



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Communication

Histoire de la kétamine et du psychédélisme

A story of ketamine and psychedelics



Georges Mion

Hôpital Cochin, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :
Disponible sur Internet le 24 août 2017

Mots clés :
Dépression résistante
Effet secondaire
Hallucinogène
Histoire
Kétamine
Pharmacologie
Phencyclidine
Risque suicidaire

Keywords:
Chemotherapy
Hallucinogens
History
Ketamine
Phencyclidine
Resistant depression
Side effect
Suicidal risk

R É S U M É

L'histoire de la kétamine commence dans les années cinquante aux laboratoires Parke-Davis de Detroit. En 1956, Maddox synthétise la phencyclidine ou PCP. Domino étudie ses effets chez les animaux et en 1958, Greifenstein fait les premiers essais du Sernyl chez l'homme. Le Sernyl provoquait des troubles psychiques sévères et prolongés. En raison de ses effets psychédéliques, il devint une drogue de rue sous le nom de « poussière d'ange ». Calvin Stevens synthétisa la kétamine en 1962. Elle fut étudiée chez l'homme en 1964 par Domino et Corssen qui décrivent l'anesthésie dissociative. Elle fut brevetée en 1966 sous le nom de Kétalar et administrée aux blessés de la guerre du Vietnam. Ses effets psychédéliques et l'arrivée du propofol la firent tomber en désuétude. Cependant, la découverte du récepteur NMDA et son inhibition non compétitive par la kétamine révolutionnèrent la pathophysiologie de l'hyperalgésie et du fonctionnement mental. Au début des années 1990, la découverte de l'hyperalgésie induite par les opioïdes provoqua un changement de paradigme dans la prise en charge de la douleur et le retour de la kétamine comme médicament anti-hyperalgésique. Elle est aujourd'hui sous le feu des projecteurs dans le domaine de la dépression résistante au traitement et a été proposée comme antidépresseur d'action rapide chez les patients à haut risque suicidaire.

© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

A B S T R A C T

Ketamine's history begins in the fifties in Detroit, at Parke-Davis laboratories. In 1956, Maddox synthesized phencyclidine or PCP. Domino studied PCP effects in animals and in 1958, Greifenstein made the first trials of PCP in humans under the name of Sernyl. Sernyl elicited severe excitation with a prolonged postoperative recovery. Because of its psychedelic effects, it became a street-drug under the name of "angel dust". Calvin Stevens synthesized ketamine in 1962. The drug was studied in humans in 1964, by Domino and Corssen who described the so-called "dissociative anesthesia". Ketamine was patented in 1966 under the name of Ketalar for human use and was administered to soldiers during the Vietnam war. The psychedelic effects and the arrival of propofol prompted the shelving of ketamine. However, the discovery of the NMDA-receptor and its non-competitive inhibition by ketamine revolutionized the pathophysiology of hyperalgesia and mental functioning. In early 1990s, the discovery of opioid-induced hyperalgesia elicited a paradigm shift in the management of pain, and a comeback of ketamine, as an anti-hyperalgesic drug. Ketamine is nowadays under the spotlight in the field of treatment-resistant depression and has been proposed as a potential fast antidepressant in patients with high suicidal risk.

© 2017 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

L'histoire de la kétamine commence dans les années cinquante, à Detroit dans le Michigan, aux laboratoires Parke-Davis qui

recherchaient parmi les cyclohexylamines un anesthésique doté de propriétés analgésiques.

2. Histoire de la kétamine

En 1956, un chimiste de Parke-Davis, Harold V. Maddox, synthétisa la phencyclidine ou PCP (Fig. 1) [14,30]. En 1958,

Adresse e-mail : mion.georges@bbox.fr

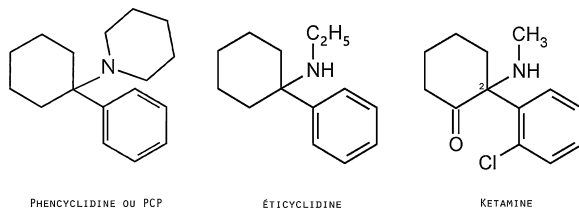


Fig. 1. Formules chimiques de la kétamine et de ses prédécesseurs.

