

เปรียบเทียบประสิทธิภาพการบริหารเคตามีนขนาดต่ำทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องกับการบริหารทางกล้ามเนื้อเป็นครั้งคราวตามเวลาเพื่อระงับปวดหลังผ่าตัดในผู้ป่วยโรคมะเร็งทางนรีเวช

ศรัญญา เลิศโกวิท*, ภาวนี สายเหมย*, ผ่องศรี นวลมณี*, ละมัยศิลป์ เหมะธูรินทร์*, วัลย์ดา อินธิแสง*, พงศธรา วิจิตเวชไพศาล***

*หน่วยงานวิสัญญีและห้องผ่าตัดโรงพยาบาลสกนนคร จ.สกนนคร ประเทศไทย

**หน่วยงานวางแผนครอบครัวและฝากครรภ์โรงพยาบาลสกนนคร จ.สกนนคร ประเทศไทย

***ภาควิชาวิสัญญีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล ประเทศไทย

Comparison between Continuously Intravenous Low Dose and Intermittently Intramuscular Administration of Ketamine to Reduce Postoperative Pain in Onco-gynecologic Patients

Saranya Lertkovit*, Pamanee Saimuey*, Phongsri Nualmanee*, Lamaisin Hemathurin*, Wanyada Inthisaeng**, Phongthara Vichitvejpaisal***

*Division of Anesthesia and Operating Room, Sakonnakhon Hospital, Thailand

**Division of Antenatal Care and Family Planning, Sakonnakhon Hospital, Thailand

***Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok 10700 Thailand

ภูมิหลัง: เคตามีนเป็นยาระงับความรู้สึกและมีฤทธิ์ช่วยระงับปวดร่วมด้วย ช่วยให้ผู้ป่วยต้องการใช้ยากลุ่มมอร์ฟีนหลังการผ่าตัดลดลง บรรเทาภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นจากมอร์ฟีนได้ แต่วิธีการบริหารยาที่ต่างกันอาจมีผลต่อการระงับปวดได้

วัตถุประสงค์: เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของเคตามีนขนาดต่ำต่อการระงับปวดหลังผ่าตัดระหว่างการบริหารยาทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องและการบริหารทางกล้ามเนื้อเป็นครั้งคราวตามเวลา ในระหว่างการผ่าตัด

วิธีการศึกษา: ศึกษาในผู้ป่วย 40 คนที่ได้รับการผ่าตัดโรคมะเร็งทางนรีเวช แบ่งเป็นสองกลุ่ม คือ กลุ่มบริหารยาทางหลอดเลือดดำ (IV) และทางกล้ามเนื้อ (IM) ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับเคตามีน 0.5 มก./กก. ทางหลอดเลือดดำในระหว่างนำสลบ จากนั้น กลุ่ม IV จะได้รับเคตามีน 0.25 มก./กก./ชม. อย่างต่อเนื่อง และกลุ่ม IM จะได้รับเคตามีน 1 มก./กก. ทุก 1 ชม. ทางกล้ามเนื้อเป็นครั้งคราวตามเวลา หลังผ่าตัดผู้ป่วยใช้เครื่องบริหารยาระงับปวดมอร์ฟีนด้วยตนเอง (PCA)

Introduction: Ketamine, known as general anesthetic drug and short acting analgesic drug during operation, helps to reduce the requirement of postoperative morphine and its side effects.

Objective: to compare postoperative analgesia of low dose ketamine administered by intermittently intramuscular and continuously intravenous during anesthesia in onco-gynecologic setting.

Materials and methods: Forty patients undergoing onco-gynecologic surgery were randomized into intravenous (IV) and intramuscular (IM) groups. During induction of anesthesia, all patients received ketamine 0.5 mg/kg intravenously. Then, ketamine 0.25 mg/kg/hr continuously to IV groups and 1 mg/kg were administered intermittently intramuscular every 1 hour to IM groups. In the recovery room, participants manipulate their pain with morphine via PCA pump. Time to first morphine requirement, morphine accumulation in 24 hours and its side effects were recorded.

