținute și luând în considerație datele raportate de alți investigatori, noi presupunem că perfuzarea intravenoasă continuă de ketamină în doze mici (0,1-0,5 mg/kg/oră) induce un efect persistent asupra sensibilizării sistemului nervos central la durere, cauzată de influxul nociceptiv crescut în timpul și după intervenția chirurgicală, indiferent de modalitatea de administrare. Rezultatul este similar – acționarea de lungă durată a ketaminei asupra sensibilizării centrale [21].

Efectele analgezice ale ketaminei sunt mediate prin mai multe mecanisme [22]. Antagonismul necompetitiv al receptorului NMDA asigură cea mai mare parte din efectul analgezic prin blocarea canalului ionic al receptorului [22]. Apoi, antagoniștii NMDA reduc fenomenul de amplificare și sensibilizare centrală, unde receptorii NMDA joacă un rol central, în timp ce morfina abolește fenomenul de amplificare doar în doze foarte mari [23]. Acest efect de durată asupra sensibilizării celulare ar putea explica analgezia extinsă după perfuzarea continuă de ketamină în doze mici, pe care noi am studiat-o. Prin aceleași mecanisme explicăm și efectul preventiv la dezvoltarea hiperexcitabilității.

Pe de altă parte, o altă ipoteză stipulează că dozele mici de ketamină ar avea o interacțiune sinergică cu opioizii, cărora le blochează efectul de activare al receptorilor NMDA [24]. În plus, potențierea efectelor morfinei, administrate intratecal, de către un antagonist NMDA, cu referire asupra fenomenului de amplificare a nocicepției, produs de fibrele C în cornul medular dorsal, a fost raportat în alt studiu clinic [23]; de asemenea, antagoniștii NMDA par să posede un avantaj suplimentar, ce constă în atenuarea fenomenului de toleranță, produs de opioizi [24]. Aceste rezultate fac posibilă adăugarea unor doze mici de ketamină la morfina care este administrată intravenos.

Mai departe, o analgezie calitativă în perioada postoperatorie precoce este un factor care asigură o recuperare postoperatorie mai scurtă, o ambulație mai rapidă și o durată totală de spitalizare mai redusă [25].

Tehnicile de analgezie regională (blocul de nervi periferici sau analgezia peridurală) sunt foarte eficiente în blocarea durerii provocate, însă acestea necesită dispunerea unui personal instruit în domeniu și pot avea efecte secundare semnificative, dar pot fi indicate pentru intervenții mai invazive [25]. Analgezicele sistemice, în cadrul unei analgezii balansate, sunt mai adecvate pentru chirurgia abdominală. În acest studiu, rezultatele noastre sugerează că ketamina ar fi un component valoros.

this period of time was beyond the pharmacological actions of ketamine. This benefit did not persist at longer than 72 hours in both groups. Postoperative analgesia effect of prolonged intraoperative low-dose ketamine administration, reflected in our results, can be proved by the data described by other scientists. For example, Royblatt L. *et al.* (1997) [22] found pain relief after the administration of ketamine 0.15 mg/kg mainly during six hours; Tverskoy M. *et al.* (1994) [12] showed a decrease in wound hyperalgesia 48 hours after anesthesia using ketamine. Fu E. *et al.* (1997) [20] observed a decrease in morphine requirement induced by preemptive ketamine during the two days of their study. The reduction of morphine consumption was still present 24 hours after an induction of anesthesia with ketamine for elective cesarean section. Analyzing the results we have got, and taking in to account some data reported by other researches we suppose that prolonged infusion of ketamine in low-dose (0.1-0.5 mg/kg/h) provides the persistent effect on central nervous system (CNS) sensitization to pain caused by increased nociceptive input during and after surgery, regardless of the regimen of administration, either as a continuous infusion. It results in long-lasting effect of ketamine on central sensitization [21].

