

EVALUATION OF THE CARDIOVASCULAR STIMULATION EFFECTS AFTER INDUCTION OF ANAESTHESIA WITH KETAMINE

ÉVALUATION DES EFFETS DE STIMULATION CARDIOVASCULAIRE APRÈS DÉCLENCHÉMENT DE L'ANESTHÉSIE AVEC DE LA KÉTAMINE

ZA Suleiman, Kolawole IK, Bolaji BO

ABSTRACT

Background: Ketamine is a common anaesthetic agent for surgical procedures in both paediatric and adult populations in our environment. In polytraumatised patients its cardio-stimulatory effects may be advantageous in supporting the cardiovascular system while awaiting the clinical effects of on-going resuscitative interventions. However, its clinical uses cause significant cardiovascular stimulations that may be deleterious in patients with cardiovascular diseases.

Aim & Objectives: To evaluate the stimulatory effects of ketamine on cardiovascular system following induction of anaesthesia with ketamine.

Study design: This was a prospective observational study of the haemodynamic responses of 52 consenting patients who underwent surgery surgeries under general anaesthesia with ketamine induction. The pulse rate and blood pressure were measured non-invasively and recorded every minute for ten minutes following ketamine induction.

Setting: University of Ilorin Teaching Hospital, Ilorin, Nigeria.

Materials & Methods: Following approval of the Institutional Ethical Review committee, 52 consenting adult patients scheduled for surgery under general anaesthesia were premedicated with 10mg oral diazepam 90 minutes before the ketamine (2mg/kg intravenously) was intravenously administered as induction of anaesthesia.

The pulse rate (PR) and mean arterial pressure (MAP) were measured non-invasively and recorded at 1 minute interval over 10 minutes after the induction of anaesthesia with intravenous ketamine 2mg/kg while the patients breathed 100% oxygen spontaneously.

Results: In the 52 patients studied, the values of pulse rate (PR), systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP) and mean arterial pressure (MAP) were significantly elevated above the baseline values by 22 ± 14 bpm, 15 ± 11 mmHg, 19 ± 15 mmHg, and 12 ± 10 mmHg respectively, with $p=0.0001$.

Conclusion: Ketamine induction of general anaesthesia exerts beneficial stimulatory effects on the cardiovascular system.

KEYWORDS: Ketamine, Cardiovascular stimulations at induction, Ilorin, Nigeria.

RÉSUMÉ

Contexte: La kétamine est un anesthésique courant dans les opérations chirurgicales en pédiatrie et chez les adultes dans notre environnement. Chez les patients polytraumatisés, ses effets cardio-stimulateurs peuvent être favorables pour soutenir le système cardiovasculaire en attendant les effets cliniques des interventions de réanimation en cours. Cependant, son usage clinique cause des stimulations cardiovasculaires significatives qui peuvent être délétères pour les patients avec des maladies cardiovasculaires.

But & objectifs : Evaluer les effets stimulants de la kétamine sur le système cardiovasculaire suite à un déclenchement de l'anesthésie avec de la kétamine.

Conception de l'étude : Ceci est une étude observationnelle prospective des réponses hémodynamiques de 52 patients consentants qui ont subi des opérations chirurgicales sous une anesthésie générale déclenchée avec de la kétamine.

Cadre : CHU Université d'Ilorin, Ilorin, Nigéria.

Matériaux et méthodes : Après approbation par le Comité institutionnel d'éthique, 52 patients adultes consentants prévus pour une opération chirurgicale sous une anesthésie générale sont prémédiqués avec 10mg de diazépam orale 90 minutes avant que de la kétamine (2mg/kg par voie intraveineuse) ne soit administrée de façon intraveineuse comme déclencheur de l'anesthésie.

La fréquence du pouls (FP) et la pression artérielle moyenne (PAM) sont mesurées de façon non invasive et enregistrées à une minute d'intervalle pendant 10 minutes après le déclenchement de l'anesthésie avec 2mg/kg de la kétamine intraveineuse pendant que les patients respiraient 100% d'oxygène de façon spontanée.

RÉSULTATS

Résultats : Chez les 52 patients étudiés, les valeurs de la fréquence du pouls (FP), de la pression artérielle systolique (PAS), de la pression artérielle diastolique (PAD) et de la pression artérielle moyenne (PAM) étaient significativement élevées au-dessus des valeurs du point de référence par 22 ± 14 bpm, 15 ± 11 mmHg, 19 ± 15 mmHg et 12 ± 10 mmHg respectivement, avec $p=0.0001$.

Conclusion : Le déclenchement de l'anesthésie générale avec de la kétamine exerce des effets stimulants bénéfiques au système cardiovasculaire.

MOTS CLÉS : Kétamine, stimulations cardiovasculaires au déclenchement, Ilorin, Nigéria.

