

## Mise à jour des recommandations sur la prise en charge de la douleur

Eve Picard, Valéria Martinez\*

*Service d'anesthésie, Hôpital Raymond Poincaré, Garches 92380 France*

\*Auteur correspondant : [valeria.martinez@rpc.aphp.fr](mailto:valeria.martinez@rpc.aphp.fr)

### Points essentiels

1. Il s'agit d'une réactualisation des RFE sur la douleur postopératoire datant de 2008.
2. L'élaboration de ces recommandations repose sur la méthodologie GRADE
3. Les AINS non sélectif (AINS-NS) ou un inhibiteur sélectif des cyclooxygénases de type 2 (ISCOX2II) sont les analgésiques non morphiniques les plus intéressants en terme d'épargne morphinique. Leur utilisation est vivement recommandée en dehors des contre indications.
4. Il n'est pas recommandé d'associer des AINS-NS, à un traitement anticoagulant à dose curative en postopératoire car il y a une augmentation du risque de saignement.
5. En période préopératoire, il est recommandé d'identifier les patients les plus vulnérables à la douleur.
6. L'échelle APAIS (Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale) est recommandée pour rechercher une anxiété et/ou un besoin d'information en période préopératoire.
7. L'outil DN4 est recommandé pour dépister une douleur neuropathique en préopératoire et en postopératoire.
8. Trois facteurs de risque de chronicisation ont été identifiés en postopératoire.  
1) une douleur sévère en postopératoires, 2) une prolongation inhabituelle de la douleur, 3) la présence d'une douleur neuropathique.
9. L'anti-hyperalgésique de choix est la kétamine. Il n'y a pas de preuve de l'intérêt d'associer les gabapentinoïdes à la kétamine.
10. Si on considère la balance bénéfice/ risque, les gabapentinoïdes n'ont pas leur place en utilisation systématique, ni en chirurgie ambulatoire.

## **Introduction**

Depuis la Conférence de consensus sur la douleur postopératoire (DPO) de 1997 et les Recommandations formalisées d'expert (RFE) de 2008 une littérature assez abondante sur la thématique de la prise en charge de la douleur postopératoire a été publiée. Il était licite d'actualiser ces recommandations en 2016. L'objectif a été de préciser les évolutions significatives depuis 2008. Une grande partie des recommandations de 2008 reste valable en 2016.

Un groupe de 14 experts ont travaillé sur des questions non traitées dans les référentiels précédents ou sur des recommandations déjà publiées, mais nécessitant d'être modifiées suite à de nouvelles données de la littérature. L'élaboration de ces recommandations a reposé sur méthode GRADE. Il s'agit d'une méthode qui permet de pondérer la confiance qu'on peut avoir sur les preuves scientifiques. La méthode GRADE prend en compte à la fois la qualité des preuves, mais également la balance bénéfice/ risque. Enfin, l'ensemble des recommandations sont votés par un groupe d'experts. Au total, ce travail a abouti à 17 recommandations. Nous invitons le lecteur à prendre connaissance de ces recommandations qui sont une source importante d'informations. Elles sont disponibles sur le site de la SFAR (<http://sfar.org/referentiels/>)

L'objectif de ce texte n'est pas de faire une redite de ces recommandations, mais de mettre en exergue certains points nouveaux dont la compréhension et/ ou la mise en pratique au quotidien sont essentiels dans la prise en charge du patient par l'infirmier anesthésiste. Nous avons choisi d'aborder dans cette présentation les trois grandes thématiques suivantes 1) la place des anti-inflammatoires non sélectifs et inhibiteurs sélectifs des cyclooxygénases de type II 2) la problématique de la chronicisation de

la douleur 3) la place des antihyperalgésiques.