Graham Chen et Edward F. Domino montrèrent chez l'animal que le composé CI-395 (pour « investigation clinique ») procurait un état cataleptique et une analgésie puissante [6,14]. La même année, Ferdinand E. Greifenstein (1915–1997) effectuait les premiers essais de la PCP chez l'homme, sous le nom de Sernyl (qui proviendrait de « sérénité » !) [42]. Elle provoquait une hypertension et une stimulation respiratoire, avec conservation des réflexes cornéens et laryngés. Le nystagmus typique et l'analgésie annonçaient l'anesthésie procurée par la kétamine [17]. Le tracé électroencéphalographique ne ressemblait pas à celui obtenu sous barbiturique, ni... à celui du sommeil. Greifenstein et le neurologue John Stirling Meyer y voyaient un syndrome de déprivation sensorielle [14].

Le Sernyl ne donnait pas toujours des conditions chirurgicales optimales et 15 % des opérés étaient incontrôlables en post-opératoire. Pour le psychiatre Luby, les effets de la PCP mimaient la schizophrénie [29] et Johnstone et Evans qualifiaient en 1959 l'excitation, qui persistait parfois plus de 12 heures, de « réactions psychotiques » [23]. Pour cette raison, le Sernyl fut abandonné en 1965 et détrôné par l'arrivée de la kétamine. Cependant, ses effets psychédéliques propulsèrent la PCP dans une carrière de « street-drug », sous l'appellation d'« *Angel Dust* » à partir du « *Summer of Love* » de 1967, avec la propagation de la contre-culture hippie.

Le terme psychédélique (« qui donne accès à l'âme ») fut inventé en 1956 par le psychiatre Humphrey Osmond, dans un échange épistolaire avec Aldous Huxley. Les psychotropes d'origine végétale comme la mescaline du Peyotl ou la psilocybine des champignons hallucinogènes, le LSD, mais aussi la kétamine, provoquent des hallucinations, des « voyages » oniriques qui vont jusqu'à l'extase : les *out-of-body experiences* (OBE) voire les *Near-Death Experiences* (NDE), qui parfois se transforment en « *horror trip* ».

Robert Gordon Wasson (1898–1986) travaillait à la banque américaine J.P. Morgan & Co, mais fut également à l'origine de la révolution psychédélique. Fondateur de l'ethnomycologie, il publia « À la recherche du champignon magique » dans *Life* en 1957. Il quitta son emploi pour se consacrer à la description des cultes faisant appel aux champignons, notamment le chamanisme des Indiens mexicains Mazatèques. Wasson et Hoffman s'intéressèrent aux « somas », breuvages censés favoriser le contact avec les divinités.

Albert Hofmann, né en Suisse en 1906, travailla pour le groupe Sandoz sur les alcaloïdes de l'ergot. Il synthétisa le LSD-25 à partir de l'acide lysergique en 1938 et l'expérimenta sur lui-même en 1943. Il décrit la perception « d'un flot d'images fantastiques aux formes extraordinaires et aux couleurs intenses, comme vues à travers un kaléidoscope, alternant, variant, s'ouvrant et se fermant en cercles et en spirales ». Il prédit le potentiel thérapeutique de cette substance en psychiatrie et synthétisa également la psilocybine, composé actif des « champignons magiques » en 1958. Il mourut d'une crise cardiaque à l'âge de 102 ans. Il aurait dit du psychiatre Stanislav Grof, intéressé au traitement alternatif des psychoses et qui écrivit en 1980 *LSD Psychotherapy* : « Si je suis le père du LSD, alors Stan Grof en est le parrain. »

Le mouvement psychédélique apparaît, comme le mouvement hippie, à partir des Sixties quand l'usage du LSD se répand sous

l'impulsion du psychologue Timothy Leary (1920–1996) transformé par la consommation de champignons hallucinogènes lors d'un voyage au Mexique, d'Huxley qui écrit *Les Portes de la perception* et des écrivains de la *Beat generation* : Allen Ginsberg, Jack Kerouac, William S. Burroughs... Il culmine entre 1967 et 1969, époque du rock psychédélique (Jimi Hendrix, Pink Floyd...) et la fameuse chanson *Lucy in the Sky with Diamonds*, à laquelle les Beatles dénieront un sens caché.