Correspondence to: Phongthara Vichitvejpaisal, M.D., Ph.D. E-mail: phongthara@gmail.com

Received 24 Aug 2019, Revised 8 Sep 2019, Accepted 9 Sep 2019

บันทึกระยะเวลาที่ผู้ป่วยต้องการมอร์ฟีนครั้งแรกในห้องพักฟื้น ปริมาณมอร์ฟีนที่ใช้สะสมใน 48 ชม. และอาการข้างเคียงหลังการผ่าตัด

ผลการศึกษา: ระยะเวลาที่ต้องการมอร์ฟีนครั้งแรกของกลุ่ม IM มีแนวโน้มที่นานกว่ากลุ่ม IV (87.0 ± 122.9 min vs 37.0 ± 56.6 min, $p = 0.173$) แต่ปริมาณการใช้มอร์ฟีนสะสมภายในระยะเวลา 48 ชม. ไม่แตกต่างกัน ทั้งสองกลุ่มมีอาการคลื่นไส้ อาเจียนไม่ต่างกันและไม่พบอาการผื่นแพ้หรือเห็นภาพหลอน ค่าเฉลี่ยความพอใจต่อวิธีการรักษาอยู่ในระดับสูงทั้งสองกลุ่ม

สรุป: การให้เคตามีนขนาดต่ำทางกล้ามเนื้อเป็นครั้งคราวตามเวลาระหว่างการผ่าตัดได้ผลระงับปวดหลังผ่าตัดไม่ต่างจากการให้ทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องในผู้ป่วยผ่าตัดมะเร็งทางนรีเวช

คำสำคัญ: เคตามีน, ความปวดภายหลังการผ่าตัด, วิสัญญี

Results: Time to first morphine requirement is not different between groups although there is a trend longer for the intramuscular group (87.0 ± 122.9 min vs 37.0 ± 56.6 min, $p = 0.173$). Morphine accumulation in 24 hours and its side effects were also not different.

Conclusion: Low dose ketamine administered by intermittently intramuscular during anesthesia provided postoperative analgesia equally to continuously intravenous in onco-gynecologic setting.

Keywords: anesthesia, ketamine, postoperative pain

วิสัญญีสาร 2562; 45(4): 151-5. • Thai J Anesthesiol 2019; 45(4): 151-5.

บทนำ

เคตามีน (Ketamine) เป็นยาที่ละลายในไขมันได้ดี มีระยะเวลาเริ่มต้นออกฤทธิ์ค่อนข้างรวดเร็วสามารถบริหารโดยการฉีดทางหลอดเลือดดำหรือทางกล้ามเนื้อ เคตามีนนอกจากใช้เป็นยาระงับความรู้สึกแล้วยังมีฤทธิ์ระงับความปวดได้ด้วย ทำให้ความต้องการใช้ยาในกลุ่มมอร์ฟีนลดลงจึงช่วยบรรเทาภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากยาในกลุ่มมอร์ฟีนได้¹

การใช้เคตามีนขนาดน้อยจะช่วยลดอาการปวดภายหลังการผ่าตัดได้ และช่วยเสริมฤทธิ์เมื่อบริหารร่วมกับการฉีดยาชาที่บริเวณแผลผ่าตัด แต่การใช้เคตามีนติดต่อกันเป็นระยะเวลานานอาจส่งผลต่อ cognitive function ได้¹ Saxena D. และคณะพบว่า เคตามีน 0.5 มก./กก. ฉีดทางหลอดเลือดดำก่อนการผ่าตัดและให้อีก 0.25 มก./กก. ทุกครึ่งชั่วโมงตลอดการผ่าตัดจะสามารถระงับปวดในผู้ป่วยผ่าตัดทางนรีเวชด้วยการส่องกล้องได้นานถึง 8 ชม.² Parikh B. และคณะบริหารเคตามีน 0.15 มก./กก. ทางหลอดเลือดดำ ตามด้วย 2 มก./กก./นาที่ อย่างต่อเนื่องตั้งแต่เริ่มการผ่าตัดไปจนถึงเย็บปิดแผล พบว่าสามารถลดอาการปวดภายหลังการผ่าตัดได้ระยะเวลาคงความต้องการยาแก้ปวดและลดปริมาณการใช้มอร์ฟีนได้ด้วย³

