

Kétamine racémique et Eskétamine pour la prise en charge de la douleur chronique

Georges Mion

*Département d'Anesthésie Réanimation, Hôpital Cochin,
27, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75679 Paris Cedex 14
georges.mion@gmail.com*

Conflit d'intérêt : le docteur Mion est consultant pour le laboratoire IDD.

Ce travail est une revue générale des articles publiés sur l'efficacité analgésique de la kétamine et de son isomère dextrogyre, l'eskétamine, dans les douleurs chroniques, d'origine nociceptive ou neuropathique, souvent réfractaires aux traitements conventionnels, notamment aux opioïdes. Le texte met en exergue les revues générales et les méta-analyses et rappelle pour quelles raisons l'utilisation de l'eskétamine est préférable.

Synthétisée en 1962 et utilisée en clinique depuis plus de 60 ans, la kétamine est le mélange racémique (optiquement inactif) à parts égales, de deux énantiomères (dextrogyre + lévogyre) [1]. L'énantiomère le plus actif est la S(+)-kétamine (dextrogyre) ou eskétamine, deux fois plus puissante que le racémique, quatre fois plus affine que la R(-)-kétamine pour le récepteur NMDA et effectivement 4 fois plus efficace sur la douleur, notamment dans la série de Mathisen qui a utilisé les deux énantiomères pour traiter des douleurs chroniques faciales en dosant leurs concentrations plasmatiques [2].

1. Mécanismes d'action analgésique de la kétamine

À faibles doses (inférieures à 0,5 mg.kg⁻¹), la kétamine est un analgésique par des mécanismes d'actions multiples.

C'est avant tout un inhibiteur non compétitif du récepteur NMDA au glutamate : la molécule se fixe à l'intérieur de ce canal perméable au calcium [3]. Acide aminé le plus abondant du système nerveux central et principal neurotransmetteur excitateur, le glutamate est impliqué dans la transmission des messages douloureux, la mémorisation algésique, et la plasticité synaptique. Il est impliqué dans les phénomènes d'hyperalgésie postopératoire, d'hyperalgésie induite par les opioïdes (HIO) et dans la pérennisation de la douleur chronique [4].

Par ailleurs, l'activation supraspinale du système monoaminergique inhibiteur descendant (noradrénaline et sérotonine) participe aux effets analgésiques [5]. L'analgésie met également en jeu un effet anesthésique local (action inhibitrice de canaux sodiques) [6], des effets anti-proinflammatoires multiples [7] et une inhibition de systèmes pronociceptifs astrocytaires [8]. En revanche, les effets analgésiques ne sont pas expliqués par une interaction de la kétamine avec le système opioïde. Chez l'homme, son effet n'est pas antagonisé par la naloxone [9,10]. Une part de l'effet analgésique est attribuée aux effets antidépresseurs de la molécule, particulièrement utiles dans les pathologies cancéreuses [11,12]. Contrairement aux traitements antidépresseurs habituels, cet effet se manifeste en quelques heures. Il a été observé dans le contexte postopératoire comme chez les patients victimes de douleurs chroniques et semble bénéfique aux patients en soins palliatifs et fin de vie [13,14].

Les effets psychomimétiques, souvent qualifiés de « psychédéliques » dépendent essentiellement des taux plasmatiques. Ils sont peu marqués, voire absents aux faibles doses [15].

2. Prévention de l'hyperalgésie induite par les opioïdes (HIO)

Quand l'organisme est exposé à de fortes doses de morphinomimétiques, comme pour le traitement de la plupart des douleurs chroniques, la mise en jeu de systèmes dits « anti-opioïdes » induit une tolérance aiguë. Les morphinomimétiques provoquent, au décours immédiat de la période d'analgésie, une hyperalgésie dose-dépendante qui persiste plusieurs jours [16-18]. L'entrée de calcium dans le neurone, au travers du canal NMDA ouvert par le morphinique, active une cascade de phénomènes (translocation membranaire de la protéine Kinase C (PKC), synthèse d'oxyde nitrique, activation de gènes précoces) qui aboutissent à une *down-regulation* des récepteurs opioïdes (sous-tendant la tolérance) et à une réponse exacerbée de la transmission nociceptive (base des phénomènes d'hyperalgésie).

La kétamine prévient ces phénomènes démontrés chez l'homme [19-21]. Son association aux opioïdes permet une épargne morphinique avec de moindres effets indésirables : moins de nausées et vomissements [22], amélioration de l'hématose et meilleure analgésie [23], y compris plusieurs mois après une chirurgie [24]. La kétamine est en particulier utile pour la prévention de la tolérance et de l'HIO chez les malades ayant une addiction aux opioïdes [23,25-28].

3. Kétamine pour l'analgésie : de « faibles doses » sont suffisantes

Les effets de la kétamine racémique dépendent de ses concentrations plasmatiques. L'effet analgésique persiste tant qu'elles restent supérieures à 100 ng.ml⁻¹ (concentrations dix fois plus faibles que celles nécessaires à la narcose). Les effets antihyperalgésiques surviennent pour des concentrations encore plus faibles, vraisemblablement dès 20 ng.mL⁻¹ [29], concentrations auxquelles la kétamine n'a plus aucun effet analgésique [30], mais potentialise l'analgésie due aux opioïdes (effet synergique), en antagonisant l'HIO. Observés dès 50 ng.mL⁻¹, les phénomènes psychomimétiques ne deviennent problématiques qu'à partir de 500 ng.mL⁻¹ [15]. Les concentrations analgésiques efficaces sont beaucoup plus faibles après administration orale (40 ng.mL⁻¹), en raison de la contribution des métabolites actifs.

Kissin et al. [30] ont proposé une classification intéressante des doses analgésiques chez l'homme :

- Effet analgésique vis-à-vis de la douleur aiguë, postopératoire, aux doses dites « subanesthésiques » (**0,5 mg.kg⁻¹**). Ce sont les doses dites préventives car, en périopératoire, associées à une perfusion qui maintient la concentration plasmatique aux alentours de 100 ng.mL⁻¹, elles préviennent la survenue de douleurs post chirurgicales persistantes. En 2014, la méta-analyse de McNicol (17 études contrôlées, 1015 patients dans le groupe kétamine) confirme que l'administration intraveineuse de kétamine pendant la période opératoire diminue de 30% l'incidence des douleurs postopératoires chroniques au sixième mois [31].
- Effet « antiallodymique » sur la douleur chronique (**0,25 mg.kg⁻¹**)
- Effet antihyperalgésique (et atténuation de la tolérance aux morphiniques), pour les doses les plus faibles (**0,07-0,15 mg.kg⁻¹**), auxquelles la kétamine n'a aucun effet analgésique direct mais s'oppose à l'HIO et potentialise les effets des morphinomimétiques.

4. La kétamine pour les douleurs chroniques réfractaires aux autres traitements, en particulier aux opioïdes

La douleur chronique est un problème qui devient de plus en plus prégnant avec le vieillissement de la population et la survie prolongée après des interventions chirurgicales lourdes ou des traitements complexes de pathologies cancéreuses.

Les premiers travaux qui ont démontré l'efficacité de la kétamine dans des douleurs chroniques datent du début des années 90, c'est-à-dire il y a plus de 30 ans. Ce sont les séries japonaises d'Oshima [32] et de Kanamaru [33] en 1990, qui montraient l'efficacité de faibles doses de kétamine (10-20 mg/h) sur des douleurs cancéreuses intolérables devenues réfractaires à la morphine, et l'étude contrôlée en double aveugle contre placebo de Backonja et al. en 1994, qui a montré que 0,25 mg.kg⁻¹ de kétamine IV améliorait les phénomènes d'allodynie et d'hyperalgésie chez cinq de six patients souffrant de douleurs neuropathiques chroniques [34].

L'hyperactivité des récepteurs NMDA joue un rôle majeur dans la genèse de la douleur neuropathique et des douleurs chroniques. La kétamine à faible dose diminue l'allodynie et l'hyperalgésie des syndromes douloureux chroniques : elle s'oppose à la déviation vers la droite de la courbe de réponse aux morphiniques, typique des syndromes douloureux résistants aux opioïdes [35-37].

En 2006, l'éditorial de Akporehwe et al, publié dans le British Medical Journal [38] estimait que la kétamine avait une place dans le traitement de la douleur neuropathique réfractaire, telle que la névralgie post-herpétique, la douleur post-amputation, l'ischémie spinale, les névralgies plexiques, le VIH, le cancer et dans les douleurs nociceptives, y compris les douleurs myofasciales et ischémiques. La kétamine est en effet efficace vis à vis de douleurs neuropathiques d'origine périphérique [39,40] ou centrale [41], du syndrome douloureux complexe régional (CRPS) [42-46], d'algies secondaires à la sclérose en plaque [47], de membres fantômes [48], d'algies faciales [49], de migraines [50] ou d'érythromélgies [51], de douleurs d'ischémie chronique des membres inférieurs [52], de fibromyalgies [53-55] ou de douleurs musculaires expérimentales [56]. Dans les CRPS, Kiefer et al ont montré chez 20 patients une efficacité persistant chez 80% d'entre eux au sixième mois [57].

Cas cliniques et séries de malades dans les douleurs non cancéreuses

Bien qu'ils soient considérés comme la forme la plus faible de l'évidence médicale, **plus de 30 cas cliniques** [13,39,47,51,45,58-90] rapportent l'efficacité de la kétamine sur des douleurs non cancéreuses neuropathiques ou non, qui échappent aux traitements conventionnels (associations de morphiniques, antiépileptiques, antidépresseurs) et pour lesquels la kétamine représente souvent la seule option restante. Dans ces cas cliniques, la douleur est devenue insupportable alors que des doses considérables d'opioïdes sont devenues inefficaces et que les autres médicaments échouent. La kétamine permet de sortir d'une impasse thérapeutique.