### **1) Place des anti-inflammatoires non sélectifs et inhibiteurs sélectifs des cyclooxygénases de type II (coxibs).**

L'intérêt des anti-inflammatoires non sélectifs et inhibiteurs sélectifs des cyclooxygénases de type II (coxibs) avait déjà été rapporté en 2008. En 2016, les recommandations soulignent que les AINS non sélectif (AINS-NS) ou un inhibiteur sélectif des cyclooxygénases de type 2 (ISCOX2II) sont les analgésiques non morphiniques les plus intéressants en terme d'épargne morphinique. Leur utilisation est vivement recommandée avec un GRADE 1 + et accord fort en association avec la morphine en l'absence de contre-indication à l'usage de l'AINS. Les recommandations de 2016 ont apporté beaucoup de nouveaux éléments sur l'utilisation optimale des anti-inflammatoires. C'est ainsi, qu'il est précisé que les AINS non sélectif (AINS-NS) ou un inhibiteur sélectif des cyclooxygénases de type 2 (ISCOX2II) sont équivalents en terme d'analgésie. Les AINS sont probablement recommandés après chirurgie colorectale, mais il persiste un doute sur le risque de survenue d'une fistule digestive (voir les RFE réhabilitation rapide après une chirurgie colorectale programmée ([www.sfar.org/référentiels](http://www.sfar.org/référentiels))). Concernant le risque rénal, il est écrit qu'il n'est pas recommandé de prescrire un, AINS (NS ou ISCOX-2) en cas d'hypoperfusion rénale. Une clairance estimée de la créatinine plasmatique inférieure à 50 mL/min est une contre-indication aux AINS [1]. Ces recommandations rappellent qu'il n'est pas recommandé d'utiliser un inhibiteur des cyclooxygénases de type 2 (ISCOX2) chez les patients ayant des antécédents athérombotiques artériels (AOMI, AVC, IDM) [2]. Mais elles soulignent également que ce risque thrombotique existe également si on poursuit au delà de 7 jours un traitement par les AINS-NS [3]. Enfin, le dogme que les AINS-NS font saigner est bousculé. Il est rappelé que les, AINS utilisés en France (kétoprofène, ibuprofène) dans le péri

opératoire n'augmentent pas le risque hémorragique postopératoire y compris après amygdalectomie [4]. Il n'existe aucune étude randomisée, contrôlée ayant comme critère de jugement principal le saignement postopératoire. Les études ayant mis en évidence un risque hémorragique concernent le kétorolac et sont de niveau de preuve insuffisant. Concernant le risque hémorragique, seules des précautions sont à prendre avec les traitements anticoagulants concomitants. Il n'est pas recommandé d'associer des AINS-NS, à un traitement anticoagulant à dose curative. En effet, Il existe des preuves en dehors du contexte opératoire que l'utilisation d'anticoagulant à dose curative pour une thrombose veineuse profonde associé aux AINS augmente le risque de saignement d'un facteur 2,5 [5].

## **2) La problématique de la chronicisation de la douleur :**

La douleur chronique postopératoire se définit comme une douleur persistante plus de deux mois après l'intervention, sans lien avec la douleur préopératoire et sans rapport avec une complication chirurgicale. Sur les 9 millions de patients opérés par an en France, 5 à 30 % vont développer des douleurs chroniques postopératoires. Chaque année, le nombre de nouveaux patients douloureux chroniques est certainement de plusieurs dizaines de milliers en France. Une grande partie des douleurs chroniques postopératoires est liée à une lésion nerveuse durant la chirurgie et donne lieu à des douleurs neuropathiques qui une fois installées sont difficiles à traiter. Ces douleurs peuvent être très invalidantes par leur intensité, leur chronicité et les répercussions qu'elles engendrent sur la qualité de vie. Beaucoup de travaux cliniques se sont intéressés aux facteurs de risque, de prévention des douleurs chroniques post-opératoire (DCPO) ces dernières années et ont permis une meilleure compréhension de leur installation.

### **- Que disaient les recommandations de 2008 sur l'identification des**

## **risques de chronicisation**

Le problème de la douleur chronique postopératoire avait déjà été identifié pour la première fois au sein des référentiels de la SFAR en 2008. Il était recommandé de prendre en compte la possibilité d'une chronicisation de la douleur post-chirurgicale. Il est probablement recommandé de rechercher, en préopératoire, les facteurs de risque de chronicisation que sont notamment l'intensité de la douleur préopératoire, le type de chirurgie, mais aussi la technique opératoire.