เคตามีนได้ถูกนำมาใช้เพื่อระงับปวดหลังการผ่าตัดอย่างแพร่หลาย ด้วยการบริหารหลากหลายวิธี เช่น ให้ขนาดต่ำๆ ในระหว่างการผ่าตัด⁴⁻⁹ ให้ทาง subcutaneous¹⁰ ให้ก่อนการผ่าตัด^{11,12} หรือการบริหารเข้าทางกล้ามเนื้อ^{13,14} โดยตัวชี้

วัดที่เป็นตัวสะท้อนถึงประสิทธิผลที่แท้จริงของเคตามีนคือระยะเวลาคงความต้องการมอร์ฟีนครั้งแรกเพื่อระงับความปวดภายหลังการผ่าตัด¹⁵⁻¹⁷ แต่ยังไม่มีการสรุปว่าการบริหารยาวิธีใดได้ผลดีกว่า ดังนั้น วัตถุประสงค์ในการศึกษานี้เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของเคตามีนขนาดต่ำต่อการระงับปวดหลังผ่าตัดระหว่างการบริหารยาทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องและการบริหารทางกล้ามเนื้อเป็นครั้งคราวตามเวลาในระหว่างการผ่าตัด

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์โรงพยาบาลสกนนคร (ECSKH02/2561) และได้ลงทะเบียนใน Thai Clinical Trial Registry (TCTR20190702006) ผู้ป่วยทุกรายได้ลงนามก่อนเข้าร่วมงานวิจัยด้วยความสมัครใจ ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดโรคมะเร็งทางนรีเวชผ่านช่องท้องที่โรงพยาบาลสกนนครระหว่างวันที่ 1 กรกฎาคม 2561 ถึง 1 กรกฎาคม 2562 จำนวน 40 ราย มีเกณฑ์การคัดเลือกคือ อายุระหว่าง 18 ถึง 65 ปี ASA physical status I-III มีระยะเวลาก่อนผ่าตัดนานมากกว่า 1 ชั่วโมง สามารถใช้เครื่องให้ยาระงับปวด patient-controlled analgesia (PCA) ได้ เกณฑ์การคัดออกคือ มีข้อห้ามใช้เคตามีน มีประวัติแพ้ยาแก้ปวดในกลุ่มมอร์ฟีนและเฟนทานิล (fentanyl) คาดว่าต้องคาท่อช่วยหายใจหลังการผ่าตัด มีโรคร่วมทางระบบหัวใจและหลอดเลือดอย่างรุนแรง มีภาวะไตทำงานบกพร่อง มีภาวะ

ทางจิตเวช ดิตยา มีปัญหาโรคเลือดออกง่าย และมีข้อห้ามฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อ ผู้ป่วยจะถูกสุ่มเพื่อแบ่งเป็นสองกลุ่มโดย block randomization ผ่านทาง www.randomization.com เก็บผลการสุ่มในซองทึบ