D'autres études reposent sur de **nombreuses séries** qui montrent une efficacité souvent importante de la kétamine, notamment sur des douleurs devenues réfractaires aux opioïdes [2,32, 37,39,57,91-106]. Dans une étude rétrospective de 50 patients, Marchetti et al. montrent une amélioration de ces douleurs insupportables dans deux tiers des cas, avec un effet prolongé, analgésie et qualité de vie, parfois pendant trois et même six mois, chez des patients qui n'avaient plus aucune autre option [107].

Cas cliniques et séries de malades dans les douleurs cancéreuses

De nombreux autres cas cliniques [108-117] et séries de malades [33,118-133] illustrent l'efficacité rapide de la kétamine dans des douleurs cancéreuses insupportables devenues réfractaires aux opioïdes, l'administration ayant été parfois très prolongée, jusqu'à plusieurs mois, souvent jusqu'au décès du malade.

Etudes randomisées

La plupart des études contrôlées (randomisées contre placebo) [34,37,39,48,52,53,91,134-155] retrouvent un effet analgésique de la kétamine dans la douleur chronique. Les perfusions de courte durée ne sont pas efficaces, surtout à long terme [156,157]. L'effet maximum est observé pour des perfusions prolongées pendant 10 à 30 heures. Un schéma de plusieurs perfusions étalées sur quatre à dix jours semble donner le maximum de garantie de résultat pérenne [91].

On peut citer en exemple ces études contrôlées qui attestent d'un effet de la kétamine supérieur au placebo (dont on estime qu'il peut avoir jusqu'à 30-40% d'effet positif) :

Mercadante et al. [137] ont administré, de façon randomisée en double aveugle, de la kétamine (0,25 ou 0,50 mg/kg) à 10 patients cancéreux dont la douleur n'était pas soulagée par la morphine. La kétamine, mais pas le placebo, a réduit de manière significative l'intensité de la douleur chez presque tous les patients, avec une somnolence plus marquée mais un effet supérieur aux doses les plus élevées. Des hallucinations sont survenues chez 4 patients mais ont disparu après l'administration de diazépam.

Lumanaw et al. [154] ont également administré en 20 minutes, de façon randomisée en double aveugle, 0,25 ou 0,50 mg/kg de kétamine contre placebo dans une étude de 97 malades souffrant d'exacerbations très sévères (VAS 91 mm) de leur douleur chronique. Les perfusions de kétamine permirent une amélioration chez 83% et 80% des patients, contre 40% dans le groupe placebo. 3 patients avaient été exclus de l'étude en raison d'effets secondaires de la kétamine (agitation, nausées-vomissements et hallucinations) qui avaient fait interrompre la perfusion.

Les études négatives sont rares, comme celle de Salas et al. [158] et on peut invoquer des doses objectivement trop faibles de kétamine (0,5 – 1 mg/kg/jour), comparativement aux études positives ou celle de Fallon, avec une dose de départ de 40 mg/jour [159]. La voie sous-cutanée semble également peu efficace [160]. Ces études négatives ont donné lieu à des controverses où il semble que l'absence d'effet positif ressort de doses trop basses [161] ou de durées d'administration trop courtes [157,162].

Méta-analyses et revues systématiques

Bien que tous les auteurs reconnaissent que la kétamine n'a pas d'AMM dans le traitement de la douleur chronique, de très nombreuses revues générales et méta-analyses ont été publiées au cours des vingt dernières années, y compris dans des revues à fort Impact Factor, ce qui témoigne du grand intérêt que suscite ce traitement.

2003 : Cette première revue systématique de Hocking et Cousins [163] de 24 études montrait qu'il existe des preuves de niveau II (obtenues à partir d'un ou plusieurs essais contrôlés randomisés bien conçus) pour la fibromyalgie, la douleur ischémique, la douleur neuropathique (avec des effets à long terme discutables), la douleur du membre fantôme et la névralgie post-

zostérienne. Les auteurs concluaient déjà il y a 20 ans que l'utilisation de la kétamine comme "analgésique de troisième intention", pour le traitement de la douleur chronique se basait sur des preuves modérées à faibles, mais que dans les situations où les options analgésiques standard avaient échoué, la kétamine était une solution raisonnable pour le traitement de la douleur chronique.

2009 : Bell [164] publiait dans Pain une revue sur la kétamine pour la douleur chronique non cancéreuse. L'analyse de 29 études contrôlées fournissait des preuves du soulagement à court terme de la douleur. Les informations étayant l'efficacité et la tolérance de la kétamine dans le contrôle à long terme de la douleur chronique étaient plus limitées.

2010 : Collins et al. [165] publiaient une revue systématique de l'utilisation des antagonistes NMDA dans les **douleurs neuropathiques**. 28 études étaient incluses. La kétamine réduisait de manière significative la douleur post-amputation mais sans d'effet significatif dans le CRPS.

2010 : Blonk et al. [166] publiaient une revue de la kétamine per os pour la douleur chronique. 22 articles étaient retrouvés. La dose initiale recommandée était de 0,5 mg/kg de kétamine racémique ou de 0,25 mg/kg de S-kétamine par prise orale, administrée 3 à 4 fois par jour et lentement augmentée en fonction de l'effet clinique et/ou des effets indésirables. La dose est identique lorsque la kétamine par voie parentérale est remplacée par une administration orale car c'est le métabolite actif, la norkétamine, qui contribuerait alors à l'effet analgésique [167]. Les auteurs estimaient que la kétamine orale peut avoir une place chez les patients souffrant de douleurs chroniques complexes, lorsque les autres options thérapeutiques ont échoué.

2010 : la revue de Noppers al. [168] qui incluait déjà 36 études contrôlées, confirmait l'intérêt de la kétamine dans le traitement de la douleur neuropathique non cancéreuse et soulignait que dans trois études qui employaient des schémas de traitement prolongés, l'analgésie se comptait en mois (1 à 3 mois). La majorité des études montraient une diminution par deux de la douleur. Toutefois, l'hétérogénéité des études ne permettant pas une méta-analyse, les auteurs recommandaient de poursuivre les travaux pour évaluer le rapport bénéfice/toxicité à long terme.

2011 : la revue de Cohen et al. [169] de 25 études estimait que le rôle de la kétamine dans la gestion de la douleur chronique était relativement nouveau et découlait de sa capacité unique à prévenir, voire à inverser le « wind-up » (témoin de la sensibilisation centrale), qu'il existait des preuves irréfutables de son effet bénéfique à court terme, mais que sa capacité à soulager la douleur chronique à long terme était limitée par le manque d'essais contrôlés avec un suivi adéquat.

2011 : La revue de Zhou n'est pas une revue systématique, elle discutait plutôt des mécanismes en cause [170]

2012 la revue de Soto [171] basée sur 19 articles traitant de la kétamine par voie orale dans un contexte de soins palliatifs, proposait des schémas d'administration pour les voies iv et orales.

2013 : la revue de Bredlau et al. [172], basée sur 11 études, estimait que la kétamine était une option valable dans le traitement de la douleur cancéreuse, avec des effets secondaires (sommolence, sédation, nausées, hallucinations, sensations d'irréalité) maîtrisables, notamment par la prescription de benzodiazépines. Les doses recommandées pour la kétamine en perfusion allaient de 0,05 à 0,5 mg/kg/h et pour la voie orale de 0,2 à 0,5 mg/kg/dose, 2 ou 3 fois par jour avec un maximum de 50 mg/dose.

2013 : la revue de Niesters et al. [173], qui totalisait 37 études contrôlées, confirmait que trois études démontrent un effet analgésique de la kétamine intraveineuse jusqu'à trois mois après

la perfusion. Les effets les plus fréquents étaient psychomimétiques, parfois cardiovasculaires, et une toxicité hépatique touchait une minorité de patients. Les auteurs estimaient que les autres risques (urinaires, ou troubles cognitifs persistants) ne pouvaient être extrapolés aux malades traités, dans la mesure où ces troubles sont observés chez des toxicomanes qui prennent de fortes doses de kétamine pendant de longues périodes, associées à d'autres toxiques.

2015 : La revue de Zgaia [174] examinait 18 publications entre 1998 et 2014 et considérait qu'un certain nombre d'études soutenaient l'efficacité de la kétamine dans le traitement de la douleur cancéreuse chronique. Une seule étude était négative. Les auteurs concluaient que la kétamine représente une option pour la douleur néoplasique qui ne répond plus au traitement opioïde conventionnel, en étant utilisée avec prudence en raison des effets secondaires potentiels.

2016 : la revue Cochrane d'Alviar sur le traitement de la douleur du membre fantôme confirme l'efficacité à court terme de la kétamine [175].

2003, 2012 et 2017 : Bell et al. [176,177,178,179] **ont publié 4 revues systématiques actualisées** de l'usage de la kétamine dans la douleur néoplasique et une plus générale sur l'analgésie [180]. Les auteurs estimaient que les études retenues étaient en faveur d'une amélioration de l'analgésie par la kétamine mais exprimaient les réserves classiques que de nouvelles RCT seraient nécessaires.

2017 : La revue de Maher et al. [181] publiée dans *Anesthesia & Analgesia* confirme que la plupart des 26 études retenues montrent une diminution de la douleur neuropathique et suggère que la durée du soulagement est associée à des doses totales de kétamine plus élevées, des durées de perfusion prolongées et la co-administration de midazolam ou de clonidine. Les auteurs soulignent la diversité des protocoles.

A partir de 2017, il y eut suffisamment d'études pour entreprendre des méta-analyses.

2017 : la première méta-analyse, de Michelet et al. [182] incluait 6 études. La dose journalière par voie intraveineuse (iv.) allait de 18 à 480 mg et la durée du traitement de 1 à 90 jours. 20 patients souffraient de lésions de la moelle épinière, 18 de douleurs ischémiques vasculaires, 39 du syndrome douloureux régional complexe (CRPS) et 22 souffraient de douleurs neuropathiques non définies. La méta-analyse montrait une réduction significative de l'intensité de la douleur à 1, 2, 8 et 12 semaines (à 4 semaines en retirant certaines études qui paraissaient moins fiables). On observait des manifestations psychédéliques.