Analgesic properties provided by ketamine are mediated by a number of mechanisms [22]. NMDA receptor noncompetitive antagonism accounts for most of its analgesic effects through a use-dependent channel blockade [22], NMDA receptor antagonists reduced wind-up and central sensitization, and the receptors for NMDA are thought to play a pivotal role in CNS nociceptive sensitization, whereas morphine abolished wind-up only at very large doses [23]. This long-term effect on cellular sensitization may explain the extended analgesic action of prolonged infusion of low-dose ketamine that we examined. Also by these mechanisms we can explain the preventive effect on the development of hyper excitability.

On the other hand, there is another hypothesis, which explains the analgesic effect of low-ketamine doses consists in the synergistic interaction among opioids, eliciting activation of the NMDA receptors [24] and NMDA antagonists. Furthermore, potentiation between the effects of intrathecal morphine and an NMDA antagonist on wind-up of C fiber-evoked responses of spinal dorsal horn neurons has been reported by other researchers in a clinical study [23], also NMDA antagonists seem to have the additional advantage of attenuating analgesic tolerance to opioids [24]. These results suggest the possibility of adding small-dose ketamine to morphine administered IV.

Furthermore, effective pain control during early post-operative period is a factor in better and faster postoperative recovery, earlier ambulation, and shorter duration of hospital stay [25].

Techniques using regional analgesia (peripheral nerve block or epidural analgesia) are especially effective in blocking provoked pain, but they require technical expertise, may have significant side effects, and may be indicated in invasive surgery [25]. Systemic analgesics in a multimodal approach are more appropriate to abdominal surgery. In this analgesic regimen, our results suggest that ketamine may be a useful component.

Concluzii

Studiul nostru demonstrează, că dozele intraoperatorii mici de ketamină, administrate în perfuzare intravenoasă continuă, prelungită, pot amplifica semnificativ gradul de analgezie postoperatorie în chirurgia abdominală, fără efecte adverse. Acesta este rezultatul probabil al ketaminei asupra fenomenului de sensibilizare centrală. Efectul este dependent de momentul și durata administrării ketaminei în timpul intervenției chirurgicale și nu depinde de doză, în diapazonul 0,1-0,5 mg/kg/oră.

Declarația de conflict de interes

Autorul declară lipsa oricăror potențiale conflicte de interes.

Conclusions

In conclusion, our study shows that a small dose of intraoperative prolonged infusion of ketamine can significantly enhance postoperative analgesia after AMLR without any side effects. This is probably due to the action of ketamine on CNS sensitization. This effect is dependent on the timing of ketamine administration during surgery and is not dependent on the dosage in the diapason from 0.1 to 0.5 mg/kg/h.

Declaration of conflicting interests

The author declares no potential conflict of interests.

