

Endormir un patient douloureux chronique en 2017?

Leah Guichard, Chawki Trabelsi, Valeria Martinez

Auteur responsable de la correspondance

Valeria Martinez, Service d'anesthésie, Hôpital Raymond Poincaré, Garches 92380 France Téléphone: 33147107622 ; télécopie: 33147107623 ; mail: valeria.martinez@rpc.aphp.fr

Conflit d'intérêts : VM a reçu des honoraires des laboratoires Astellas et Pfizer pour expertise.

Points essentiels

- Le patient douloureux chronique est un patient plus vulnérable à la douleur.
- La présence d'une douleur chronique doit être recherchée lors de la consultation d'anesthésie
- Trois facteurs sont à prendre en considération : la présence d'une douleur préopératoire, l'utilisation opioïdes en préopératoire, la détresse psychologique.
- Ces patients doivent être identifiés tout au long de leur parcours.
- Les traitements à visée antalgique seront poursuivis jusqu'au matin de l'intervention et repris en postopératoire immédiat.
- La dose quotidienne habituelle de morphine doit être poursuivie, si la voie per os n'est pas possible, la dose équianalgésique est à administrer par voie veineuse continue.

- La kétamine est le seul antihyperalgésique qui a montré son intérêt chez les patients plus vulnérables à la douleur.
- Un traitement analgésique plus agressif, plus prolongé en périopératoire est préconisé.
- L'analgésie locorégionale est à proposer largement, la douleur neuropathique périphérique n'est pas une contre-indication à son utilisation.
- Un suivi en consultation spécialisée de douleur est idéalement envisagé au décours de la chirurgie.



Introduction

L'intervention chirurgicale chez un douloureux chronique est une situation quotidiennement rencontrée par les équipes d'anesthésie, liée en particulier à la forte prévalence de la douleur chronique dans la population générale. Il est actuellement bien établi que le patient douloureux chronique est un malade particulier. Il est beaucoup plus vulnérable à l'agression physique et psychologique que représente une intervention chirurgicale. Cette situation, qui est donc loin d'être rare, mérite beaucoup plus d'attention de ce qu'on lui accorde aujourd'hui. Ce texte a pour objectif de faire la synthèse sur la littérature disponible sur la prise en charge périopératoire d'un douloureux chronique. Après avoir rappelé les définitions de la douleur chronique, il abordera dans une première partie le portrait du patient douloureux chronique, puis dans une seconde partie il éclairera le lecteur sur la prise en charge périopératoire optimale du douloureux chronique.

Portrait du patient douloureux chronique

La douleur a été définie par l'IASP (*Internationale Association for Study of Pain*) comme « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, liée à une lésion tissulaire existante ou potentielle, ou décrite en termes évoquant une telle lésion ». Elle est donc ce que la personne qui en est atteinte dit qu'elle est. La douleur chronique est un syndrome multidimensionnel décrit lorsque la douleur exprimée, quelles que soient sa topographie et son intensité, persiste ou est récurrente au-delà de ce qui est habituel pour la cause initiale présumée, lorsqu'elle répond insuffisamment au traitement, ou qu'elle entraîne une détérioration significative et progressive des capacités fonctionnelles et relationnelles du patient [1]. Il est important de retenir de cette définition que le symptôme douleur n'a pas besoin d'être associé à un traumatisme, maladie, ou lésion organique pour être identifié. On définit la douleur chronique par une douleur qui persiste plus de 3 mois. La douleur chronique s'oppose à la douleur aiguë, car elle perd son rôle de signal d'alarme, c'est un symptôme qui prend la dimension d'une maladie. Cette douleur-maladie va s'enrichir de symptômes divers comme les troubles de l'humeur, du sommeil et une fatigue. La douleur aura progressivement un retentissement professionnel et social, où se surajoutent des difficultés à s'adapter à la situation, une recherche inépuisable de traitements et/ ou de procédures médicales souvent invasives. La douleur chronique et la dépression sont deux pathologies souvent associées en clinique. La dépression affecte 30% à 100% des patients souffrant de douleur chronique. Le taux de prévalence de la dépression est plusieurs fois supérieur à celui de la population générale [2, 3]. Inversement, la prévalence de la douleur chronique est de 55% chez les patients traités pour la dépression [4, 5]. Les patients dépressifs rapportent une symptomatologie douloureuse plus intense, plus longue qui complique leur prise en