2018 : Zhao et al. [183] réalisent une méta-analyse sur le traitement du CRPS. Les auteurs, qui soulignaient là encore l'hétérogénéité des études (15 études, dont 14 avec l'eskétamine, 158 sujets), montraient que le taux de soulagement immédiat de la douleur était de 69% et de 58 % au cours des 1^{er} et 3^{eme} mois suivant le traitement.

2018 : Aiyer et al. [184] retenait 15 études témoignant d'un effet analgésique de la kétamine dans une grande variété de douleurs neuropathiques, dont les 13 études où la kétamine était administrée par iv.

2018 : Un consensus [185] est publié par **3 éminentes sociétés savantes américaines** : l'American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, l'American Academy of Pain Medicine, et l'American Society of Anesthesiologists.

Pour la douleur chronique, le consensus reconnaissait que de nombreux médecins administrent la dose la plus élevée possible de kétamine dans le but d'inverser la sensibilisation centrale en contrant pharmacologiquement les effets indésirables. 4 parmi 7 études randomisées en double aveugle chez les patients souffrant de douleurs neuropathiques chroniques mixtes

rapporlaient que les perfusions de kétamine étaient associées à des réductions significativement plus importantes de la douleur par rapport au placebo. Cette différence allait de 25 % à 45 % dans 3 études. Pour le CRPS, il existait des preuves modérées en faveur des perfusions de kétamine (22 mg/h pendant 4 jours ou 0,35 mg/kg/h pendant 4 heures par jour pendant 10 jours) pour améliorer la douleur jusqu'à 12 semaines (recommandation de grade B). Pour les douleurs neuropathiques mixtes, membre fantôme, douleur post-herpétique, fibromyalgie, douleur cancéreuse, douleur ischémique, migraine, et lombalgie, les preuves en faveur des perfusions de kétamine pour l'amélioration immédiate de la douleur étaient seulement de grade D.

Le consensus rappelait que les doses de kétamine susceptibles d'entraîner des conséquences sérieuses (dose bolus de $\geq 0,35$ mg/kg et/ou perfusion de ≥ 1 mg/kg/h) doivent être administrées par des cliniciens expérimentés et dans une unité comprenant des infirmières formées à la gestion des voies respiratoires et à l'assistance circulatoire.

2019 : la méta-analyse d'Orhurhu dans *Anesth Analg* [186], qui incluait 7 études randomisées sur des douleurs neuropathiques ou non, concluait que la kétamine IV apporte un bénéfice analgésique significatif à court terme chez les patients souffrant de douleur chronique réfractaire, avec des preuves d'une relation dose-effet. La proportion de patients soulagés était plus élevée dans le groupe kétamine que dans le groupe placebo (51 % vs. 19 %). Des études multicentriques de plus grande envergure étaient là encore souhaitées.

2019 : l'éditorial de Shteamer et al. [187] concluait que la kétamine est un traitement prometteur de la douleur neuropathique chronique, avec la limitation habituelle que, bien que les études cliniques soient généralement positives, les preuves sont principalement limitées à des effectifs faibles avec une grande variabilité dans la population de patients et les protocoles utilisés. C'est effectivement la difficulté avec le traitement de la douleur chronique.

2021 : la revue d'Aman et al. [188] rappelle que les guidelines du National Comprehensive Cancer Network et de la Société Européenne d'Oncologie Médicale sur la gestion de la douleur cancéreuse chez l'adulte recommandent l'administration de kétamine par voie orale ou IV en cas de douleur oncologique réfractaire ne répondant pas à d'autres traitements. Elle peut également être envisagée chez les patients présentant une sensibilisation centrale et pour le traitement palliatif de la douleur neuropathique.

2022 : la revue de Voute et al. [189] publiée dans *l'European Journal of Pain* se justifiait par le fait qu'il n'y a pas en Europe de recommandations pour l'utilisation de la kétamine chez les patients souffrant de douleur chronique. Il s'agissait d'une enquête basée sur la méthode « Delphi » pour obtenir un consensus national sur cette question. Vingt-huit experts ont répondu à toutes les étapes de l'enquête, avec 81% des questions ayant fait l'objet d'une réponse consensuelle.

La douleur neuropathique représente la première indication de la kétamine, suivie, avec une efficacité bonne à modérée, d'autres situations (fibromyalgie, CRPS, douleur neuropathique centrale et périphérique, douleur nociceptive, sensibilisation, sevrage aux opioïdes, soins palliatifs, dépression, etc.). Les experts se sont accordés sur la rareté des événements indésirables. En ce qui concerne les voies d'administration, la perfusion intraveineuse avec des doses de 0,5-0,9 mg/kg/j pendant 4 jours de traitement semblait à privilégier, à l'hôpital, en hospitalisation ou en ambulatoire, avec une administration trimestrielle de kétamine. Enfin, l'efficacité devrait être évaluée un mois après le début de la perfusion, et les experts encouragent l'association avec un traitement non pharmacologique.

2024 : L'énorme méta-analyse de Shetty [190] qui s'intéresse aux divers traitements de la douleur chronique, a inclus 119 études publiées depuis 1990. Elle souligne l'efficacité de la kétamine, dans un contexte où les AINS et la toxine botulinique sont également efficaces, mais où les opioïdes n'ont pas plus d'effet que le placebo.

Effets secondaires et toxiques

Les effets secondaires (hallucinations, sédation, fatigue, céphalées) sont fréquents, mais font rarement arrêter le traitement.

Les effets toxiques potentiels, hépatiques [191], cardiaques et urogénitaux sont principalement observés chez les consommateurs chroniques de drogues récréatives. Un seul cas de cystite ulcéreuse a été signalé en milieu médical [198]. Toutefois, ils représentent un réel problème qui doit être soigneusement monitoré et qui explique pourquoi la kétamine représente en général une thérapeutique de troisième intention, quand les autres options ont échoué.

Ils sont cependant à mettre en perspective avec l'épidémie de décès iatrogènes rapportés dès 2011 par le *Center for Disease Control* (CDC) liés à la prescription de morphine : aux USA, les décès dus à l'utilisation de morphiniques (*hydrocodone, methadone, oxycodone ou oxymorphone*) ont explosés depuis 1999 et dépassent de très loin ceux imputables aux overdoses d'héroïne [192]. Ainsi, diminuer le recours à la morphine apparaît comme un impératif. La kétamine est une des réponses valides.

Pour finir, bien que la voie intrathécale ne soit pas recommandée en raison d'une neurotoxicité potentielle, elle est efficace en cas de protocole compassionnel chez des patients souffrant de douleurs réfractaires en phase terminale de cancer [193-196], ce que l'OMS a qualifié d'analgésie de pallier 4 [197].

Synthèse

Avec un poids croissant de la douleur chronique dans notre société (dans une étude britannique de près de 140 000 adultes, 43% d'entre-eux souffraient de douleur chronique), et ses conséquences humaines, sociétales et économiques, on estime que les traitements analgésiques conventionnels tels que les opioïdes, les antidépresseurs ou les antiépileptiques ne sont efficaces que chez 30 à 40% des patients, les autres subissant un contrôle inadéquat de leur souffrance [198].

Dans ce contexte, et après l'analyse des très nombreuses revues et méta-analyses publiées ces vingt dernières années, il ressort que la kétamine représente une alternative thérapeutique dans les douleurs chroniques invalidantes, lorsque les autres traitements analgésiques ont échoué, par une extinction progressive des phénomènes de sensibilisation centrale.

De nombreuses revues ont été publiées [176,177,199,200] qui considèrent que la kétamine représente actuellement un traitement de sauvetage, particulièrement chez les patients qui ne répondent pas ou plus aux morphinomimétiques [72], dont on a vu qu'ils ne sont guère efficaces et potentiellement dangereux dans le traitement de cette pathologie chronique. En général, un excellent effet analgésique de la kétamine est rapporté en dépit d'une diminution par deux des doses de morphine, avec des bénéfices respiratoires [35,120,201,202]. Les guidelines de l'*American Society of Anesthesiologists* pour le traitement des douleurs neuropathiques recommandent la kétamine [203].

Dans la série de 43 patients souffrant de douleurs trigéminales rapportée par Rabben et al., un tiers étaient soulagés durablement par la kétamine, un tiers pendant l'administration seulement de la kétamine et un tiers ne répondaient pas au traitement [91,204]. Notre propre expérience, comme l'expérience globale publiée par les centres de traitement de la douleur chronique, fait supposer un taux de réponse de cet ordre [107,118,120,129,147], c'est-à-dire qu'on peut espérer deux tiers d'améliorations, dont la moitié pérennes, parfois sur plusieurs semaines voire plusieurs mois.

Les réserves émises de façon répétitive par les revues générales ou les éditoriaux sont :

(1) Que le niveau de preuve pourrait être amélioré (nombre de malades enrôlés dans des RCT et hétérogénéité des protocoles), mais les cliniciens insistent sur le fait qu'en tant que traitement des malades en impasse thérapeutique, la kétamine demeure irremplaçable [162,205]. Les RCT, comparées à la « vraie vie » (real life setting), comportent leurs propres limitations, qui expliquent par exemple des échecs imputables à des doses ou des durées d'administration insuffisantes.

(2) L'incertitude sur la pérennité de l'analgésie. C'est un reproche spécieux dans la mesure où il ne viendrait à personne l'idée de demander au paracétamol ou à la morphine d'avoir une action au-delà de quelques heures après leur administration. Or, la kétamine est le seul médicament qui permet une rémission de la douleur pendant plusieurs semaines voire plusieurs mois après l'arrêt de son administration (parfois, certes pas toujours, mais souvent chez une proportion conséquente de patients) [97,107,140].