Le poète américain Irwin Allen Ginsberg (1926–1997), proche de Kerouac, Leary, Lilly, Burroughs et Bob Dylan fut un des membres fondateurs de la *Beat Generation*, du mouvement hippie et de la contre-culture américaine. Juif et homosexuel, il avait une culture éclectique, mêlant influences sud-américaines, bouddhisme et indouisme. Ses prises de positions pacifistes contre la guerre du Vietnam et sa sexualité lui valurent de nombreux tracassés, de la part du FBI notamment. Il publia *Kaddish* sous l'influence des amphétamines.

John Cunningham Lilly (1915–2001) fut un membre important de cette contre-culture californienne. Enthousiaste touche-à-tout, il s'intéressait à la chimie, la physique nucléaire, l'informatique alors à ses débuts, la philosophie hindouiste, la médecine et la psychanalyse. La lecture du *Meilleur des mondes*, d'Huxley, l'orienta en 1934 vers l'étude de la conscience de façon peu académique (isolation sensorielle, communication avec les dauphins...). Il s'intéresse aux liens entre pharmacologie et neurophysiologie et dans les années 1960 expérimente des substances psychédéliques, publiant son expérience du LSD dans *The Center of the Cyclone* en 1972, de la kétamine dans *The Scientist* en 1978. Ses expériences sous kétamine le conduisirent à professer des théories bizarres parlant d'entités cosmiques cherchant à contrôler la terre et furent à l'origine du film de Ken Russel (1927–2011) *Altered States* en 1980. Lilly mourut à Los Angeles en 2001 à l'âge de 86 ans.

Karl Jansen, psychiatre d'origine néo-zélandaise, commença sa carrière à l'université d'Auckland par l'étude du cerveau. Admirateur de Leary, il s'intéressa à la nature de la réalité, à la kétamine et au récepteur NMDA, à la mescaline et à la psilocybine. Il obtint par la suite un PhD en pharmacologie clinique à l'université d'Oxford au Royaume-Uni. À la suite d'une expérience personnelle il se pencha sur les NDE et les OBE induites par la kétamine, décrites dans son livre *Ketamine: Dreams and Realities*. Il parle d'états de « pure conscience, dépourvus de forme », de « voyages » aériens, de participation à une énergie cosmique (le fameux « *K-Hole* »). Il fut un pionnier de la *ketamine psychedelic therapy* (KPT) qui utilise la kétamine et les NDE dans le traitement des addictions et d'autres maladies mentales. Il qualifie la kétamine « d'enthéogène le plus intéressant qu'il ait jamais rencontré ».

Un enthéogène est un hallucinogène naturel, qui permet d'accéder à une expérience spirituelle dans un contexte religieux. La plupart des enthéogènes (herbes, champignons sacrés et peyotl) ont été utilisés depuis des centaines voire des milliers d'années dans le contexte du chamanisme. Le chamane ou homme médecine est le guide spirituel qui sert d'intermédiaire entre les hommes et le monde des dieux ou des esprits. Certains chamanes amazoniens utilisent l'ayahuasca, un mélange de végétaux qui contient de la diméthyl-tryptamine (DMT) et des inhibiteurs de la mono-amino-oxydase (MAO). En Inde, certains Sâdhus consomment du cannabis et des plantes apparentées au datura. L'amanite-tue-mouche aurait été utilisé dans les rites védiques et les rites d'Eleusis auraient fait appel à l'ergot de seigle qui contient de l'acide lysergique. On suppose enfin que la Pythie rendait ses oracles sous l'influence d'émanations d'éthylène [19].

Après le développement fugace, sans concrétisation clinique du CI-400, Eticyclidine ou PCE, est arrivée la kétamine (Fig. 1).