charge [6]. Le patient douloureux chronique devient alors un être en souffrance, où les différents aspects cognitifs, émotionnels et comportementaux sont sollicités. La douleur chronique peut prendre diverses formes qui dépendront des ressources propres du patient, de son entourage et des aspects culturels. De ce fait, comprendre la douleur c'est aussi accepter la complexité de ce phénomène qui ne peut se réduire au traumatisme physique qui le provoque. Le modèle multidimensionnel de la douleur permet de comprendre les différents niveaux de modulation d'un stimulus douloureux jusqu'à son intégration et expression par l'individu qui souffre. Ce concept de douleur multidimensionnelle a été modélisé par notre collègue François Bourreau (Figure 1). Dans ce schéma, on distingue plusieurs types de mécanismes générateurs. La douleur par excès de nociception est causée par un dommage tissulaire. La douleur neuropathique résulte d'une lésion nerveuse ou d'une maladie du système nerveux central ou périphérique. La douleur psychogène est causée par une souffrance psychique qui s'exprime par le corps. Ces mécanismes générateurs peuvent exister isolés ou associés. Ces stimuli douloureux vont être transmis, intégrés et interprétés au niveau des fonctions supérieures selon des filtres sensoriels, affectifs et cognitifs. La composante sensori-discriminative correspond aux mécanismes neurophysiologiques de la nociception, la composante affective-motivationnelle exprime la connotation désagréable, anxieuse ou dépressive de la douleur, la composante cognitive englobe un ensemble de processus mentaux susceptible de moduler les autres dimensions. Enfin l'expression de la douleur chez le patient peut prendre différentes formes. La composante comportementale correspond à l'ensemble des manifestations observables (traits du visage, évitements...). La douleur peut s'accompagner de modifications neurophysiologiques (élévation de la tension artérielle, de la fréquence cardiaque...),

le patient décrit sa douleur par des mots qui lui sont propres. Finalement, toutes ces composantes vont être fortement influencées par des facteurs environnementaux, culturels et sociaux ainsi que par l'histoire personnelle du patient. L'ensemble de ces facteurs vont intervenir dans la modulation de la douleur chronique et vont influencer la perception de tout nouveau stimulus douloureux. C'est pourquoi, le patient douloureux chronique est un patient si particulier face au traumatisme chirurgical.

Le douloureux chronique : un patient plus vulnérable à la douleur postopératoire

Le patient douloureux chronique est un patient avec une plus grande vulnérabilité à la douleur. En effet, nous ne sommes pas tous égaux face à la douleur. Il a été montré que les patients présentant une douleur chronique préopératoire étaient non seulement plus susceptibles de développer des douleurs plus intenses en postopératoires mais également ils étaient plus à risque de développer des douleurs chroniques postopératoires (DCPO). Il est important de comprendre que ce n'est pas seulement la douleur préopératoire au niveau du site de la chirurgie qu'il faut considérer, mais tout type de douleur quelque soit la localisation [7]. Il apparaît également que plus la douleur préopératoire est intense et diffuse plus le risque de douleur aiguë sévère et de persistante augmente. Cette vulnérabilité à la douleur présente en préopératoire est parfaitement illustrée dans deux études qui montrent dans deux modèles chirurgicaux différents (Hystérectomie et arthroplastie de genou) que les patients avec des scores élevés à «l'échelle de diagnostic et de sévérité de la fibromyalgie» présentent des douleurs plus intenses en postopératoire, une consommation de morphine plus importante et un résultat fonctionnel moindre à long terme [8, 9]. L'échelle de diagnostic et de sévérité de la fibromyalgie est une échelle