(3) La crainte de l'addiction. La fréquence de l'addiction à la kétamine est plus faible que toutes les autres « club-drugs », mais surtout complètement négligeable lorsqu'on la compare à celle, catastrophique, engendrée par les opioïdes. Les mécanismes en sont d'ailleurs très différents [206].

(4) La crainte des effets toxiques. Comme le soulignent Carr et al. [206], assimiler les patients victimes de douleurs chroniques et les toxicomanes à la kétamine n'a pas de sens. Les conditions d'utilisation sont évidemment complètement différentes. Cette assimilation fréquente est stigmatisante pour les malades et profondément contre-productive pour les patients en impasse thérapeutique.

Intérêt de préférer l'eskétamine

Le consensus de 2018 rappelle que l'eskétamine a une durée d'action plus courte et possède de plus grandes propriétés neuroprotectrices et analgésiques que son homologue R(-), ce qui pourrait en faire l'analgésique idéal [185]. Les différentes études où elle a été comparée au racémique montrent un profil d'effets psychiques plus favorables, d'une part parce que la qualité du réveil est meilleure (meilleures fonctions cognitives), les effets psychomimétiques moins désagréables, et parce que la métabolisation est environ 30% plus rapide. Ses effets cardiovasculaires et neurologiques semblent plus intéressants (respect de l'oxygénation coronaire, neuroprotection) [207]. Enfin, le fait qu'elle ait une puissance analgésique double du racémique et qu'on puisse l'administrer à moindre dose fait espérer une moindre toxicité, point clé dans le cadre de la douleur chronique qui suppose une administration sur une période prolongée.

De nombreuses publications ont confirmé l'efficacité de l'eskétamine dans le contrôle de la douleur chronique [2,23,24,37,97,99,194,195,196,147,151,208,129,209-212], ainsi que la méta-analyse déjà citée de Zhao et al. [183].

On peut citer en particulier :

L'étude de **Sigtermans** et al. [147] qui ont randomisé 60 patients atteints de CRPS pour recevoir des perfusions d'eskétamine ou de placebo. Un débit de départ de 1,2 µg/kg/min a été titré jusqu'à un maximum de 7,2 µg/kg/min pendant 5 jours. Les scores de douleur les plus bas ont été enregistrés la 1^{ère} semaine, avec une réduction plus importante des scores de douleur chez

les patients traités par rapport au placebo (kétamine $2,68 \pm 0,51$ vs. placebo $5,45 \pm 0,48$). Surtout, cet effet s'est maintenu jusqu'à la 11^e semaine.

Celle de **Dahan** et al. [151], qui ont randomisé 60 patients atteints de CRPS pour recevoir une perfusion de 100 heures de 5 à 20 mg/h d'eskétamine ou de placebo. L'effet analgésique de l'eskétamine et du placebo étaient respectivement de 67% vs. 23%, l'analgésie dépassant la période de traitement de 50 jours.

Références

1. Domino EF, Chodoff P, Corssen G. Pharmacologic effects of CI-581, a new dissociative anesthetic, in man. *Clin Pharmacol Ther* 1965 ; 6 : 279-291.
2. Mathisen LC, Skjelbred P, Skoglund LA, Øye I. Effect of ketamine, an NMDA receptor inhibitor, in acute and chronic orofacial pain. *Pain* 1995;61:215-220.
3. Salter MW. N-Methyl-D-aspartate (NMDA) receptors, and synaptic plasticity. *Biopharmacol* 1998 ; 56 : 789-798.
4. Petrenko AB, Yamakura T, Baba H, Shimoji K. The Role of N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) Receptors in Pain : A Review. *Anesth Analg* 2003 ; 97 : 1108–16.
5. Kawamata T, Omote K, Sonoda H, Kawamata M, Namiki A. Analgesic mechanisms of ketamine in the presence and absence of peripheral inflammation. *Anesthesiology* 2000 ; 95 : 520-528.
6. Frenkel C, Urban BW. Molecular actions of racemic ketamine on human CNS sodium channels. *Br J Anaesth* 1992 ; 69 : 292-297.
7. De Kock M, Loix S, Lavand'homme P. Ketamine and peripheral inflammation. *CNS Neurosci Ther* 2013 ; 19 : 403-10.
8. Mei XP, Zhang H, Wang W et al. Inhibition of spinal astrocytic c-Jun N-terminal kinase (JNK) activation correlates with the analgesic effects of ketamine in neuropathic pain. *J Neuroinflammation* 2011 ; 8 : 6 (10 pages).
9. Smith DJ, Perrotti JM, Mansell AL, Monroe PJ. Ketamine analgesia is not related to an opiate action in the periaqueductal gray region of the rat brain. *Pain* 1985 ; 21 : 253-65.
10. Saitto C, Gristina GR. In clinical use conditions naloxone does not antagonize the effects of ketamine. *Minerva Anestesiol* 1987;53:693-7.
11. Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006 ; 63 : 856-64.
12. Stefanczyk-Sapieha L, Oneschuk D, Demas M. Intravenous ketamine "burst" for refractory depression in a patient with advanced cancer. *J Palliat Med* 2008;11:1268-71
13. Okon T. Ketamine: an introduction for the pain and palliative medicine physician. *Pain Physician* 2007;10:493-500.
14. Thangathurai D, Mogos M. Ketamine alleviates fear, depression, and suicidal ideation in terminally ill patients. *J Palliat Med* 2011 ; 14 : 389.
15. Bowdle TA, Radant AD, Cowley DS, Kharasch ED, Strassman RJ, Roy-Byrne PP. Psychedelic effects of ketamine in healthy volunteers: relationship to steady-state plasma concentrations. *Anesthesiology* 1998 ; 88 : 82-88.

16. Mao J, Price DD, Mayer DJ. Mechanisms of hyperalgesia and tolerance : a current view of their possible interactions. *Pain* 1995 ; 62 : 259-274.
17. Chia YY, Liu K, Wang JJ, Kuo MC, Ho ST. Intraoperative high dose fentanyl induces postoperative fentanyl tolerance. *Can J Anaesth* 1999 ; 46 : 872-877.
18. Guignard B, Bossard AE, Coste C et al. Acute opioid tolerance ; intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology* 2000 ; 93 : 409-417.
19. Célèrier E, Rivat C, Jun Y et al. Long-lasting hyperalgesia induced by fentanyl in rats : preventive effects of ketamine. *Anesthesiology* 2000 ; 92 : 465-472.
20. Guirimand F, Dupont X, Brasseur L et al. The effects of ketamine on the temporal summation (wind-up) of the RIII nociceptive flexion reflex and pain in humans. *Anesth Analg* 2000 ; 90 : 408-414.
21. Maher DP, Zhang Y, Ahmed S, Doshi T, Malarick C, Stabach K, Mao J, Chen L. Chronic Opioid Therapy Modifies QST Changes After Ketamine Infusion in Chronic Pain Patients. *J Pain* 2017;18:1468-1475.
22. Adriaenssens G, Vermeyen KM, Hoffmann VL et al. Postoperative analgesia with i.v. patient-controlled morphine : effect of adding ketamine. *Br J Anaesth* 1999 ; 83 : 393-396.
23. Nielsen RV, Fomsgaard JS, Siegel H, Martusevicius R, Nikolajsen L, Dahl JB, Mathiesen O. Intraoperative ketamine reduces immediate postoperative opioid consumption after spinal fusion surgery in chronic pain patients with opioid dependency: a randomized, blinded trial. *Pain* 2017;158:463-470.
24. Nielsen RV, Fomsgaard JS, Nikolajsen L, Dahl JB, Mathiesen O. Intraoperative S-ketamine for the reduction of opioid consumption and pain one year after spine surgery: A randomized clinical trial of opioid-dependent patients. *Eur J Pain* 2019;23:455-460.
25. Urban MK, Ya Deau JT, Wukovits B, Lipnitsky JY. Ketamine as an adjunct to postoperative pain management in opioid tolerant patients after spinal fusions: a prospective randomized trial. *HSS J* 2008 ; 4 :62-5.
26. Chazan S, Ekstein MP, Marouani N, Weinbroum AA. Ketamine for acute and subacute pain in opioid-tolerant patients. *J Opioid Manag* 2008 ; 4 : 173-80.
27. Loftus RW, Yeager MP, Clark JA, Brown JR, Abdu WA, Sengupta DK, Beach ML. Intraoperative ketamine reduces perioperative opiate consumption in opiate-dependent patients with chronic back pain undergoing back surgery. *Anesthesiology* 2010 ; 113 : 639-46.
28. Gharaei B, Jafari A, Aghamohammadi H, Kamranmanesh M, Poorzamani M, Elyassi H, Rostamian B, Salimi A. 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 :75-80.
29. Suzuki M, Kinoshita T, Kikutani T, et al. Determining the plasma concentration of ketamine that enhances epidural bupivacaine-and-morphine-induced analgesia. *Anesth Analg* 2005 ; 101 : 777-84.
30. Kissin I, Bright CA, Bradley EL Jr. 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 : 1483-1488.
31. 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.