### **- Ce qu'apportent de plus les recommandations de 2016 sur l'identification des risques de chronicisation**

La réactualisation des recommandations en 2016 utilise pour la première fois le terme de vulnérabilité à la douleur en précisant qu'il s'agit de patients à risque de développer une douleur postopératoire sévère et/ou une douleur chronique post-chirurgicale. Ces dernières recommandations précisent mieux les facteurs de chronicisation et introduisent les facteurs psychologiques comme facteurs de vulnérabilité. « 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 court, des facteurs chirurgicaux et psychiques tels que l'anxiété ou la dépression. »[6, 7] En effet, en 2016, un focus est porté sur le dépistage de la vulnérabilité psychologique préopératoire et les recommandations proposent d'utiliser l'échelle APAIS (Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale) pour rechercher une anxiété et/ou un besoin d'information en période préopératoire (**annexe 1**). Cette échelle est une échelle courte de passation, qui peut facilement s'auto-administrer en préopératoire. En effet, il a été montré que l'état d'anxiété, le

stress, et la dépression sont les facteurs psychologiques les plus à risque d'induire une douleur postopératoire sévère [8]. Ils jouent un rôle important dans le développement de la DCPO. Le catastrophisme est à la fois un facteur prédictif de douleur postopératoire plus intense, de consommation de morphine plus importante dans divers modèles chirurgicaux, mais également de DCPO plus fréquente en chirurgie orthopédique. L'évaluation en consultation d'anesthésie avec une échelle simple d'utilisation (APAIS) permettrait de prédire la DPO aiguë et le risque de chronicisation.

- **En 2008, l'outil DN4 avait déjà été mis en avant pour dépister les DCPO neuropathique.**

L'outil diagnostique DN4 est un instrument d'hétéroévaluation administrable par le médecin et comporte à la fois un interrogatoire et un examen clinique. Le DN4 comporte 10 items non quantifiés (**annexe 2**). Les deux premières reposent sur l'interrogatoire et recherchent la présence ou l'absence de 7 symptômes douloureux ou non douloureux dans le même territoire : brûlure, froid douloureux, décharges électriques, fourmillements, picotements, engourdissements, démangeaisons. Les deux dernières questions s'appuient sur un examen simplifié de la sensibilité dans le territoire douloureux visant à rechercher une hypoesthésie tactile fine, une hypoalgésie à la piqûre et une allodynie au frottement. L'étude de validation a permis d'établir qu'un score d'au moins 4 sur 10 permettait d'orienter vers le diagnostic de douleur neuropathique avec une excellente spécificité (89,9 %) et sensibilité (82,9 %). De façon intéressante, il a été démontré que la partie « interrogatoire » de cet outil, c'est-à-dire les 7 items correspondant aux deux premières questions, avait également une très bonne valeur diagnostique. Ainsi, avec un score d'au moins 3 sur 7, la sensibilité est de 78 % et la spécificité de 81,2 %. Cet outil présente l'avantage

d'une grande simplicité d'utilisation et d'un score facile à calculer sans pondération des items, permettant son emploi rapide en pratique clinique quotidienne.. Sa validation a été réalisée pour les douleurs chroniques neuropathiques, mais à défaut d'avoir un autre outil il a été progressivement utilisé pour dépister les douleurs neuropathiques postopératoires précocement. « une forte DPO, en particulier neuropathique, est prédictive d'un risque élevé de DCPO. Il est, par conséquent, recommandé de diagnostiquer et de prendre en charge rapidement une douleur neuropathique postopératoire. Il est probablement recommandé d'utiliser le questionnaire DN4 comme outil de dépistage ».

- **En 2016, l'outil DN4 est encore à l'honneur**

Les recommandations de 2016 rappellent de nouveau son intérêt pour dépister précocement la Douleur Neuropathique post-opératoire, mais l'intègre dans un faisceau de symptômes qui doivent attirer notre attention en postopératoire. Ils sont au nombre de trois: 1) une douleur sévère en post-opératoires, 2) une prolongation inhabituelle de la douleur, 3) la présence d'une douleur neuropathique (au moyen d'une échelle DN4). Une douleur neuropathique précoce devra être accompagnée d'un suivi et si besoin d'un traitement spécifique de la douleur neuropathique. Le résultat d'un dépistage positif d'une douleur neuropathique devra être communiqué au patient, au chirurgien et au médecin traitant.