Décédé récemment, à 91 ans, Calvin Lee Stevens (1923–2014), consultant chez Parke-Davis, était professeur de chimie organique à la *Wayne State University* de Detroit, et fut professeur honoraire à

Paris VI. Il synthétisait des dérivés de la PCP que Chen et Duncan A. McCarthy testaient sur l'animal, en particulier le singe. Un de ces agents, synthétisé par Stevens en 1962, procurait une anesthésie qui paraissait bonne et surtout de courte durée d'action. Il fut choisi pour les essais chez l'homme [14] et, parce qu'il s'agissait d'une molécule comportant les fonctions cétone (ketone) et amine, fut baptisé « kétamine » [33].

Début 1964, Domino fut contacté par Parke-Davis pour étudier chez l'homme le « CI-581 ». Parce qu'il n'était pas anesthésiste, il fit appel à Guenter Corsen (1916–1990), ancien héros de guerre dans la Wehrmacht émigré aux États-Unis et devenu professeur d'anesthésie à l'université du Michigan. Corsen et Domino sont à l'origine de la première administration humaine de la kétamine, le 3 août 1964 à la prison Jackson, dans l'État du Michigan [15]. Les effets indésirables touchèrent un volontaire (parmi les prisonniers) sur trois qui décrivaient une sensation de flotter dans l'espace et des troubles de la perception [13].

Comme le rapporte Domino lui-même, ils eurent « de nombreuses discussions » sur le terme « schizophrénomimétique » qui aurait brisé l'avenir de la molécule et s'apprêtaient à introduire le terme « *dreaming* » pour décrire l'état anesthésique observé, lorsque Domino parla à son épouse Toni du fait que les sujets semblaient « dissociés » de leur environnement ; elle suggéra le terme « dissociatif » qui, comme on le sait, fit école [10,14].

Après son brevet comme anesthésique vétérinaire en Belgique en 1963, la kétamine sera brevetée pour l'utilisation humaine par Parke-Davis en 1966 et disponible sous le nom de Kétalar en 1969. Officiellement estampillée par la FDA en 1970, elle sera largement administrée aux blessés de la guerre du Vietnam, en raison de ses propriétés sympathomimétiques et de sa large marge de sécurité, qui en font actuellement toujours l'anesthésique de terrain par excellence. Elle arriva en France en 1970 après la publication de Lassner dans les *Cahiers d'anesthésiologie* [27]. Les équipes de Vourc'h [9] et de Gauthier-Lafaye [31] publièrent les premiers essais cliniques français [5]. Elle procurait une analgésie satisfaisante et les effets psychiques étaient moins marqués que ceux de la PCP. Pourtant, son introduction en 1969 fut décrite en Grande-Bretagne comme un « désastre » et elle n'arriva jamais à supplanter les barbituriques [25].

Bientôt, la chlorpromazine, le diazépam ou le dropéridol furent proposés pour limiter l'excitation [16]. Dès 1971, Sadove observa que les doses dites « subdissociatives » (moins de 0,5 mg.kg⁻¹) procuraient une analgésie en minorant les effets secondaires [43]. Au cours des années suivantes, de nombreux travaux explorèrent les aspects cliniques [37] et pharmacologiques [7,20] et soulevèrent des controverses qui sont encore débattues [1,35,40]. Paul F. White, du département d'anesthésie de l'université de Stanford (Californie) a publié en 1982 un article fondamental dans la revue phare *Anesthesiology* [47], et de grands colloques internationaux furent organisés par Domino dans les années 1980.

Les effets psychédéliques (ou psychomimétiques : « *psychose-like* ») et l'arrivée du propofol poussèrent au remisage de la kétamine sur les étagères de l'oubli. Par ailleurs, la toxicomanie, apparue pendant la guerre du Vietnam et sur la côte Est des États-Unis, prit son essor à partir de 1978, à la suite de la publication par Marcia Moore (1928–1979) de *Journeys into the Bright World* et par John Lilly de *The Scientist*, où les auteurs décrivaient leurs expériences [14]. En raison de cet usage illicite, la kétamine fut placée parmi les substances de classe III de la CSA en 1999 et en France, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) l'a faite inscrire sur la liste des stupéfiants le 8 août 1997. Un effet collatéral du mouvement psychédélique et des NDE de Jansen [22] fut l'usage thérapeutique de la kétamine en médecine palliative [36].