32. Oshima E, Tei K, Kayazawa H, Urabe N. Continuous subcutaneous injection of ketamine for cancer pain. *Can J Anaesth* 1990;37:385-6.
33. Kanamaru T, Saeki S, Katsumata N, Mizuno K, Ogawa S, Suzuki H. [Ketamine infusion for control of pain in patients with advanced cancer]. *Masui* 1990;39:1368-71.
34. Backonja M, Arndt G, Gombar KA, Check B, Zimmermann M. responses of chronic neuropathic pain syndromes to ketamine: a preliminary study. *Pain* 1994 ; 56 : 51-57.
35. Mercadante S. Ketamine in cancer pain: an update. *Palliat Med* 1996 ; 10 : 225-230.
36. Mao J, Price DD, Hayes RL, Lu J, Mayer DJ, Frenk H. Intrathecal treatment with dextromethorphan or ketamine potently reduces pain-related behaviors in a rat model of peripheral mononeuropathy. *Brain R* 1993 ; 605 : 164-168.
37. Sigtermans M, Noppers I, Sarton E, Bauer M, Mooren R, Olofsen E, Dahan A. An observational study on the effect of S(+)-ketamine on chronic pain versus experimental acute pain in Complex Regional Pain Syndrome type 1 patients. *Eur J Pain* 2010 ; 14 : 302-7.
38. Akporehwe NA, Wilkinson PR, Quibell R, Akporehwe KA. Ketamine: a misunderstood analgesic? *BMJ*. 2006;332:1466.
39. Eide K1, Stubhaug A, Oye I, Breivik H. Continuous subcutaneous administration of the N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) receptor antagonist ketamine in the treatment of post-herpetic neuralgia. *Pain* 1995 ; 61 : 221-8.
40. Kvarnstrom A, Karlsten R, Quiding H, Emanuelsson BM, Gordh T. The effectiveness of intravenous ketamine and lidocaine on peripheral neuropathic pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003 ; 47 : 868-77.
41. Devulder J, Crombez E, Mortier E. Central pain: an overview. *Acta Neurol Belg* 2002 ; 102 : 97-103.
42. Kiefer RT, Rohr P, Ploppa A, Altemeyer KH, Schwartzman RJ. Complete recovery from intractable complex regional pain syndrome, CRPS-type I, following anesthetic ketamine and midazolam. *Pain Pract* 2007 ; 7 : 147-50.
43. Kiefer RT, Rohr P, Ploppa A, Nohé B, Dieterich HJ, Grothusen J, Altemeyer KH, Unertl K, Schwartzman RJ. A pilot open-label study of the efficacy of subanesthetic isomeric S(+)-ketamine in refractory CRPS patients. *Pain Med* 2008 ; 9 : 44-54.
44. Azari P, Lindsay DR, Briones D, Clarke C, Buchheit T, Pyati S. Efficacy and safety of ketamine in patients with complex regional pain syndrome: a systematic review. *CNS Drugs* 2012 ; 26 : 215-28.
45. Becerra L, Schwartzman RJ, Kiefer RT, Rohr P, Moulton EA, Wallin D, Pendse G, Morris S, Borsook D. CNS Measures of Pain Responses Pre- and Post-Anesthetic Ketamine in a Patient with Complex Regional Pain Syndrome. *Pain Med* 2015;16:2368-85.
46. Pasek TA, Crowley K, Campese C, Lauer R, Yang C. Case Study of High-Dose Ketamine for Treatment of Complex Regional Pain Syndrome in the Pediatric Intensive Care Unit. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2017;29:177-186.
47. Sakai T, Tomiyasu S, Ono T, Yamada H, Sumikawa K. Multiple sclerosis with severe pain and allodynia alleviated by oral ketamine. *Clin J Pain* 2004 ; 20 : 375-6.
48. Eichenberger U, Neff F, Svetlic G, Björger S, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, Curatolo M. Chronic phantom limb pain: the effects of calcitonin, ketamine, and

- their combination on pain and sensory thresholds. *Anesth Analg* 2008 ; 106 : 1265-73.
49. Alvarez P, Saavedra G, Hernández A, Paeile C, Pelissier T. Synergistic antinociceptive effects of ketamine and morphine in the orofacial capsaicin test in the rat. *Anesthesiology* 2003 ; 99 : 969-75.
 50. Kaube H, Herzog J, Käufer T, Dichgans M, Diener HC. Aura in some patients with familial hemiplegic migraine can be stopped by intranasal ketamine. *Neurology* 2000 12 ; 55 : 139-41.
 51. Uchida K, Arita H, Hanaoka K. Successful intravenous administration of low dose ketamine for pain caused by erythromelalgia: report of a case. *Masui* 2002 ; 51 : 1248-50.
 52. Mitchell AC, Fallon MT. A single infusion of intravenous ketamine improves pain relief in patients with critical limb ischaemia: results of a double blind randomised controlled trial. *Pain* 2002 ; 97 : 275-281.
 53. Graven-Nielsen T, Aspegren Kendall S, Henriksson KG, Bengtsson M, Sorensen J, Johnson A, Gerdle B, Arendt-Nielsen L. Ketamine reduces muscle pain, temporal summation, and referred pain in fibromyalgia patients. *Pain* 2000 ; 85 : 483-491.
 54. Henriksson KG, Sorensen J. The promise of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 2002 ; 28 : 343-351.
 55. Guedj E, Cammilleri S, Colavolpe C, de Laforte C, Niboyet J, Mundler O. Follow-up of pain processing recovery after ketamine in hyperalgesic fibromyalgia patients using brain perfusion ECD-SPECT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007 ; 34 : 2115-9.
 56. Schulte H, Graven-Nielsen T, Sollevi A, Jansson Y, Arendt-Nielsen L, Segerdahl M. Pharmacological modulation of experimental phasic and tonic muscle pain by morphine, alfentanil and ketamine in healthy volunteers. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003 ; 47 : 1020-30.
 57. Kiefer RT, Rohr P, Ploppa A, Dieterich HJ, Grothusen J, Koffler S, Altemeyer KH, Unertl K, Schwartzman RJ. Efficacy of ketamine in anesthetic dosage for the treatment of refractory complex regional pain syndrome: an open-label phase II study. *Pain Med* 2008 ; 9 : 1173-201.
 58. Stannard CF, Porter GE. Ketamine hydrochloride in the treatment of phantom limb pain. *Pain* 1993;54:227-230.
 59. Hoffmann V, Coppejans H, Vercauteren M, Adriaensen H. Successful treatment of postherpetic neuralgia with oral ketamine. *Clin J Pain* 1994 ; 10 : 240-242.
 60. Knox DJ, McLeod BJ, Goucke CR. Acute phantom limb pain controlled by ketamine. *Anaesth Intens Care* 1995 ; 23 : 620-622.
 61. Cherry DA. Ketamine as an adjunct to morphine in the treatment of pain. *Pain* 1995 ; 62 : 119-121.
 62. Broadley KE, Kurowska A, Tookman A. Ketamine injection used orally. *Palliat Med* 1996 ; 10 : 247-250.
 63. Oye I, Rabben T, Fagerlund TH. [Analgesic effect of ketamine in a patient with neuropathic pain]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1996 30;116:3130-1.
 64. Klepstad P, Borchgrevink PC. Four years' treatment with ketamine and a trial of dextromethorphan in a patient with severe post-herpetic neuralgia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:422-6.
 65. Mion G, Rüttimann M, Daniel L. Kétamine à doses infra-anesthésiques pour le traitement d'une douleur de type neuropathique. *Ann Fr Anesth Réan* 1997 ; 16 : 81-82.

66. Chow TK, Penberthy AJ, Goodchild C. Ketamine as an adjunct to morphine in postthoracotomy analgesia: an unintended N-of-1 study. *Anesth Analg* 1998 ; 87 : 1372-1374.
67. Fisher K, Hagen NA. Analgesic effect of oral ketamine in chronic neuropathic pain of spinal origin: a case report. *J Pain Symptom Manage* 1999;18:61-6.
68. Mitchell AC. An unusual case of chronic neuropathic pain responds to an optimum frequency of intravenous ketamine infusions. *J Pain Symptom Manage* 2001;21:443-6.
69. Vick PG, Lamer TJ. Treatment of central post-stroke pain with oral ketamine. *Pain* 2001;92:311-3.
70. Koulmann P, De Saint-Maurice G, Gnaho A, Mion G, Saïssy JM. Uncontrollable pain in intensive care unit: ketamine contribution. *Ann Fr Anesth Reanim* 2004 ; 23 : 162-163.
71. Spiller J. Acupuncture, ketamine and piriformis syndrome--a case report from palliative care. *Acupunct Med* 2007;25:109-12.
72. Elsewaisy O, Slon B, Monagle J. Analgesic effect of subanesthetic intravenous ketamine in refractory neuropathic pain: a case report. *Pain Med* 2010;11:946-50.
73. Shanthanna H, Huilgol M, Manivackam VK. Early and effective use of ketamine for treatment of phantom limb pain. *Indian J Anaesth* 2010;54:157-9.
74. Mitra S, Kazal S. Oral ketamine for phantom limb pain: An option for challenging cases. *Indian J Anaesth* 2015;59:446-8.
75. Busse J, Phillips L, Schechter W. Long-Term Intravenous Ketamine for Analgesia in a Child with Severe Chronic Intestinal Graft versus Host Disease. *Case Rep Anesthesiol* 2015;2015:834168.
76. Hanna AF, Armstrong JS, Smith AJ. Effects of Intravenous Ketamine Infusions in a Neuropathic Pain Patient with Lichen Sclerosus et Atrophicus. *Case Rep Dermatol* 2016;8:164-70.
77. Lo TC, Yeung ST, Lee S, Skavinski K, Liao S. Reduction of central neuropathic pain with ketamine infusion in a patient with Ehlers-Danlos syndrome: a case report. *J Pain Res* 2016;9:683-687.
78. Moisset X, Clavelou P, Lauxerois M, Dallel R, Picard P. Ketamine Infusion Combined With Magnesium as a Therapy for Intractable Chronic Cluster Headache: Report of Two Cases. *Headache* 2017;57:1261-1264.
79. Agerwala SM, Sundarapandiyam D, Weber G. Ketamine Use for Successful Resolution of Post-ERCP Acute Pancreatitis Abdominal Pain. *Case Rep Anesthesiol* 2017;2017:7845358.
80. Hanna AF, Abraham B, Hanna A, Smith AJ. Effects of intravenous ketamine in a patient with post-treatment Lyme disease syndrome. *Int Med Case Rep J* 2017;10:305-308.
81. Weber G, Yao J, Binns S, Namkoong S. Case Report of Subanesthetic Intravenous Ketamine Infusion for the Treatment of Neuropathic Pain and Depression with Suicidal Features in a Pediatric Patient. *Case Rep Anesthesiol* 2018;2018:9375910.
82. Shiwlochan DG, Shah M, Baldev K, Thomas DA, Debrosse M. The Effectiveness of Ketamine in Pediatric Acute Deafferentation Pain after Spinal Cord Injury. *Case Rep Anesthesiol* 2020;2020:8835292.
83. Sharma A, Tajerian M, Berner J. Rapamycin Augmentation of Chronic Ketamine as a Novel Treatment for Complex Regional Pain Syndrome. *Cureus* 2023;15:e43715.