sur 31 points, disponible en français, et qui questionne non seulement la douleur mais aussi le niveau de fatigue, de dépression, de trouble de la concentration [10]. Il a également été montré le rôle des facteurs génétiques dans le développement de certains types de douleur tel que le syndrome douloureux régional complexe ou la douleur neuropathique périphérique post-traumatique. La présence de tel type de douleur en préopératoire doit alerter le clinicien. Il a été également montré que la prise d'opiacés au long cours entraîne non seulement une hyperalgésie en préopératoire [11, 12] mais aussi une trajectoire douloureuse avec des intensités plus élevées pendant plusieurs jours en postopératoire [13]. La particularité de cette hyperalgésie induite par les opioïdes est qu'elle apparaît en quelques jours chez le volontaire sain [14] et qu'elle est également induite avec des faibles doses [11]. Enfin, une littérature importante rapporte que les éléments de fragilité psychologique sont des facteurs de risque de douleur aiguë plus intense et de chronicisation des douleurs postopératoires. Les symptômes dépressifs, anxieux et de catastrophismes sont fréquemment présents chez le douloureux chronique. Une revue systématique de la littérature a montré que la dépression, la vulnérabilité psychologique et le stress étaient les facteurs psychologiques les plus à risque d'induire une DCPO [15]. D'autres études ont également précisé l'influence du catastrophisme et de l'état anxieux préopératoire comme facteurs de risque de développement d'une DCPO [16]. Enfin, si la douleur était connue pour donner lieu à des troubles cognitifs, il apparaît que les troubles cognitifs préopératoires sont également des facteurs prédictifs de DCPO et de sévérité de la douleur neuropathique [17]. L'explication reposerait sur le fait que les mêmes structures cérébrales, en particulier la cingula et le cortex préfrontal partageraient à la fois la modulation de la douleur et certains aspects de la cognition.

Reconnaître et identifier le douloureux chronique

La consultation d'anesthésie est le moment privilégié pour identifier le douloureux chronique. La réactualisation des recommandations de la SFAR de 2016 vont dans ce sens [18]. Il est dit qu'en période préopératoire, il est recommandé d'identifier les patients les plus vulnérables à la douleur, en recherchant la présence d'une douleur préopératoire y compris en dehors du site opératoire, la consommation d'opiacés au long cours, les facteurs psychiques tels que l'anxiété ou la dépression. La présence d'une douleur chronique se recherche par l'interrogatoire. En cas de réponse affirmative, les principales caractéristiques (type, intensité, localisation et durée) doivent être notifiées dans le dossier d'anesthésie. La prise de traitements antalgiques doit être tracée dans le dossier du patient, avec une attention particulière portée aux opiacés prescrits au long cours. Enfin il est important de repérer des facteurs de vulnérabilité psychologique tels qu'une dépression ou une anxiété. L'utilisation de l'échelle APAIS (*Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale*) est préconisée pour rechercher une anxiété et/ou un besoin d'information en période préopératoire [18]. Elle est de passation courte et simple d'utilisation.

Cibler le patient douloureux chronique

La consultation d'anesthésie est le moment privilégié pour faire le choix des différentes techniques d'analgésie et de les expliquer au malade. C'est également le moment d'adapter un traitement antalgique insuffisant. L'identification du douloureux chronique passe également par une organisation du parcours patient qui permet de le reconnaître à toutes les étapes de son parcours et par tous les intervenants. Dans notre service, nous avons opté pour apposer un tampon « vulnérabilité douleur » sur

la couverture du dossier d'anesthésie. Mais d'autres organisations sont envisageables.