Les vingt dernières années ont révolutionné les connaissances en matière de pharmacologie de la kétamine. Collingridge

découvrit en 1980 que l'activation du récepteur NMDA (N-méthyl-D-aspartate) du glutamate était impliquée dans la plasticité synaptique [8]. Son inhibition non compétitive par la kétamine [11] observée pour la première fois par l'équipe de David Lodge au début des années 1980 [2] a entraîné de grandes avancées dans la physiopathologie de l'hyperalgésie [21], de la schizophrénie [46] et du fonctionnement mental [34]. Il est devenu évident que la mémoire, la pensée et même la conscience étaient le résultat de la plasticité synaptique et de l'ajustement précis d'influences glutamatergiques via des phénomènes médiés par le récepteur NMDA.

Au début des années 1990, avec l'arrivée du rémifentanyl, morphinomimétique d'action très brève, [41] le Graal de l'anesthésie basé sur de fortes doses d'opioïdes était à portée de main. Pourtant, les concentrations plasmatiques élevées d'opiacés permises par sa courte demi-vie contextuelle dévoilèrent le phénomène inattendu de l'hyperalgésie induite par les opioïdes (OIH) [28]. La compréhension du rôle des récepteurs NMDA [48] conduisit à un changement de paradigme dans la prise en charge de la douleur périopératoire [38,45] et de la douleur chronique [3,32], et à un retour de la kétamine en tant que médicament qualifié d'anti-hyperalgésique [24].

Depuis une quinzaine d'années, ses effets protecteurs psychiques ont été redécouverts. En effet, vingt-cinq ans avant les publications de Berman et al. (premier essai contrôlé randomisé) [4] et de Kudoh et al., qui ont démontré que la kétamine améliore l'état postopératoire des patients déprimés [26], Sofia avait observé expérimentalement que la kétamine possédait une activité antidépressive [44]. Parce que, contrairement aux antidépresseurs ordinaires, la kétamine n'agit pas en quelques semaines, mais en seulement quelques heures, elle est maintenant proposée comme antidépresseur d'action rapide chez les patients résistant au traitement conventionnel et à haut risque suicidaire [49].

3. Pour conclure

Aujourd'hui, en dépit de réticences remontant à l'époque de sa mise sur le marché, mais qui n'ont jamais complètement disparu, l'intérêt pour la kétamine reste plus prégnant que jamais. Sa valeur et sa sécurité comme anesthésique et analgésique ont été démontrées chez des milliers de patients, et après plus de cinquante ans d'existence avec des phases d'éclipse et de turbulences, elle fait un véritable retour clinique. Elle a acquis pendant les années 2000 la position originale de médicament anti-hyperalgésique avec une place légitime dans l'arsenal médical multimodal moderne [39]. Dans un futur proche, outre l'extension possible de l'utilisation de la S-kétamine, de nouveaux analogues à ultra-courte durée d'action [18] ou même des antagonistes [12] pourraient devenir disponibles. Fin définitive d'un demi-siècle de problèmes d'émergence ? Sait-on jamais ?

Déclaration de liens d'intérêts

Le professeur Georges Mion a été employé par le laboratoire Renaudin pour un rapport d'expert sur la kétamine et a publié un livre sur la kétamine aux éditions Arnette.

Références

- [1] Adams HA, Hempelmann G. 20 years of ketamine – a backward look. *Anaesthesist* 1990;39:71–6.
- [2] Anis N, Berry SC, Burton NR, Lodge D. The dissociative anaesthetics, ketamine and phencyclidine, selectively reduce excitation of central mammalian neurones by N-methyl-aspartate. *Br J Pharmacol* 1983;79:565–75.
- [3] Backonja M, Arndt G, Gombar KA, Check B, Zimmermann M. Responses of chronic neuropathic pain syndromes to ketamine: a preliminary study. *Pain* 1994;56:51–7.