Referințe / references

1. Wall PD. The prevention of postoperative pain. *Pain*, 1988; 33: 289-90.
2. Cindy Darnell. Pharmacokinetics of low dose ketamine infusion. *ClinicalTrials.gov* on October 04, 2010.
3. Moiniche S., Kehlet H., Dahl J. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief. *Anesthesiology*, 2000; 96: 725-41.
4. DeKock M., Lavand'homme P., Waterloos H. Balanced analgesia in the perioperative period: is there a place for ketamine? *Pain*, 2001; 92: 373-80.
5. Senturk M., Ozcan P., Talu G. *et al.* The effects of three different analgesia techniques on long-term postthoracotomy pain. *Anesth Analg*, 2002; 94: 11-15.
6. Ozyalcin A., Yucel H., Camlica N., Dereli O. *et al.* Effect of pre-emptive ketamine on sensory changes and postoperative pain after thoracotomy: comparison of epidural and intramuscular routes N. S. *British Journal of Anaesthesia*, 2004; 93 (3): 356-61.
7. Menigaux C., Flechter D., Dupont X., Guignard B., Guirimand F., Chauvin M. The benefits of intraoperative small-dose ketamine on postoperative pain after anterior cruciate ligament repair. *Anesth Analg*, 2000; 90: 129-1.
8. Ryu H., Lee C., Kim Y., Bahk J. Preemptive low-dose epidural ketamine for preventing chronic postthoracotomy pain: a prospective, double-blinded, randomized, clinical trial. *Clinical Journal of Pain*, 2011; 27 (4): 304-308.
9. Wilder-Smith O., Arendt-Nielsen L., Gaumann D., Tassonyi E., Rifat K. Sensory changes and pain after abdominal hysterectomy: a comparison of anesthetic supplementation with fentanyl versus magnesium or ketamine. *Anesth Analg*, 1998; 86: 95-101.
10. Choe H., Choi Y., Kim Y. *et al.* Epidural morphine plus ketamine for upper abdominal surgery: improved analgesia from preincisional versus postincisional administration. *Anesth Analg*, 1997; 84: 560-3.
11. Kucuk N., Kizilkaya M., Tokdemir M. Preoperative epidural ketamine does not have a postoperative opioid sparing effect. *Anesth Analg*, 1998; 87: 103-6.
12. Tverskoy M., Oz Y., Isakson A. *et al.* Preemptive effect of fentanyl and ketamine on postoperative pain and wound hyperalgesia. *Anesth Analg*, 1994; 78: 205-9.
13. Woolf C., Thompson S. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation: implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain*, 1991; 44: 293-9.
14. Park K., Max M., Robinovitz E. *et al.* Effects of ketamine, alfentanil, or placebo on pain, pinprick hyperalgesia, and allodynia produced by intradermal capsaicin in human subjects. *Pain*, 1995; 63: 163-72.
15. Murray C., Cowan A., Larson A. Neurokinin and NMDA antagonists (but not a kainic acid antagonist) are antinociceptive in the mouse formalin model. *Pain*, 1991; 44: 179-85.
16. Javery K., Ussery T., Steger H., Colclough G. Comparison of morphine and morphine with ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth*, 1996; 43: 212-5.
17. McQuay HJ. Pre-emptive analgesia. *Br J Anaesth*, 1992; 69: 1-3.
18. Stubhaug A., Breivik H., Eide P. *et al.* Mapping of punctuate hyperalgesia around a surgical incision demonstrates that ketamine is a powerful suppressor of central sensitization to pain following surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1997; 41: 1124-32.
19. Ilkjaer S., Nikolajsen L., Hansen T. *et al.* Effect of i.v. ketamine in combination with epidural bupivacaine or epidural morphine on postoperative pain and wound tenderness after renal surgery. *Br J Anaesth*, 1998; 81: 707-12.
20. Fu E., Miguel R., Scharf J. Preemptive ketamine decreases postoperative narcotic requirements in patients undergoing abdominal surgery. *Anesth Analg*, 1997; 84: 1086-90.
21. Lee I., Lee I. Systemic, but not intrathecal, ketamine produces preemptive analgesia in the rat formalin model. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2001; 39: 123-7.
22. Royblat L., Korotkoruchko A., Katz J. *et al.* Postoperative pain: the effect of low-dose ketamine in addition to general anesthesia. *Anesth Analg*, 1993; 77: 1161-5.
23. Neugebauer V., Lücke T., Schaible H. N-methyl-D-aspartate (NMDA) and non-NMDA receptor antagonists block the hyperexcitability of dorsal horn neurons during development of acute arthritis in rat's knee joint. *J Neurophysiol*, 1993; 70: 1365-77.
24. Wong C., Liaw W., Tung C. *et al.* Ketamine potentiates analgesic effect of morphine in postoperative epidural pain control. *Reg Anesth*, 1996; 21: 534-41.
25. Moffet H., Richards C., Malouin F. *et al.* Early and intensive physiotherapy accelerates recovery postarthroscopic meniscectomy: results of a randomized controlled study. *Arch Phys Med Rehabil*, 1994; 75: 415-26.