Gestion des analgésiques

La prise de tous les médicaments à visée antalgique ainsi que leur posologie doit apparaître clairement dans le dossier d'anesthésie. D'une façon générale, les traitements antalgiques doivent être respectés : rien ne justifie leur arrêt. Le malade douloureux chronique a déjà essayé de nombreux médicaments contre la douleur. Il faut prendre en considération son expérience. En particulier, il faut s'enquérir de l'efficacité et de la tolérance des opiacés de niveau 2 (codéine, tramadol) dont le métabolisme est génétiquement déterminé. Tous les traitements antalgiques seront poursuivis jusqu'au matin de l'intervention et repris dès que possible en postopératoire. Les médicaments de la classe des gabapentinoïdes, ainsi que certains antidépresseurs (les IRSNA et ADT) sont indiqués dans le traitement de première intention des douleurs neuropathiques. L'arrêt brutal de ces traitements peut engendrer des symptômes de sevrage avec une exacerbation des douleurs, voire une diminution du seuil épileptogène et un risque de convulsion. Il faut être prudent avec l'association des antidépresseurs inhibiteurs de la sérotonine et du tramadol. L'interaction tramadol et antidépresseur inhibiteur de la sérotonine peut donner un véritable syndrome sérotoninergique. Plusieurs cas isolés de syndrome sérotoninergique ont été récemment décrits dans la littérature ayant un lien chronologique avec la prise de doses thérapeutiques de tramadol en association avec des inhibiteurs de la recapture sélective de la sérotonine (IRSSs). Les signes du syndrome sérotoninergique peuvent inclure : confusion, agitation, fièvre, sueur, ataxie, hyperréflexie, myoclonies et diarrhée. Ces symptômes peuvent facilement passer inaperçus dans la période postopératoire. Pourtant, l'arrêt des médicaments

en cause résout rapidement le problème. Enfin, certains antispasmodiques tel que le baclofène sont utilisés à forte dose pour lutter contre des spasmes douloureux des patients neurologiques (paraplégique, tétraplégique), et doivent également poursuivis et repris aux mêmes doses.

Gestion des opioïdes en périopératoire

Le pourcentage de patients qui reçoivent des opioïdes pour traiter des douleurs chroniques a considérablement augmenté au cours de ces dernières années. Une étude américaine a montré une prévalence importante de patients sous opioïdes en préopératoire, allant de 4,4 % à 23,8 % selon la chirurgie. L'orthopédie est au devant du tableau avec 23,8% de patients sous opioïdes [19]. La gestion des opioïdes en périopératoire est une situation fréquente qui repose sur les trois règles simples suivantes :

Règle 1 : Poursuivre le traitement opioïde prescrit pour la douleur chronique en préopératoire et postopératoire.

Règles 2 : Ajouter la dose d'opioïdes nécessaire à l'analgésie chirurgicale par un morphinique à libération immédiate si la voie PO est conservée, sinon proposer des bolus IV avec une pompe d'analgésie contrôlée par le patient.

Règles 3 : Quand la voie orale est compromise, substituer la dose de morphine orale quotidienne par dose la dose équianalgésique de morphine intraveineuse à administrer en continu à l'aide d'une seringue sécurisée. Pour calculer la dose d'équivalent morphine quotidienne, il faut faire la somme de toutes les apports de morphines LI et LP des 24h. Le tableau 1 synthétise les conversions les plus fréquentes.

Enfin à moyen terme, il est important de revenir aux doses précédentes, voir de baisser et/ ou d'arrêter les opioïdes si la chirurgie a traité la cause de la douleur. Un suivi spécialisé en douleur est recommandé au décours de la chirurgie chez ces patients.

Place des antihyperalgésiques en périopératoire chez les patients douloureux chroniques

Trois essais randomisés ont évalué le bénéfice de l'administration de kétamine périopératoire dans des populations vulnérables « opioïdes dépendantes » [20-22] dans différents types de chirurgies (orthopédique, chirurgie du rachis et lithotripsie). Une étude a administré un bolus puis a poursuivi par une administration continue peropératoire [22], une deuxième étude a proposé une PCA associant morphine et kétamine pendant 24h [20]. La réduction de consommation de morphine à 24 h est alors très importante de l'ordre de 90 mg/24h. La troisième étude a proposé l'administration de kétamine en continu associée à une sédation par rémifentanil lors de la réalisation de lithotripsie avec une réduction significative de la consommation de rémifentanil au cours du geste [21]. Il apparaît donc, que dans les populations vulnérables « opioïdes dépendantes » le bénéfice de la kétamine est majoré. Par contre, l'intérêt d'une administration de gabapentinoïdes dans des populations de patients vulnérables à la douleur n'a jamais été évalué. Les dernières recommandations RFE stipulent que « La kétamine reste l'antihyperalgésique de choix. C'est le seul antihyperalgésique qui a montré un intérêt à la fois à court et long terme, et une plus grande efficacité chez les patients plus vulnérables à la douleur.