- [4] Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000;47:351–4.
- [5] Cazalaà JB. Aspects historiques de l'anesthésie intraveineuse et de la kétamine. In: Mion G, editor. *Kétamine*. Paris: Arnette; 2003. p. 1–8.
- [6] Chen G. Evaluation of phencyclidine-type cataleptic activity. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1965;157:193–201.
- [7] Clements JA, Nimmo WS. The pharmacokinetics and analgesic effect of ketamine in man. *Br J Anaesth* 1981;53:27–30.
- [8] Collingridge G. Synaptic plasticity. The role of NMDA receptors in learning and memory. *Nature* 1987;330:604–5.
- [9] Conseiller C, Levante A, Vourc'h G. Ketamine, a new anesthetic agent. *Anesth Analg Reanim* 1970;27:1–28.
- [10] Corssen G, Domino EF. Dissociative anesthesia further pharmacologic studies and first clinical experience with the phencyclidine derivative CI-581. *Anesth Analg* 1966;45:29–40.
- [11] Davies SN, Alford ST, Coan EJ, Lester RA, Collingridge GL. Ketamine blocks an NMDA receptor-mediated component of synaptic transmission in rat hippocampus in a voltage-dependent manner. *Neurosci Lett* 1988;92:213–7.
- [12] Diaz-Gil D, Haerter F, Falcinelli S, Ganapati S, Hettiarachchi GK, Simons JC, et al. A novel strategy to reverse general anesthesia by scavenging with the acyclic cucurbit[n]uril-type molecular container calabadiol 2. *Anesthesiology* 2016;125:333–45.
- [13] Domino EF, Chodoff P, Corssen G. Pharmacologic effects of CI-581, a new dissociative anesthetic, in man. *Clin Pharmacol Ther* 1965;6:279–91.
- [14] Domino EF. Taming the ketamine tiger. 1965. *Anesthesiology* 2010;113:678–84.
- [15] Dundee JW. Twenty-five years of ketamine. A report of an international meeting. *Anaesthesia* 1990;45:159–60.
- [16] Erbguth PH, Reiman B, Klein RL. The influence of chlorpromazine, diazepam, and droperidol on emergence from ketamine. *Anesth Analg* 1972;51:693–700.
- [17] Greifenstein FE, De Vault M, Yoshitake J, Gajewski JE. A study of a 1-aryl cyclohexyl amine for anesthesia. *Anesth Analg* 1958;7:283–94.
- [18] Harvey M, Sleight J, Voss L, Jose J, Gamage S, Pruijn F, et al. Development of rapidly metabolized and ultra-short-acting ketamine analogs. *Anesth Analg* 2015;121:925–33.
- [19] Icaza EE, Mashour GA. Altered states: psychedelics and anesthetics. *Anesthesiology* 2013;119:1255–60.
- [20] Idwall J, Ahlgren I, Aronsen KR, Stenberg P. Ketamine infusions: pharmacokinetics and clinical effects. *Br J Anaesth* 1979;51:1167–73.
- [21] Ilkjaer S, Petersen KL, Brennum J, Wernberg M, Dahl JB. Effect of systemic N-methyl-D-aspartate receptor antagonist (ketamine) on primary and secondary hyperalgesia in humans. *Br J Anaesth* 1996;76:829–34.
- [22] Jansen K. Near death experience and the NMDA receptor. *BMJ* 1989;298:1708.
- [23] Johnstone M, Evans V, Baigel S. Sernyl (CI-395) in clinical anaesthesia. *Br J Anaesth* 1959;31:433–9.
- [24] Kissin I, Bright CA, Bradley Jr EL. The effect of ketamine on opioid-induced acute tolerance: can it explain reduction of opioid consumption with ketamine-opioid analgesic combinations? *Anesth Analg* 2000;91:1483–8.
- [25] Knox JW, Bovill JG, Clarke RS, Dundee JW. Clinical studies of induction agents. XXXVI: ketamine. *Br J Anaesth* 1970;42:875–85.
- [26] Kudoh A, Takahira Y, Katagai H, Takazawa T. Small-dose ketamine improves the postoperative state of depressed patients. *Anesth Analg* 2002;95:114–8.