**3) Place des antihyperalgésiques**

- **Que disaient les recommandations de 2008 :**

Les recommandations de 2008 recommandaient l'utilisation de kétamine sous anesthésie générale pour diminuer l'hyperalgésie, elles ne recommandaient pas le magnésium et recommandaient la gabapentine pour ses effets postopératoires immédiats et la lidocaïne dans la chirurgie abdominale.

- **Qu'apportent de plus les recommandations de 2016 :**

Plusieurs méta-analyses synthétisant les résultats de nouvelles études contrôlées randomisées sur les antihyperalgésiques ont été publiées depuis 2008. Elles ont permis d'affiner les recommandations qui précisent l'intérêt de la kétamine dans certaines situations : a) chirurgie à risque de douleur aiguë intense ou pourvoyeuse de DCPO ; b) patients vulnérables à la douleur en particulier patients sous opioïdes au long cours ou présentant une toxicomanie aux opiacés. Il est précisé l'absence de bénéfice dans les chirurgies peu douloureuse [9-13]. D'autres part, elle classe les antihyperalgésiques et rappelle 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. C'est l'antihyperalgésique qui présente la meilleure balance bénéfice/tolérance. Il s'utilise à la dose  $\leq 0,5$  mg/kg en bolus chez un patient sous AG. Nous ne disposons pas de preuves sur l'intérêt d'associer plusieurs anti-hyperalgésiques. L'effet sur la douleur chronique post chirurgicale est estimé à une réduction de 30% de l'incidence de la douleur chronique à trois mois après la chirurgie. On ne peut pas préciser si la prolongation de l'administration pendant 24 heures permet de réduire encore le risque de douleur chronique post chirurgicale. Quant au magnésium, son utilisation n'est pas actuellement recommandée du fait d'un niveau de preuve insuffisant.

Le point nouveau de ces recommandations est un retour en arrière sur l'utilisation systématique des gabapentinoïdes en périopératoire. En effet, si l'utilisation de gabapentine ou prégabaline en prémédication permet de réduire l'intensité douloureuse des 24 premières heures postopératoires, la consommation de morphine et le risque de nausées-vomissements [14-16]. Les deux produits sont néanmoins responsables d'une augmentation du risque de sédation et de vertiges, et



de troubles visuels (prégabaline). Il n'y a aucun effet détectable sur la prévention de la douleur chronique post-chirurgicale (niveau de preuve élevée). Si on considère la balance bénéfiques/ risques, les gabapentinoïdes n'ont pas leur place en utilisation systématique, ni en chirurgie ambulatoire. Il n'y a pas de preuve de l'intérêt d'associer les gabapentinoïdes à la kétamine. L'antihyperalgésique de choix est la kétamine. Le **tableau 1** compare les bénéfices et les risques des différents antihyperalgésiques à notre disposition.

## **Conclusions**

La réactualisation des RFE douleur datant de 2008 ont abouti à 17 nouvelles recommandations. Parmi celles-ci, une large place a été occupée par les anti-inflammatoires, la problématique de la chronicisation de la douleur et l'utilisation des antihyperalgésiques. Nous retiendrons que les anti-inflammatoires sont les analgésiques non morphiniques les plus intéressants en termes d'épargne morphinique. Cette classe thérapeutique doit être cependant utilisée avec précaution chez les patients aux antécédents cardio-vasculaires. La vulnérabilité à la douleur doit se détecter en préopératoire. L'intensité de la douleur en postopératoire n'est pas le seul facteur de risque de chronicisation, une prolongation anormale de la douleur et la présence de douleur neuropathique doivent être considérés comme des alertes précoces. Enfin, la kétamine reste l'antihyperalgésique de choix. La balance bénéfiques/ risques des gabapentinoïdes en périopératoire doit nous inviter à revoir leur prescription.