Elle présente la meilleure balance bénéfique/ tolérance. Elle s'utilise à la dose ≤ 0.5 mg/kg en bolus chez un patient sous AG. [18]

Analgésie locorégionale

L'analgésie locorégionale reste la technique la plus efficace pour gérer la douleur aiguë postopératoire, surtout lorsque la douleur est déclenchée par le mouvement. Nous ne disposons pas de preuve concernant son bénéfice chez des patients plus vulnérables à la douleur. Mais son utilisation chez ces patients repose sur le bon sens clinique. Il est également important de rappeler ici que ces techniques ne sont pas contre indiquées en cas de présence de douleur neuropathique périphérique post-traumatique ou d'antécédent de syndrome douloureux régional complexe, bien au contraire. Dans ce cas, il est préconisé d'indiquer au préalable dans le dossier d'anesthésie la présence d'une douleur neuropathique, le territoire concerné et le déficit sensitif et/ ou moteur éventuel associé. Enfin, une littérature de plus en plus abondante semble confirmer que les techniques d'analgésie locorégionale préviendraient le développement des DCPO [23].

Conclusion

Le patient douloureux chronique est un patient plus vulnérable à la douleur. Son identification dès la consultation d'anesthésie permet de lui faire bénéficier d'une prise en charge individualisée et adaptée tout au long de son parcours. En préopératoire, trois facteurs sont à prendre en considération : la présence d'une douleur préopératoire, l'utilisation opioïdes et la détresse psychologique. En peropératoire, la kétamine a une position de choix et l'analgésie locorégionale est préconisée pour le postopératoire. Une attention particulière est portée aux traitements à visée antalgique prescrits. Tous les traitements doivent être poursuivis

jusqu'au matin de l'intervention et repris en poste opératoire. Enfin, un suivi en consultation spécialisée de douleur est idéalement envisagé au décours de la chirurgie.