- [27] Lassner J. A new anesthetic, cyclohexylamine (C.I.-581 or ketamine). Remarks on its psychic effects. *Cah Anesthesiol* 1968;16:1005–12.
- [28] Li X, Angst MS, Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia and incisional pain. *Anesth Analg* 2001;93:204–9.
- [29] Luby ED, Cohen BD, Rosenbaum G, Gottlieb JS, Kelley R. Study of a new schizophrenic drug, Sernyl. *Arch Neurol Psychiatry* 1959;81:363–9.
- [30] Maddox VH, Godefroi EF, Parcell RF. The synthesis of phencyclidine and other 1-arylcyclohexylamines. *J Med Chem* 1965;8:230–5.
- [31] Mangeney F, Muhlmann-Weill M, Gauthier-Lafaye JP. Ketalar anesthesia; personal experience in 400 cases. *Anesth Analg Reanim* 1971;28:903–44.
- [32] Marchetti F, Coutaux A, Bellanger A, Magneux C, Bourgeois P, Mion G. Efficacy and safety of oral ketamine for the relief of intractable chronic pain: a retrospective 5-year study of 51 patients. *Eur J Pain* 2015;19:984–93.
- [33] McCarthy DA, Chen G, Kaump DH, Ensor C. General anesthetic and other pharmacological properties of 2-(O-chlorophenyl)-2-methylamino cyclohexanone HCl (CI 581). *J New Drugs* 1965;5:21–33.
- [34] Micallef J, Guillermain Y, Tardieu S, Hasbroucq T, Possamai C, Jouve E, et al. Effects of subanesthetic doses of ketamine on sensorimotor information processing in healthy subjects. *Clin Neuropharmacol* 2002;25:101–6.
- [35] Myslobodsky MS, Golovchinsky V, Mintz M. Ketamine: convulsant or anti-convulsant? *Pharmacol Biochem Behav* 1981;14:27–33.
- [36] Okon T. Ketamine: an introduction for the pain and palliative medicine physician. *Pain Physician* 2007;10:493–500.
- [37] Phillips LA, Seruvatu SG, Rika PN, Tirikula U. Anaesthesia for the surgeon-anaesthetist in difficult situations: the use of intramuscular 2(O-chlorophenyl)-2 methylamino cyclohexanone HCl (Parke Davis CI-581, Ketamine). *Anaesthesia* 1970;25:36–45.
- [38] Radvansky BM, Shah K, Parikh A, Sifonios AN, Le V, Eloy JD. Role of ketamine in acute postoperative pain management: a narrative review. *Biomed Res Int* 2015;2015:749–837.
- [39] Raeder JC, Stenseth LB. Ketamine: a new look at an old drug. *Curr Opin Anaesthesiol* 2000;13:463–8.
- [40] Reich DL, Silvay G. Ketamine: an update on the first twenty-five years of clinical experience. *Can J Anaesth* 1989;36:186–97.
- [41] Rosow C. Remifentanyl: a unique opioid analgesic. *Anesthesiology* 1993;79:875–6.
- [42] Rudgley R. *Encyclopedia of psychoactive substances*, 1st ed., London: Little, Brown & Company; 1998 [297 pages].
- [43] Sadove MS, Shulman M, Hatano S, Fevold N. Analgesic effects of ketamine administered in subdissociative doses. *Anesth Analg* 1971;50:452–7.
- [44] Sofia RD, Harakal JJ. Evaluation of ketamine HCl for anti-depressant activity. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1975;214:68–74.
- [45] Vinik HR, Kissin I. Rapid development of tolerance to analgesia during remifentanyl infusion in humans. *Anesth Analg* 1998;86:1307–11.
- [46] Wachtel H, Turski L. Glutamate: a new target in schizophrenia? *Trends Pharmacol Sci* 1990;11:219–20.
- [47] White PF, Way WL, Trevor AJ. Ketamine its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology* 1982;56:119–36.
- [48] Yu EH, Tran DH, Lam SW, Irwin MG. Remifentanyl tolerance and hyperalgesia: short-term gain, long-term pain? *Anaesthesia* 2016;71:1347–62.
- [49] Zarate Jr CA, Niciu MJ. Ketamine for depression: evidence, challenges and promise. *World Psychiatry* 2015;14:348–50.