ก่อนวันผ่าตัด ผู้ป่วยจะได้รับฟังคำอธิบายถึงการให้ PCA และวิธีประเมินความปวดจากการผ่าตัดด้วย numeric rating scale (NRS 0-10) ในวันผ่าตัดผู้ป่วยจะได้รับการติดเครื่องวัดสัญญาณชีพตามมาตรฐานและนำสลบด้วย propofol 1 มก./กก. เตะตามีน 0.5 มก./กก. และ fentanyl 1 มกค./กก. ทางหลอดเลือดดำ รักษาระดับความรู้สึกด้วยออกซิเจนและอากาศในอัตราส่วน 0.5:0.5 ลิตร ร่วมกับ desflurane 3-7% หลังใส่ท่อช่วยหายใจในผู้ป่วยกลุ่ม IV จะได้รับเตะตามีนทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่อง 0.25 มก./กก./ชม. ผู้ป่วยกลุ่ม IM จะได้รับเตะตามีน 1 มก./กก. ทุก 1 ชม. ทางกล้ามเนื้อเนื้อแขน ระหว่างการผ่าตัดสามารถเพิ่ม fentanyl 0.5-1 มกค./กก. ทางหลอดเลือดดำตามความเหมาะสม ทั้งสองกลุ่มจะหยุดยาเมื่อศัลยแพทย์เริ่มปิดช่องท้อง ที่ห้องพักฟื้นผู้ป่วยจะได้รับมอร์ฟีนทางเครื่อง PCA และใช้ต่อเนื่องถึงหอผู้ป่วยเป็นเวลา 48 ชม. โดยตั้ง PCA มอร์ฟีนไว้ดังนี้ PCA dose 1 มก. lockout interval 5 นาที จำกัดปริมาณยาทั้งสิ้นไม่เกิน 30 มก. ภายในเวลา 4 ชม. หากผู้ป่วยกด PCA 3 ครั้งภายในเวลา 15 นาทีแล้วยังมีระดับความปวดมากกว่า 4 คะแนนและระดับความรู้สึกตัวไม่เกิน 1 คะแนน สามารถ titrated morphine iv. ได้จนกว่าระดับความปวดน้อยกว่า 4 คะแนน โดยปริมาณมอร์ฟีนที่ได้รับเพิ่มจะถูกนำไปรวมกับมอร์ฟีนที่กดจาก PCA เป็นมอร์ฟีนสะสมตามเวลา

บันทึกระยะเวลาที่ผู้ป่วยเริ่มกด PCA ครั้งแรก ปริมาณมอร์ฟีนที่ผู้ป่วยได้รับที่ระยะเวลา 10 นาที 30 นาที 1, 2, 6, 12, 18, 24, 36, 48 ชั่วโมงหลังการผ่าตัด และบันทึกอาการข้างเคียงหลังการผ่าตัดได้แก่คลื่นไส้ อาเจียน ง่วงซึม ผื่น ร้าย เห็นภาพหลอน และระดับความพึงพอใจต่อวิธีการระงับปวดที่ได้รับ

การวิเคราะห์ทางสถิติ

การคำนวณขนาดตัวอย่างอ้างอิงข้อมูลจากการศึกษาของ Cengiz P. และคณะ⁶ โดยสองกลุ่มมีค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน = 5.7 กำหนดขนาดความแตกต่างที่มีความสำคัญทางคลินิกของค่าเฉลี่ยของระยะเวลาการขอยาแก้ปวดครั้งแรก = 5 นาที กำหนดช่วงความเชื่อมั่นเป็นร้อยละ 95 และ power ร้อยละ 80 ได้ขนาดตัวอย่าง = 20 รายต่อกลุ่ม

วิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรมสำเร็จรูปทางสถิติ ข้อมูลต่อเนื่อง (continuous data) จะถูกนำเสนอในรูปค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean±SD) และทำการวิเคราะห์

เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มสำหรับข้อมูลกระจายแบบปกติใช้สถิติ t-test ในกรณีที่มีการกระจายตัวแบบไม่ปกติใช้ Mann-Whitney U test ข้อมูล categorical data จะทำการวิเคราะห์โดยใช้ Chi-square test และ Fisher's exact โดยกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติ 0.05