84. McDonald WM, Wilkinson MM, Jain A, Cohen SP. The use of ketamine infusion to dramatically reduce opioid requirements in a patient whose high-dose intrathecal opioid pump was inadvertently cut during surgery. *Pain Pract* 2023;23:978-981.
85. Angstadt R, Esperti S, Mangano A, Meyer S. Palliative ketamine: the use of ketamine in central post-stroke pain syndrome-a case report. *Ann Palliat Med* 2021;10:6974-6978.
86. Martinez MR, Garmon EH, Starling GD, Sheth MA. Ketamine as an Analgesic Adjunct for Opioid-Induced Hyperalgesia in a Patient With a Sickle Cell Pain Episode. *Ochsner J* 2022 Fall;22:281-284.
87. Sharma S, Gupta R. Outpatient Ketamine Infusions for the Treatment of Fibromyalgia and Chronic Pain Syndrome: A Case Report. *Cureus* 2023;15:e44909.
88. Gupta R, Bhar S. Maintenance IV Ketamine Therapy in the Fibromyalgia Patient: A Case Report. *Health Psychol Res* 2023;11:89640.
89. Furtado Pessoa de Mendonca L, Hallo-Carrasco A, Prusinski CC, Hunt C. Herpes Zoster Ophthalmicus Discovered During Pain Consult Possibly Complicated With Dural Sinus Thrombosis and Refractory Headache Managed With Ketamine: A Case Report. *Cureus* 2023;15:e42018.
90. Darwish Y, Willeford S, Mahesh K, Van S. Ketamine for atypical facial pain and hormonal dysregulation: a case report. *Reg Anesth Pain Med* 2023;48:572-574.
91. Rabben T, Skjelbred P, Oye I. Prolonged analgesic effect of ketamine, an N-methyl-D-aspartate receptor inhibitor, in patients with chronic pain. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;289:1060-6.
92. Enarson MC, Hays H, Woodroffe MA. Clinical experience with oral ketamine. *J Pain Symptom Manage* 1999;17:384-6.
93. Correll GE, Maleki J, Gracely EJ, Muir JJ, Harbut RE. Subanesthetic ketamine infusion therapy: a retrospective analysis of a novel therapeutic approach to complex regional pain syndrome. *Pain Med* 2004;5:263-75.
94. Benítez-Rosario MA, Salinas-Martín A, González-Guillermo T, Feria M. A strategy for conversion from subcutaneous to oral ketamine in cancer pain patients: effect of a 1:1 ratio. *J Pain Symptom Manage* 2011;41:1098-105.
95. Fitzgibbon EJ, Viola R. Parenteral ketamine as an analgesic adjuvant for severe pain: development and retrospective audit of a protocol for a palliative care unit. *J Palliat Med* 2005;8:49-57.
96. Goldberg ME, Domskey R, Scaringe D, Hirsh R, Dotson J, Sharaf I, Torjman MC, Schwartzman RJ. Multi-day low dose ketamine infusion for the treatment of complex regional pain syndrome. *Pain Physician* 2005;8:175-9.
97. Bredlau AL, McDermott MP, Adams HR, Dworkin RH, Venuto C, Fisher SG, Dolan JG, Korones DN. Oral ketamine for children with chronic pain: a pilot phase 1 study. *J Pediatr* 2013;163:194-200.e1.
98. Kapural L, Kapural M, Bensitel T, Sessler DI. Opioid-sparing effect of intravenous outpatient ketamine infusions appears short-lived in chronic-pain patients with high opioid requirements. *Pain Physician* 2010;13:389-94.
99. Hüge V, Lauchart M, Magerl W, Schelling G, Beyer A, Thieme D, Azad SC. Effects of low-dose intranasal (S)-ketamine in patients with neuropathic pain. *Eur J Pain* 2010;14:387-94.

100. Niesters M, Hoitsma E, Sarton E, Aarts L, Dahan A. Offset analgesia in neuropathic pain patients and effect of treatment with morphine and ketamine. *Anesthesiology* 2011;115:1063-71.
101. Patil S, Anitescu M. Efficacy of outpatient ketamine infusions in refractory chronic pain syndromes: a 5-year retrospective analysis. *Pain Med* 2012;13:263-9.
102. Zekry O, Gibson SB, Aggarwal A. Subanesthetic, Subcutaneous Ketamine Infusion Therapy in the Treatment of Chronic Nonmalignant Pain. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2016;30:91-8.
103. Néron A, Vargas-Schaffer G, Boulanger A. et al. Perfusions intraveineuses de lidocaïne et de kétamine pour le traitement des douleurs réfractaires aux traitements conventionnels. *Pharmactuel* 2017;50 :227-233.
104. Maudlin B, Gibson SB, Aggarwal A. Long-term safety and efficacy of sublingual ketamine troches/lozenges in chronic non-malignant pain management. *Intern Med J* 2022;52:1538-1543.
105. Chebini A, Marzoughi S, Randhawa J, Guh D, Wiseman S, Fedoroff I, Ong M. The effects of a multiday (10-14 days) subanesthetic dose IV ketamine infusion in the treatment of refractory chronic pain. *Pain Manag* 2022;12:337-346.
106. Petersen AS, Pedersen AS, Barloese MCJ, Holm P, Pedersen O, Jensen RH, Snoer AH. Intranasal ketamine for acute cluster headache attacks-Results from a proof-of-concept open-label trial. *Headache* 2022;62:26-35.
107. Marchetti F, Coutaux A, Bellanger A et al. Efficacy and safety of oral ketamine for the relief of intractable chronic pain: a retrospective five years study of 55 patients. *Eur J Pain* 2015 ; 19 : 984-93.
108. Clark JL, Kalan GE. Effective treatment of severe cancer pain of the head using low-dose ketamine in an opioid-tolerant patient. *J Pain Symptom Manage* 1995 ; 10 : 310-314.
109. Friedman R, Li V, Kueppers F, Atkinson G. Oral ketamine in hepatocellular carcinoma. *Pain Med* 2000;1:181-2.
110. Klepstad P, Borchgrevink P, Hval B, Flaatt S, Kaasa S. Long-term treatment with ketamine in a 12-year-old girl with severe neuropathic pain caused by a cervical spinal tumor. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001 ; 23 : 616-619.
111. McQueen AL, Baroletti SA. Adjuvant ketamine analgesia for the management of cancer pain. *Ann Pharmacother* 2002 ; 36 : 1614-1619.
112. Tsui BC, Davies D, Desai S, Malherbe S. Intravenous ketamine infusion as an adjuvant to morphine in a 2-year-old with severe cancer pain from metastatic neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004;26:678-80.
113. Chung WJ, Pharo GH. Successful use of ketamine infusion in the treatment of intractable cancer pain in an outpatient. *J Pain Symptom Manage* 2007;33:2-5.
114. Grande LA, O'Donnell BR, Fitzgibbon DR, Terman GW. Ultra-low dose ketamine and memantine treatment for pain in an opioid-tolerant oncology patient. *Anesth Analg* 2008;107:1380-3.
115. Mercadante S, Villari P, Ferrera P, Arcuri E, David F. Opioid switching and burst ketamine to improve the opioid response in patients with movement-related pain due to bone metastases. *Clin J Pain* 2009;25:648-9.
116. Nath TS. Effectiveness of Low-Dose Ketamine Infusion in Opioid Refractory Cancer Pain: A Case Report. *Cureus* 2022;14:e31662.
117. Calsina-Berna A, Alvaro Pardo M, Cucurull Salamero M, Bleda-Perez M, Julià-Torras J. Oral ketamine for neuropathic cancer pain. *BMJ Support Palliat Care* 2023:spcare-2023-004306.