Tableau 1: Tableau récapitulatif des preuves de la science sur l'efficacité et la tolérance de l'utilisation des antihyperalgésiques en périopératoire

	Épargne morphinique	Diminution douleur	Diminution des effets secondaires morphine	Diminution incidence Douleur chronique	Effets secondaires
<b>Kétamine</b>	Effet modéré toutes chirurgies confondues (↓ 15 mg) Effet important chirurgies douloureuse ≥7 / 10 (↓ 30 mg) Effet Nul chirurgie peu douloureuse > 4/ 10 ⊕⊕⊕⊖	Effet non détectable (↓ 0.35 sur échelle/ 10) ⊕⊕⊕⊕	NVPO Effet modéré (↓ 25 %) ⊕⊕⊕⊖	Effet modéré (↓ 30%) ⊕⊕⊕⊖	↗ forte des hallucinations si patient éveillé ⊕⊕⊕⊖ <b>NNH 21</b>
<b>Gabapentine</b>	Effet important toutes chirurgies confondues (↓ 30 mg) ⊕⊕⊕⊖	Effet faible (↓ 1.3 sur échelle/ 10) ⊕⊕⊕⊕	NVPO Effet modéré (↓ 25 %) Rétention urinaire effet modéré ⊕⊕⊕⊖	Effet non détectable ⊕⊕⊕⊖	↗ forte de la sédation (X 3.8) ↗ faible à modéré des vertiges (+25%)  ⊕⊕⊕⊖
<b>Prégabaline</b>	Effet faible toutes chirurgies confondues (↓ 8mg) ⊕⊕⊕⊖	Effet non détectable (↓ 0.34 sur échelle/ 10)  ⊕⊕⊕⊖	NVPO Effet modéré (↓ 38 %) Prurit effet important (↓ 50 %) ⊕⊕⊕⊖	Effet non détectable ⊕⊕⊕⊖	↗ forte de la sédation (X2) ↗ forte des vertiges (X1.3) ↗ modérée des troubles visuels (X3.8) ⊕⊕⊕⊖
<b>Magnésium</b>	Effet faible toutes chirurgies confondues (↓ 10mg) ⊕⊕⊕⊕	Effet non détectable (↓0.36 sur échelle/ 10)  ⊕⊕⊕⊖	Effet non détectable ⊕⊕⊕⊖	<b>ND</b>	Pas d'effets indésirables graves pas ↗ des céphalées, ni les vertiges ⊕⊕⊕⊖

**Légendes :** ND : non déterminé, NVPO : nausées-vomissements, ↗ : augmentation, ↓ : diminution. ⊕⊖⊖⊖ **TRES FAIBLE** Confiance très limitée que le vrai effet soit proche de l'effet observé, nouvelles études ont une forte probabilité de modifier l'effet observé. ⊕⊕⊖⊖ **FAIBLE** Confiance limitée que le vrai effet soit proche de l'effet observé, nouvelles études peuvent modifier l'effet observé. ⊕⊕⊕⊖ **MODERE** Confiance élevé que le vrai effet soit proche de l'effet observé, nouvelles études préciseront probablement l'effet observé. ⊕⊕⊕⊕ **FORTES** Confiance très élevée que le vrai effet soit proche de l'effet observé, nouvelles études ne modifieront pas l'effet

## **Annexe 1 : Liste des items de l'échelle Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale (APAIS)**

Chaque item se cote de 1 (absence) à 5 (extrême).

Les items 1, 2, 4, 5 cotent l'anxiété. Pour obtenir le score, on additionne ces 4 items. Les sujets sont considérés comme anxieux lorsqu'ils ont un score strictement supérieur à 11.

	Items français
1	Je suis inquiet (ète) à propos de mon anesthésie
2	Je pense continuellement à mon anesthésie
3	Je désire savoir tout ce qui est possible à propos de mon anesthésie
4	Je suis inquiet (ète) à propos de mon opération
5	Je pense continuellement à mon opération
6	Je désire savoir tout ce qui est possible à propos de mon opération

Les items 3 et 6 cotent le désir d'information. Pour obtenir le score, on additionne ces 2 items. Un score de 2 à 4 impliquerait un «refus d'information », un score entre 5 et 7 un « désir moyen d'information », un score supérieur à 7 un « désir avide d'information». Il existe une corrélation entre les plus anxieux et ceux qui demandent le plus d'information.