Figure 1 : Modèle multidimensionnel de la douleur chronique adapté de F Boureau

Modèle multidimensionnel de la douleur

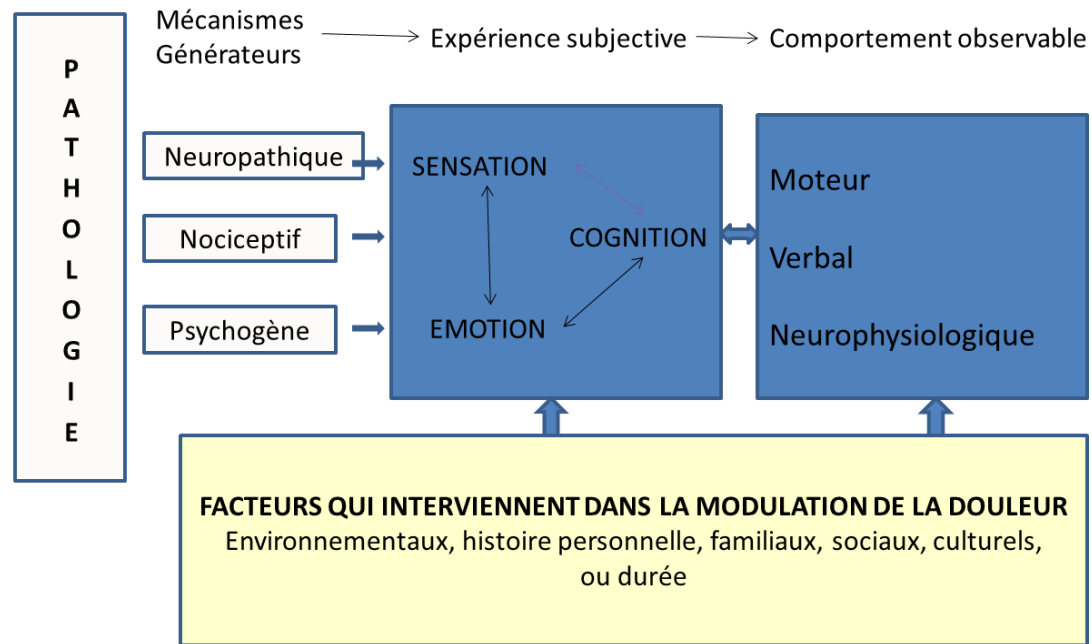


Tableau 1 : Conversion des principaux opioïdes forts

Dose total par 24h PO	MEQ PO en mg	= MEQ IV en mg
60 mg morphine PO/ 24h	60 mg	20 mg
30 mg oxycodone PO / 24 h	60 mg	20 mg de morphine IV
Fentanyl patch		
12 µg/h	30 mg	10 mg de morphine IV
25 µg/h	60 mg	20 mg de morphine IV
50 µg/h	120 mg	40 mg de morphine IV
75 µg/h	180 mg	60 mg de morphine IV
100 µg/h	240 mg	80 mg de morphine IV
Buprénorphine SL 2 mg	60 mg de morphine orale	20 mg de morphine IV

Tableau 2 : Traitement à visée antalgique en douleur chronique : Indication, doses moyennes et maximales, CAT périopératoire, précautions particulières

	Indication	Autres bénéfiques	Doses moyennes et maximales *	CAT périopératoire	précautions particulières
Imipramine, Amitriptyline Clomipramine	DN	Amélioration de la dépression, amélioration de l'insomnie	75-150 mg/j, 1-2 fois/j max. : 300 mg/j (imipramine)	À poursuivre en périopératoire Les effets atropiniques peuvent se surajouter (dysurie)	Glaucome à angle fermé Obstacle uréthro-prostatique, Infarctus du myocarde récent Abaissement du seuil épileptogène
Duloxétine Venlafaxine	DN	Amélioration de la dépression et de l'anxiété généralisée	60-120 mg/j, 1-2 fois/j 150-225 mg/j, 1 à 2 fois/j	À poursuivre en périopératoire	Insuffisance hépatique Précautions d'emploi en cas d'association avec tramadol
Gabapentine	DN	Amélioration des troubles du sommeil.	1200-3600 mg, 3 fois/j	À poursuivre en périopératoire	Adapter selon la clairance de la créatinine. Réduire les doses chez la personne âgée
Prégabaline	DN	Amélioration des troubles du sommeil.	300-600 mg, 2 fois/j en deux ou trois prises.	À poursuivre en périopératoire	Adapter selon la clairance de la créatinine. Réduire les doses chez la personne âgée
Opiacés forts	DN et douleur par excès de nociception		Titration individuelle Première dose 60 mg/j	À poursuivre en périopératoire ; si voie PO impossible, administration IV en équivalent dose	
Tramadol	DN et douleur par excès de nociception		200-400 mg/j en 2 à 4 prises	À poursuivre en périopératoire Ne pas prescrire en postopératoire si patient signale inefficacité ou intolérance	Précautions d'emploi en cas d'association avec IRS, IRSNA et ADT. Abaissement du seuil épileptogène

Les posologies s'appliquent à l'adulte, DN Douleur neuropathique, ADT Antidépresseur tricyclique, IRS Inhibiteur de la recapture de la sérotonine, IRSNA Inhibiteur de la