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันในเรื่องอายุ น้ำหนักตัว ความสูง การวินิจฉัยโรค เทคนิค และระยะเวลาการผ่าตัด ยกเว้นการให้ยาระงับความรู้สึกในกลุ่มบริหารเคตามีนทางกล้ามเนื้อใช้เวลาใช้เวลานานกว่ากลุ่มบริหารเคตามีนทางหลอดเลือดดำ (Table 1)

Table 1 Demographic data of onco-gynecologic patients between continuously intravenous and intermittently intramuscular ketamine administration

	Intravenous ketamine (n = 20)	Intramuscular ketamine (n = 20)	p-value
Age (yr)	55.6±6.6	53.7±8.4	0.371
Body weight (kg)	59.0±9.5	60.1±10.3	0.935
Height (cm)	154.6±6.4	152.4±5.5	0.161
Operation Time (min)	90.1±17.8	104.6±29.5	0.069
Anesthesia Time (min)	113.5±17.4	129.0±31.1	0.032*
ASA class			0.213
I	3	1	
II	17	17	
III	0	2	
Diagnosis			0.329
CA Corpus	13	9	
CA Ovary	5	6	
CA Cervix	2	5	
Incision			0.736
Low midline	14	13	
Pfannenstiel	6	7	

ระยะเวลาที่ต้องการมอร์ฟีนครั้งแรกหลังการผ่าตัดของผู้ป่วยกลุ่มบริหารเคตามีนทางกล้ามเนื้อมีแนวโน้มมากกว่ากลุ่มบริหารเคตามีนทางหลอดเลือดดำ (87.0±122.9 min vs 37.0±56.6 min, p = 0.173) แต่ปริมาณการใช้มอร์ฟีนสะสมภายในระยะเวลา 48 ชม. ทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน (Table 2) ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีอาการคลื่นไส้ อาเจียนไม่ต่างกัน แต่ไม่พบอาการผื่น ร้ายหรือเห็นภาพหลอน ค่าเฉลี่ยความพึงพอใจต่อวิธีการรักษาอยู่ในระดับสูงทั้งสองกลุ่ม (Table 3)

Table 2 Cumulative morphine administration of onco-gynecologic patients between continuously intravenous and intermittently intramuscular ketamine administration

Time period (hr)	Cumulative MO consumption IV group (mg)	Cumulative MO consumption IM group (mg)	p-value
10 min	1.50±2.7	0.95±2.1	0.498
30 min	2.60±3.1	2.35±3.1	0.589
1	3.30±3.1	3.20±3.5	0.622
2	3.80±3.1	4.10±3.9	0.902
6	6.15±3.7	6.80±4.6	0.645
12	8.55±4.7	8.90±4.9	0.892
18	9.95±6.1	10.45±5.3	0.642
24	10.85±6.6	11.70±5.8	0.497
36	11.65±6.9	13.30±6.7	0.356
48	12.05±6.9	13.90±7.2	0.385

Table 3 Clinical manifestations and satisfaction of onco-gynecologic patients between continuously intravenous and intermittently intramuscular ketamine administration

	Intravenous ketamine (n = 20)	Intramuscular ketamine (n = 20)	p-value
Nausea			0.168
No	12	16	
Yes	8	4	
Vomiting			0.407
No	12	16	
Yes	8	4	
Nightmare			
No	20	20	
Yes	-	-	
Hallucination			
No	20	20	
Yes	-	-	
Satisfaction	88.0±15.1	85.0±12.7	0.501

วิจารณ์

ผู้ป่วยในกลุ่มบริหารเคตามีนทางกล้ามเนื้อทุก 1 ชม. มีแนวโน้มว่ามีช่วงเวลาที่ต้องการมอร์ฟีนครั้ง แรกนานกว่ากลุ่มที่ได้รับยาแบบต่อเนื่องแม้ว่าผลของการศึกษาในครั้งนี้จะไม่ให้ผลที่มีนัยสำคัญทางสถิติเพราะมีการกระจายของ