118. Jackson K, Ashby M, Martin P, Pisasale M, Brumley D, Hayes B. "Burst" ketamine for refractory cancer pain: an open-label audit of 39 patients. *J Pain Symptom Manage* 2001 ; 22 : 834-842.
119. Kannan TR, Saxena A, Bhatnagar S, Barry A. Oral ketamine as an adjuvant to oral morphine for neuropathic pain in cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2002 ; 23 : 60-65.
120. Kotlińska-Lemieszek A, Luczak J. Subanesthetic ketamine: an essential adjuvant for intractable cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 2004;28:100-2.
121. Lossignol DA, Obiols-Portis M, Body JJ. Successful use of ketamine for intractable cancer pain. *Support Care Cancer* 2005;13:188-93.
122. Mercadante S, Arcuri E, Ferrera P, Villari P, Mangione S. Alternative treatments of breakthrough pain in patients receiving spinal analgesics for cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 2005;30:485-91.
123. Finkel JC, Pestieau SR, Quezado ZM. Ketamine as an adjuvant for treatment of cancer pain in children and adolescents. *J Pain* 2007;8:515-21.
124. Campbell-Fleming JM, Williams A. The use of ketamine as adjuvant therapy to control severe pain. *Clin J Oncol Nurs* 2008;12:102-7.
125. Conway M, White N, Jean CS, Zempsky WT, Steven K. Use of continuous intravenous ketamine for end-stage cancer pain in children. *J Pediatr Oncol Nurs* 2009;26:100-6.
126. Ugur F, Gulcu N, Boyaci A. Oral ketamine for pain relief in a child with abdominal malignancy. *Pain Med* 2009;10:120-1.
127. Jackson K, Ashby M, Howell D, Petersen J, Brumley D, Good P, Pisasale M, Wein S, Woodruff R. The effectiveness and adverse effects profile of "burst" ketamine in refractory cancer pain: The VCOG PM 1-00 study. *J Palliat Care* 2010;26:176-83.
128. Kerr C, Holahan T, Milch R. The use of ketamine in severe cases of refractory pain syndromes in the palliative care setting: a case series. *J Palliat Med* 2011;14:1074-7.
129. Chaudhary WA, Kennett J, Bano I, William DJ. Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain management. *Anaesth Pain & Intensive Care* 2012;16:174-78.
130. Kajiume T, Sera Y, Nakanuno R, Ogura T, Karakawa S, Kobayakawa M, Taguchi S, Oshita K, Kawaguchi H, Sato T, Kobayashi M. Continuous intravenous infusion of ketamine and lidocaine as adjuvant analgesics in a 5-year-old patient with neuropathic cancer pain. *J Palliat Med* 2012;15:719-22.
131. Okamoto Y, Tsuneto S, Tanimukai H, Matsuda Y, Ohno Y, Tsugane M, Uejima E. Can gradual dose titration of ketamine for management of neuropathic pain prevent psychotomimetic effects in patients with advanced cancer? *Am J Hosp Palliat Care* 2013;30:450-4.
132. Barbosa MG, Delfino RS, Sarin LM, Jackowski AP. Repeated subcutaneous esketamine administration for depressive symptoms and pain relief in a terminally ill cancer patient: A case report. *Palliat Med* 2020;34:822-825.
133. Cheung KWA, Chan PC, Lo SH. The use of ketamine in the management of refractory cancer pain in a palliative care unit. *Ann Palliat Med*. 2020;9:4478-4489.
134. Felsby S, Nielsen J, Arendt-Nielsen L, Jensen TS. NMDA receptor blockade in chronic neuropathic pain: a comparison of ketamine and magnesium chloride. *Pain* 1996;64:283-291.

135. Nikolajsen L, Hansen CL, Nielsen J, Keller J, Arendt-Nielsen L, Jensen TS. The effect of ketamine on phantom pain: a central neuropathic disorder maintained by peripheral input. *Pain* 1996;67:69-77.
136. Haines DR, Gaines SP. N of 1 randomised controlled trials of oral ketamine in patients with chronic pain. *Pain* 1999;83:283-7.
137. Lauretti GR, Lima IC, Reis MP, Prado WA, Pereira NL. Oral ketamine and transdermal nitroglycerin as analgesic adjuvants to oral morphine therapy for cancer pain management. *Anesthesiology* 1999 ; 90 : 1528-1533.
138. Mercadante S, Arcuri E, Tirelli W, Casuccio A. Analgesic effect of intravenous ketamine in cancer patients on morphine therapy: a randomized, controlled, double-blind, crossover, double-dose study. *J Pain Symptom Manage* 2000;20:246-52.
139. Leung A, Wallace MS, Ridgeway B, Yaksh T. Concentration-effect relationship of intravenous alfentanil and ketamine on peripheral neurosensory thresholds, allodynia and hyperalgesia of neuropathic pain. *Pain* 2001;91:177-87.
140. Furuhashi-Yonaha A, Iida H, Asano T, Takeda T, Dohi S. Short- and long-term efficacy of oral ketamine in eight chronic-pain patients. *Can J Anaesth* 2002;49:886-7.
141. Mitchell AC, Fallon MT. A single infusion of intravenous ketamine improves pain relief in patients with critical limb ischaemia: results of a double blind randomised controlled trial. *Pain* 2002;97:275-281
142. Carr DB, Goudas LC, Denman WT, Brookoff D, Staats PS, Brennen L, Green G, Albin R, Hamilton D, Rogers MC, Firestone L, Lavin PT, Mermelstein F. Safety and efficacy of intranasal ketamine for the treatment of breakthrough pain in patients with chronic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Pain* 2004;108:17-27.
143. Vranken JH, Dijkgraaf MG, Kruis MR, van Dasselaar NT, van der Vegt MH. Iontophoretic administration of S(+)-ketamine in patients with intractable central pain: a placebo-controlled trial. *Pain* 2005;118:224-31.
144. Gottrup H, Bach FW, Juhl G, Jensen TS. Differential effect of ketamine and lidocaine on spontaneous and mechanical evoked pain in patients with nerve injury pain. *Anesthesiology*. 2006;104:527-36.
145. Lemming D, Sørensen J, Graven-Nielsen T, Lauber R, Arendt-Nielsen L, Gerdle B. Managing chronic whiplash associated pain with a combination of low-dose opioid (remifentanyl) and NMDA-antagonist (ketamine). *Eur J Pain* 2007;11:719-32.
146. Kollender Y, Bickels J, Stocki D, Maruoani N, Chazan S, Nirkin A, Meller I, Weinbroum AA. Subanaesthetic ketamine spares postoperative morphine and controls pain better than standard morphine does alone in orthopaedic-oncological patients. *Eur J Cancer* 2008;44:954-62.
147. Sigtermans MJ, van Hilten JJ, Bauer MCR, Arbous SM, Marinus J, Sarton EY, Dahan A. Ketamine produces effective and long-term pain relief in patients with Complex Regional Pain Syndrome Type 1. *Pain* 2009;145:304-311.
148. Schwartzman RJ, Alexander GM, Grothusen JR, Paylor T, Reichenberger E, Perreault M. Outpatient intravenous ketamine for the treatment of complex regional pain syndrome: a double-blind placebo controlled study. *Pain* 2009;147:107-15.
149. Finch PM, Knudsen L, Drummond PD. Reduction of allodynia in patients with complex regional pain syndrome: A double-blind placebo-controlled trial of topical ketamine. *Pain* 2009;146:18-25.

150. Amr YM. Multi-day low dose ketamine infusion as adjuvant to oral gabapentin in spinal cord injury related chronic pain: a prospective, randomized, double blind trial. *Pain Physician* 2010;13:245-9.
151. Dahan A, Olofsen E, Sigtermans M, Noppers I, Niesters M, Aarts L, Bauer M, Sarton E. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of ketamine-induced pain relief of chronic pain. *Eur J Pain*. 2011;15:258-67.
152. Kim YH, Lee PB, Oh TK. Is magnesium sulfate effective for pain in chronic postherpetic neuralgia patients comparing with ketamine infusion therapy? *J Clin Anesth* 2015;27:296-300.
153. Rigo FK, Trevisan G, Godoy MC, Rossato MF, Dalmolin GD, Silva MA, Menezes MS, Caumo W, Ferreira J. Management of Neuropathic Chronic Pain with Methadone Combined with Ketamine: A Randomized, Double Blind, Active-Controlled Clinical Trial. *Pain Physician*. 2017;20:207-215.
154. Lumanauw DD, Youn S, Horeczko T, Yadav K, Tanen DA. Subdissociative-dose Ketamine Is Effective for Treating Acute Exacerbations of Chronic Pain. *Acad Emerg Med* 2019;26:1044-1051.
155. Brockett-Walker C. The Use of Ketamine as an Adjunct to Treating Opioid Refractory Cancer-Related Pain in the Emergency Department. *Adv Emerg Nurs J* 2019;41:101-106.
156. Noppers I, Niesters M, Swartjes M, Bauer M, Aarts L, Geleijnse N, Mooren R, Dahan A, Sarton E. Absence of long-term analgesic effect from a short-term S-ketamine infusion on fibromyalgia pain: a randomized, prospective, double blind, active placebo-controlled trial. *Eur J Pain* 2011 ; 15 : 942-9.
157. Pickering G, Pereira B, Morel V, Corrigan A, Giron F, Marcaillou F, Bidar-Beauvallet A, Chandeze E, Lambert C, Bernard L, Delage N. Ketamine and Magnesium for Refractory Neuropathic Pain: A Randomized, Double-blind, Crossover Trial. *Anesthesiology* 2020;133:154-164.
158. Salas S, Frasca M, Planchet-Barraud B, Burucoa B, Pascal M, Lapiana JM, Hermet R, Castany C, Ravallec F, Loundou A, Auquier P, Duffaud F, Baumstarck K. Ketamine analgesic effect by continuous intravenous infusion in refractory cancer pain: considerations about the clinical research in palliative care. *J Palliat Med* 2012;15:287-93.
159. Fallon MT, Wilcock A, Kelly CA, Paul J, Lewsley LA, Norrie J, Laird BJA. Oral Ketamine vs Placebo in Patients With Cancer-Related Neuropathic Pain: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2018;4:870-872.
160. Hardy J, Quinn S, Fazekas B, Plummer J, Eckermann S, Agar M, Spruyt O, Rowett D, Currow DC. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and toxicity of subcutaneous ketamine in the management of cancer pain. *J Clin Oncol* 2012;30:3611-7.
161. Pirrello RD. Response to ketamine article. *J Palliat Med* 2012;15:734-5.
162. Jackson K, Franco M, William L, Poon P, Pisasale M, Kenner D, Brumley D, Mewett G, Ashby M, Viney M, Kerr D. Ketamine and cancer pain: the reports of my death have been greatly exaggerated. *J Clin Oncol* 2013;31:1373-4.
163. Hocking G, Cousins MJ. Ketamine in chronic pain management: an evidence-based review. *Anesth Analg* 2003 ; 97 : 1730-9. Review.
164. Bell RF. Ketamine for chronic non-cancer pain. *Pain* 2009;141:210-214.
165. Collins S, Sigtermans MJ, Dahan A, Zuurmond WW, Perez RS. NMDA receptor antagonists for the treatment of neuropathic pain. *Pain Med* 2010;11:1726-42.