Références

1. HAS, Recommandation de HAS, in http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_732257/douleur-chronique-reconnaitre-le-syndrome-douloureux-chronique-l-evaluer-et-orienter-le-patient. 2008.
2. Miller, L.R. and A. Cano, Comorbid chronic pain and depression: who is at risk? *J Pain*, 2009. **10**(6): p. 619-27.
3. Ohayon, M.M. and A.F. Schatzberg, Using chronic pain to predict depressive morbidity in the general population. *Arch Gen Psychiatry*, 2003. **60**(1): p. 39-47.
4. Aguera-Ortiz, L., et al., Pain as a symptom of depression: prevalence and clinical correlates in patients attending psychiatric clinics. *J Affect Disord*, 2011. **130**(1-2): p. 106-12.
5. Lee, P., et al., Frequency of painful physical symptoms with major depressive disorder in asia: relationship with disease severity and quality of life. *J Clin Psychiatry*, 2009. **70**(1): p. 83-91.
6. Argoff, C.E., The coexistence of neuropathic pain, sleep, and psychiatric disorders: a novel treatment approach. *Clin J Pain*, 2007. **23**(1): p. 15-22.
7. Gartner, R., et al., Prevalence of and factors associated with persistent pain following breast cancer surgery. *JAMA*, 2009. **302**(18): p. 1985-92.
8. Brummett, C.M., et al., Survey criteria for fibromyalgia independently predict increased postoperative opioid consumption after lower-extremity joint arthroplasty: a prospective, observational cohort study. *Anesthesiology*, 2013. **119**(6): p. 1434-43.
9. Janda, A.M., et al., Fibromyalgia survey criteria are associated with increased postoperative opioid consumption in women undergoing hysterectomy. *Anesthesiology*, 2015. **122**(5): p. 1103-11.
10. Fitzcharles, M.A., et al., The 2010 American college of rheumatology fibromyalgia survey diagnostic criteria and symptom severity scale is a valid and reliable tool in a French speaking fibromyalgia cohort. *BMC Musculoskelet Disord*, 2012. **13**: p. 179.
11. Hina, N., et al., Hyperalgesia induced by low-dose opioid treatment before orthopaedic surgery: An observational case-control study. *Eur J Anaesthesiol*, 2015. **32**(4): p. 255-61.
12. Chen, L., et al., Altered quantitative sensory testing outcome in subjects with opioid therapy. *Pain*, 2009. **143**(1-2): p. 65-70.
13. Chapman, C.R., et al., Postoperative pain trajectories in chronic pain patients undergoing surgery: the effects of chronic opioid pharmacotherapy on acute pain. *J Pain*, 2011. **12**(12): p. 1240-6.
14. Chu, L.F., D.J. Clark, and M.S. Angst, Opioid tolerance and hyperalgesia in chronic pain patients after one month of oral morphine therapy: a preliminary prospective study. *J Pain*, 2006. **7**(1): p. 43-8.
15. Hinrichs-Rocker, A., et al., Psychosocial predictors and correlates for chronic post-surgical pain (CPSP) - a systematic review. *Eur J Pain*, 2009. **13**(7): p. 719-30.
16. Theunissen, M., et al., Preoperative anxiety and catastrophizing: a systematic review and meta-analysis of the association with chronic postsurgical pain. *Clin J Pain*, 2012. **28**(9): p. 819-41.
17. Attal, N., et al., Does cognitive functioning predict chronic pain? Results from a prospective surgical cohort. *Brain*, 2014. **137**(Pt 3): p. 904-17.
18. Aubrun, F., Nouette Gaulain, K., & Fletcher, D. , Réactualisation de la recommandation sur la douleur postopératoire. *Anesthésie & Réanimation*, 2016. **2**(6).

19. Jiang, X., et al., Chronic Opioid Usage in Surgical Patients in a Large Academic Center. *Ann Surg*, 2017. **265**(4): p. 722-727.
20. Dahi-Taleghani, M., et al., Effect of intravenous patient controlled ketamine analgesia on postoperative pain in opium abusers. *Anesth Pain Med*, 2014. **4**(1): p. e14129.
21. Gharaei, B., et al., Opioid-sparing effect of preemptive bolus low-dose ketamine for moderate sedation in opioid abusers undergoing extracorporeal shock wave lithotripsy: a randomized clinical trial. *Anesth Analg*, 2013. **116**(1): p. 75-80.
22. Loftus, R.W., et al., Intraoperative ketamine reduces perioperative opiate consumption in opiate-dependent patients with chronic back pain undergoing back surgery. *Anesthesiology*, 2010. **113**(3): p. 639-46.
23. Zhou, J., et al., Efficacy and safety of multimodal analgesic techniques for preventing chronic postsurgery pain under different surgical categories: a meta-analysis. *Sci Rep*, 2017. **7**(1): p. 678.