ข้อมูลค่อนข้างมาก แต่ก็แสดงให้เห็นได้ว่า ช่องทางการบริหารเคตามีนขนาดต่ำทางกล้ามเนื้อในระหว่างการผ่าตัดน่าจะเป็นอีกหนึ่งวิธีที่น่าจะนำมาพิจารณาใช้ในการหวังผลการระงับปวดหลังการผ่าตัดซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Dich-Nielsen JO และคณะ¹³ ที่พบว่า การให้เคตามีนขนาดต่ำทางกล้ามเนื้อหลังการผ่าตัด (dose 1mg/kg) สามารถให้ผลการระงับปวดได้ดีโดยไม่มีผลต่อระบบหายใจและระบบไหลเวียนโลหิต แต่ความแตกต่างของงานวิจัยนี้คือนำเอาเคตามีนขนาดต่ำมาให้ทางกล้ามเนื้อในระหว่างการผ่าตัดเพื่อหวังผลการระงับปวดหลังการผ่าตัด

การบริหารเคตามีนทางกล้ามเนื้อเพื่อหวังผลบรรเทาอาการปวด (sub-anesthetic dose) เป็นวิธีการบริหารยาที่แตกต่างจากการบริหารทางหลอดเลือดดำ เนื่องจากต้องใช้ระยะเวลาในการเริ่มออกฤทธิ์และ ปริมาณยาที่สูงกว่าเพื่อให้ถึงระดับการรักษา (therapeutic level) ขนาดเคตามีนกับระยะเวลาที่เหมาะสมจะช่วยบรรเทาอาการปวดและลดปริมาณมอร์ฟีนลงได้ ซึ่งความเห็นนี้สอดคล้องกับงานวิจัยของ Grant IS และคณะ¹⁴ ที่กล่าวว่า การบริหารเคตามีนทางกล้ามเนื้อจะใช้เวลาในการเริ่มบรรเทาอาการปวด 15 นาที หลังการบริหารยาโดยมีฤทธิ์สูงสุด 30 นาที และอยู่นานกว่า 90 นาที (ระดับยาในพลาสมา >100 นาโนกรัม/มล.) อย่างไรก็ตาม การตรวจวิเคราะห์ระดับเคตามีนในพลาสมาอยู่นอกเหนือขอบเขตของงานวิจัยในครั้งนี้

มีงานวิจัยหลายฉบับที่ได้สรุปประโยชน์ของการบริหารเคตามีนขนาดต่ำทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องในระหว่างการผ่าตัด โดยแตกต่างกันบ้างในเรื่องของปริมาณยาที่ให้^{2-6, 15-17} ว่าช่วยลดการใช้ยาแก้ปวดหลังการผ่าตัดได้ แต่การให้เคตามีนขนาดต่ำทางกล้ามเนื้อในระหว่างการผ่าตัดเพื่อหวังผลในการระงับปวดหลังการผ่าตัดมีการศึกษาน้อย

การศึกษาในครั้งนี้ยังมีข้อจำกัดเรื่องของกลุ่มประชากรที่น้อยเกินไปทำให้ไม่เห็นความแตกต่างของข้อมูลทางสถิติ แต่สิ่งที่ได้จากการศึกษานี้คือมองเห็นประโยชน์ของการให้ยาเคตามีนขนาดต่ำทางกล้ามเนื้อที่อาจจะช่วยลดอาการปวดหลังการผ่าตัดได้หากมีการบริหารยาในระยะเวลาที่เหมาะสมก่อนจะสิ้นสุดการผ่าตัดและไม่ทำให้ผู้ป่วยตื่นตัวหลังการผ่าตัดซึ่งเป็นการศึกษาต่อไป

สรุป

การให้เคตามีนขนาดต่ำทางกล้ามเนื้อเป็นครั้งคราวตามเวลาระหว่างการผ่าตัดได้ผลระงับปวดหลังผ่าตัดไม่ต่างจากการให้ทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องในผู้ป่วยผ่าตัดมะเร็งทางนรีเวช