166. Blonk MI, Koder BG, van den Bemt PM, Huygen FJ. Use of oral ketamine in chronic pain management: a review. *Eur J Pain* 2010;14:466-72.
167. Zhao X, Venkata SL, Moaddel R, Luckenbaugh DA, Brutsche NE, Ibrahim L, Zarate CA Jr, Mager DE, Wainer IW. Simultaneous population pharmacokinetic modelling of ketamine and three major metabolites in patients with treatment-resistant bipolar depression. *Br J Clin Pharmacol* 2012 ; 74 : 304-14.
168. Noppers I, Niesters M, Aarts L, Smith T, Sarton E, Dahan A. Ketamine for the treatment of chronic non-cancer pain. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:2417-29.
169. Cohen SP, Liao W, Gupta A, Plunkett A. Ketamine in pain management. *Adv Psychosom Med* 2011;30:139-161.
170. Zhou HY, Chen SR, Pan HL. Targeting N-methyl-D-aspartate receptors for treatment of neuropathic pain. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2011;4:379-88.
171. Soto E, Stewart DR, Mannes AJ, Ruppert SL, Baker K, Zlott D, Handel D, Berger AM. Oral ketamine in the palliative care setting: a review of the literature and case report of a patient with neurofibromatosis type 1 and glomus tumor-associated complex regional pain syndrome. *Am J Hosp Palliat Care* 2012;29:308-17.
172. Bredlau AL, Thakur R, Korones DN, Dworkin RH. Ketamine for pain in adults and children with cancer: a systematic review and synthesis of the literature. *Pain Med* 2013 ; 14 : 1505-17.
173. Niesters M1, Martini C, Dahan A. Ketamine for chronic pain: risks and benefits. *Br J Clin Pharmacol* 2014 ; 77 : 357-67.
174. Zgaia AO, Irimie A, Sandesc D, Vlad C, Lisencu C, Rogobete A, Achimas-Cadariu P. The role of ketamine in the treatment of chronic cancer pain. *Clujul Med* 2015;88:457-61.
175. Alviar MJ, Hale T, Dungca M. Pharmacologic interventions for treating phantom limb pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Oct 14;10(10):CD006380.
176. Bell R, Eccleston C, Kalso E. Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1): CD003351.
177. Bell RF, Eccleston C, Kalso E. Ketamine as adjuvant to opioids for cancer pain. A qualitative systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2003 ; 26 : 867-75.
178. Bell RF, Eccleston C, Kalso EA. Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11:CD003351.
179. Bell RF, Eccleston C, Kalso EA. Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev*.2017;6:CD003351.
180. Bell RF, Kalso EA. Ketamine for pain management. *Pain Rep* 2018;3:e674.
181. Maher DP, Chen L, Mao J. Intravenous Ketamine Infusions for Neuropathic Pain Management: A Promising Therapy in Need of Optimization. *Anesth Analg*. 2017;124:661-674.
182. Michelet D, Brasher C, Horlin AL, Bellon M, Julien-Marsollier F, Vacher T, Pontone S, Dahmani S. Ketamine for chronic non-cancer pain: A meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pain* 2018;22:632-646.
183. Zhao J, Wang Y, Wang D. The Effect of Ketamine Infusion in the Treatment of Complex Regional Pain Syndrome: a Systemic Review and Meta-analysis. *Curr Pain Headache Rep* 2018;22:12.
184. Aiyer R, Mehta N, Gungor S, Gulati A. A Systematic Review of NMDA Receptor Antagonists for Treatment of Neuropathic Pain in Clinical Practice. *Clin J Pain* 2018;34:450-467.

185. Cohen SP, Bhatia A, Buvanendran A, Schwenk ES, Wasan AD, Hurley RW, Viscusi ER, Narouze S, Davis FN, Ritchie EC, Lubenow TR, Hooten WM. Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Chronic Pain 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;43:521-546.
186. Orhurhu V, Orhurhu MS, Bhatia A, Cohen SP. Ketamine Infusions for Chronic Pain: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Anesth Analg* 2019;129:241-254.
187. Shteamer JW, Callaway MA, Patel P, Singh V. How effective is ketamine in the management of chronic neuropathic pain? *Pain Manag* 2019;9:517-519.
188. Aman MM, Mahmoud A, Deer T, Sayed D, Hagedorn JM, Brogan SE, Singh V, Gulati A, Strand N, Weisbein J, Goree JH, Xing F, Valimahomed A, Pak DJ, El Helou A, Ghosh P, Shah K, Patel V, Escobar A, Schmidt K, Shah J, Varshney V, Rosenberg W, Narang S. The American Society of Pain and Neuroscience (ASPN) Best Practices and Guidelines for the Interventional Management of Cancer-Associated Pain. *J Pain Res* 2021;14:2139-2164.
189. Voute M, Riant T, Amodéo JM, et al. Ketamine in chronic pain: A Delphi survey. *Eur J Pain* 2022;26:873-887.
190. Shetty A, Delanerolle G, Cavalini H, Deng C, Yang X, Boyd A, Fernandez T, Phiri P, Bhaskar A, Shi JQ. A systematic review and network meta-analysis of pharmaceutical interventions used to manage chronic pain. *Sci Rep*. 2024;14:1621.
191. Hewitt NA, Cox P. Recurrent Subanesthetic Ketamine Infusions for Complex Regional Pain Syndrome Leading to Biliary Dilation, Jaundice, and Cholangitis: A Case Report. *A A Pract* 2018;10:168-170.
192. Understanding the Opioid Overdose Epidemic. Center for Disease Control and Prevention. Available at: <https://www.cdc.gov/opioids/basics/epidemic.html>
193. Muller A, Lemos D. [Cancer pain: beneficial effect of ketamine addition to spinal administration of morphine-clonidine-lidocaine mixture]. *Ann Fr Anesth Reanim* 1996;15:271-6.
194. Sator-Katzenschlager S, Deusch E, Maier P, Spacek A, Kress HG. The long-term antinociceptive effect of intrathecal S(+)-ketamine in a patient with established morphine tolerance. *Anesth Analg* 2001;93:1032-4.
195. Vranken JH, van der Vegt MH, Kal JE, Kruis MR. Treatment of neuropathic cancer pain with continuous intrathecal administration of S +ketamine. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:249-52.
196. Benrath J, Scharbert G, Gustorff B, Adams HA, Kress HG. Long-term intrathecal S(+)-ketamine in a patient with cancer-related neuropathic pain. *Br J Anaesth* 2005;95:247-9.
197. Sloan PA. Neuraxial pain relief for intractable cancer pain. *Curr Pain Headache Rep* 2007;11:283-9.
198. Griffiths HM. Low-dose ketamine infusions for chronic pain management: Does this qualify as evidence-based practice? *Br J Pain* 2023;17:457-467.
199. Binhas M, Krakowski I, Marty J. Nociceptive cancer pain in adult patients: statement about guidelines related to the use of antinociceptive medicine. *Ann Fr Anesth Reanim* 2007 ; 26 : 502-15.
200. Jost L, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2010 ; 21 Suppl 5 : v257-60.

201. Strickler EM, Schwenk ES, Cohen MJ, Viscusi ER. Use of Ketamine in a Multimodal Analgesia Setting for Rapid Opioid Tapering in a Profoundly Opioid-Tolerant Patient: A Case Report. *A A Pract* 2018;10:179-181.
202. Lossignol DA, Obiols-Portis M, Body JJ. Successful use of ketamine for intractable cancer pain. *Support Care Cancer* 2005 ; 13 : 188-93.
203. Practice Guidelines for Chronic Pain Management. An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Chronic Pain Management and the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. *Anesthesiology* 2010; 112:810–33.
204. Rabben T, Øye I. Interindividual differences in the analgesic response to ketamine in chronic orofacial pain. *Eur J Pain* 2001 ; 5 : 233-40.
205. Jackson K, Ashby M, Goodchild C. Subanesthetic ketamine for cancer pain: by insisting on level I/II evidence, do we risk throwing the baby out with the bath water? *J Pain Symptom Manage* 2005 ; 29 : 328-30.
206. Carr DB, Goudas LC, Denman WT, Brookoff D, Lavin PT, Staats PS. Safety and efficacy of intranasal ketamine in a mixed population with chronic pain. *Pain* 2004;110:762–769.
207. Mion G, Himmelseher S. Esketamine: Less Drowsiness, More Analgesia. *Anesth Analg*. 2024 Jan 31. doi: 10.1213/ANE.0000000000006851. Epub ahead of print. PMID: 38295061.
208. Bouwense SA, Buscher HC, van Goor H, Wilder-Smith OH. S-ketamine modulates hyperalgesia in patients with chronic pancreatitis pain. *Reg Anesth Pain Med* 2011;36:303-7.
209. Mangnus TJP, Dirckx M, Bharwani KD, de Vos CC, Frankema SPG, Stronks DL, Huygen FJPM. Effect of intravenous low-dose S-ketamine on pain in patients with Complex Regional Pain Syndrome: A retrospective cohort study. *Pain Pract* 2021;21:890-897.
210. Mangnus TJP, Bharwani KD, Stronks DL, Dirckx M, Huygen FJPM. Ketamine therapy for chronic pain in The Netherlands: a nationwide survey. *Scand J Pain* 2021;22:97-105.
211. Tao JC, Huang B, Luo G, Zhang ZQ, Xin BY, Yao M. Trigeminal extracranial thermocoagulation along with patient-controlled analgesia with esketamine for refractory postherpetic neuralgia after herpes zoster ophthalmicus: A case report. *World J Clin Cases* 2022;10:4220-4225.
212. Tang J, Zhang E, Huang B, Fei Y, Yao M. Efficacy of Patient-Controlled Intravenous Analgesia with Esketamine for Herpes Zoster Associated with Breakthrough Pain. *Pain Physician* 2023;26:299-306