## Annexe 2 : Questionnaire DN4

Pour estimer la probabilité d'une douleur neuropathique, le patient doit répondre à chaque item des 4 questions ci-dessous par « oui » ou « non ».

**QUESTION 1 :** la douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?

	Oui	Non
1.Brûlure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.Sensation de froid douloureux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.Décharges électriques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**QUESTION 2 :** la douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?

	Oui	Non
4. Fourmillements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Picotements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Engourdissements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Démangeaisons	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**QUESTION 3 :** la douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence :

	Oui	Non
8.Hypoesthésie au tact	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.Hypoesthésie à la piqûre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**QUESTION 4 :** la douleur est-elle provoquée ou augmentée par

	Oui	Non
10. Le frottement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

OUI = 1 point

NON = 0 point

Score du patient : /10

### MODE D'EMPLOI

Lorsque le praticien suspecte une douleur neuropathique, le questionnaire DN4 est utile comme outil de diagnostic.

Ce questionnaire se répartit en 4 questions représentant 10 items à cocher

- ✓ Le praticien interroge lui-même le patient et remplit le questionnaire
- ✓ A chaque item, il doit apporter une réponse « oui » ou « non »
- ✓ A la fin du questionnaire, le praticien comptabilise les réponses, 1 pour chaque « oui » et 0 pour chaque « non ».
- ✓ La somme obtenue donne le score du patient, noté sur 10.

Si le score du patient est égal ou supérieur à 4/10, le test est positif (sensibilité à 82,9 % ; spécificité à 89,9 %)

## Références

1. Acharya M, Dunning J. Does the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs after cardiac surgery increase the risk of renal failure? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2010. 11: 461-7.
2. Kearney PM, et al., Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ*, 2006. 332: 1302-8.
3. Graham DJ, et al., Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. *Lancet*, 2005. 365: 475-81.
4. Moss JR, et al., A multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled, single dose trial of the safety and efficacy of intravenous ibuprofen for treatment of pain in pediatric patients undergoing tonsillectomy. *Paediatr Anaesth*, 2014. 24: 483-9.
5. Davidson BL, et al. Bleeding risk of patients with acute venous thromboembolism taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs or aspirin. *JAMA Intern Med*, 2014. 174: 947-53.
6. Martinez V, Baudic S, Fletcher D. [Chronic postsurgical pain]. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2013. 32: 422-35.
7. Attal N, et al. Does cognitive functioning predict chronic pain? Results from a prospective surgical cohort. *Brain*, 2014. 137: 904-17.
8. Wattier, JM, et al. [Measure of preoperative anxiety and need for information with six issues]. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2011. 30: 533-7.
9. Allen HW, et al., Peripheral nerve blocks improve analgesia after total knee replacement surgery. *Anesthesia & Analgesia*, 1998. 87: 93-97.
10. Chaparro LE, et al., Pharmacotherapy for the prevention of chronic pain after surgery in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013. 7: CD008307.
11. Elia N, Tramer MR. Ketamine and postoperative pain--a quantitative systematic review of randomised trials. *Pain*, 2005. 113: 61-70.
12. Laskowski K, et al. A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth*, 2011. 58: 911-23.
13. McNicol ED, Schumann R, Haroutounian S. A systematic review and meta-analysis of ketamine for the prevention of persistent post-surgical pain. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2014. 58: 1199-213.
14. Eipe N, et al. The Perioperative use of pregabalin for acute pain- a systematic review and meta- analysis. *Pain*, 2015; 156: 1284-300.
15. Martinez V, Pichard X, Fletcher D. Perioperative pregabalin administration does not prevent chronic postoperative pain: systematic review with a meta-analysis of randomized trials. *Pain* 2017. 158: 775-783.
16. Mishriky BM, Waldron NH, Habib AS. Impact of pregabalin on acute and persistent postoperative pain: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*, 2015. 114 : 10-31.