References

- Schmid RL, Sandler AN, Katz J. Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. *Pain* 1999;82: 111-25.
- Saxena D, Dixit A, Kumar N, Arya B, Sanwatsarkar S, Bhandari S. Efficacy of low-dose ketamine as sole analgesic agent in maintaining analgesia and intraoperative hemodynamics during laparoscopic gynecological surgeries. *Anesthesia Essays and Researches* 2017;11(2):385-9.
- Parikh B, Maliwad J, R Shah V. Preventive analgesia: effect of small dose of ketamine on morphine requirement after renal surgery. *J Anaesth Clin Pharmacol* 2011;27(4):485-88.
- Bicer F, Eti Z, Saracoglu KT, Altun K, Gogus FY. Dose the method and timing of intravenous ketamine administration affect postoperative morphine requirement after major abdominal surgery? *Turk J Anaesth Reanim* 2014;42:320-5.
- Loftus RW, Yeager MP, Clark JA, 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.
- Cengiz P, Gokcinar D, Karabeyoglu I, Topcu H, Cicek GS, Gogus N. Intraoperative low-dose ketamine infusion reduces acute postoperative pain following total knee replacement surgery: a prospective, randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Coll Physicians Surg Pak* 2014;24(5):299-303.
- Menigaux C, Fletcher D, Dupont X, et al. The benefits of intraoperative small-dose ketamine on postoperative pain after anterior cruciate ligament repair. *Anesth Analg* 2000; 90:129-35.
- Hassan MRA, Tang SSP, Yahya N, Teo R, Zainuddin K, Manap NA. Effects of intraoperative low dose ketamine infusion on postoperative morphine consumption. *Anesth Analg* 2016;123(3S):445. (Abstract).
- Avidan MS, Maybrier HR, Abdallah AB, et al. Intraoperative ketamine for prevention of postoperative delirium or pain after major surgery in older adults: an international, multicenter, double-blind, randomized clinical trial. *Lancet* 2017;15:267-75.
- Tuchscherer J, McKay WP, Twagirumugabe T. Low-dose subcutaneous ketamine for postoperative pain management in Rwanda: a dose-finding study. *Can J Anaesth* 2017;64: 928-34.
- Launo C, Bassi C, Spagnolo I, et al. Preemptive ketamine during general anesthesia for postoperative analgesia in patient undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Minerva Anestesiologica* 2004;70:727-38.
- Thomas M, Tennant I, Augier R, Gordon-Strachan G, Harding H. The role of pre-induction ketamine in the management of postoperative pain in patients undergoing elective gynaecological surgery at the university hospital of the West Indies. *West Indian Med J* 2012;61(3):224-9.
- Dich-Nielsen JO, Svendsen LB, Berthelsen P. Intramuscular low-dose ketamine versus pethidine for postoperative pain treatment after thoracic surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1992;36:583-87.
- Grant IS, Nimmo WS, Clements JA. Pharmacokinetic and analgesic effects of I.M. and oral ketamine. *Br J Anaesth* 1981;53:805-10.
- Himmelseher S, Durieux ME. Ketamine for perioperative pain management. *Anesthesiology* 2005;102(1):211-20.
- Schwenk ES, Viscusi ER, Buvanendran A, et al. Consensus guidelines on the use of intravenous ketamine infusion for acute pain management from the American society of regional anesthesia and pain medicine, the American academy of pain medicine, and the American society of anesthesiologists. *Reg Anesth Pain Med* 2018;43(5):1-11.
- Sanansilp V. Acute postoperative pain management. In: Phakanrattana U, Sanansilp V, Suksompong S, Toomtong P, editors. *Siriraj textbook of anesthesiology*. 4th ed. Bangkok: Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University 2013;47:781-808.