INTRODUCTION

Ketamine, 2-(o-chlorophenyl)-2-(methylamine) cyclohexanone, a phencyclidine (PCP) and cyclohexamine derivative, was developed and introduced into clinical anaesthesia by Corssen and Domino in 1966¹. It is an intravenous induction agent producing a unique dissociative anaesthetic state characterized by a dissociation between the thalamocortical and limbic systems². It produces profound analgesia, normal pharyngeal-laryngeal reflexes, normal or slightly enhanced skeletal tone, and respiratory stimulation and occasionally transient and minimal respiratory depression².

Ketamine is a non-competitive antagonist of the N-Methyl-D-Aspartate receptor (NMDA receptor), a cation-gated channel receptor permeable primarily to calcium and to a lesser extent to sodium and potassium. This receptor is involved in sensory input at the spinal, thalamic, limbic, and cortical levels².

Ketamine blocks sensory input and reuptake of catecholamines and impairs limbic functions. It stimulates opioid sigma receptors, alpha- and beta- adrenergic receptors and antagonizes muscarinic receptors of the central nervous system³. In recent time, ketamine is generating new interest with wide spectrum of applications in anaesthesia, pain management, and other clinical specialties^{4,5,6}. It has a proven neuro-protection against ischaemic brain injury and glutamate-induced brain injury⁴. It is also considered a drug of choice for treating acute and chronic pain^{7,8} and management of depression^{7,8}.

Dept of Anaesthesia,
Faculty of Clinical Sciences,
University of Ilorin, Ilorin, Nigeria

E-mail: suleiman.za@unilorin.edu.ng and suzack71@yahoo.com

*Correspondence

Grant support: None
Subvention de soutien: Aucune

Conflict of Interest: None
Conflit d'intérêts: Aucun

INTRODUCTION

La kétamine, 2-(o-chlorophényl)-2-(méthylamine) cyclohexanone, un dérivé de la phencyclidine (PCP) et de la cyclohexylamine, a été développée et introduite dans l'anesthésie clinique par Corssen et Domino en 1966¹. C'est un agent déclencheur intraveineux qui produit un état anesthésique dissociatif unique caractérisé par une dissociation entre les systèmes thalamocortical et limbique². Elle produit une analgésie profonde, des réflexes pharyngolaryngés, un ton squelettique normal ou légèrement amélioré, une stimulation respiratoire et une dépression respiratoire parfois transitoire et minime².

La kétamine est un antagoniste non-compétitif du récepteur N-Methyl-D-Aspartate (récepteur NMDA), un récepteur à canal cation-dépendant perméable essentiellement au calcium et dans une moindre mesure au sodium et au potassium. Ce récepteur est impliqué dans l'input sensoriel aux niveaux spinal, thalamique, limbique et cortical².

La kétamine bloque l'input sensoriel et la recapture des catécholamines et altère les fonctions limbiques. Elle stimule les récepteurs sigma opioïdes, les récepteurs alpha et bêta adrénergiques et neutralise les récepteurs muscariniques du système nerveux central³. Récemment, la kétamine suscite un nouvel intérêt avec un large éventail d'applications en anesthésie, dans le traitement de la douleur et dans d'autres spécialités cliniques^{4,5,6}. Elle possède une neuro-protection prouvée contre la lésion cérébrale ischémique et la lésion cérébrale déclenchée par le glutamate⁴. Elle est aussi considérée comme un médicament de choix dans le traitement de douleur aiguë et chronique^{7,8} et dans la gestion de la dépression^{7,8}.

C'est un anesthésique courant dans notre environnement. Dans beaucoup d'hôpitaux

It is a common anaesthetic agent in our environment. In many private and general hospitals in Nigeria, surgical procedures are done under ketamine anaesthesia administered, in some cases, by non-anaesthetist^{9,10}. Although ketamine has a reputation for easy administration and documented safety profile in the hands of non-anaesthetists,^{10,11} the drug is frequently misused, sometimes with disastrous cardiovascular consequences^{12,13}. Ketamine causes a significant increase in heart rate and arterial blood pressure via central and peripheral mechanisms¹⁴ hence it is contraindicated in patients with raised intracranial pressure, hypertension, cardiac or coronary artery disease. Fatal heart failure and/or acute myocardial infarction may occur during the peri-operative period when ketamine is used in these patients¹⁵. Though ketamine causes some direct myocardial depression at higher doses, haemodynamic stability may be maintained in hypovolaemic patients due to its sympathomimetic actions¹⁵. Emergence and excitatory phenomena are important adverse effects experienced by patients after ketamine administration which are usually counteracted by benzodiazepines.

Thus, the known and re-emerging clinical uses of this anaesthetic agent impresses on the anaesthetist the need to establish the degree of stimulation of haemodynamic parameters following ketamine administration. This requires a sound understanding of its pharmacodynamic properties which will ensure the safety of patients.

This prospective observational study was carried at the University of Ilorin Teaching Hospital, Ilorin, Nigeria over a period of six months on 52 adult consenting patients who underwent surgical procedures under general anaesthesia using ketamine as an induction agent.

privés et publics au Nigéria, les opérations chirurgicales sont faites sous anesthésie à la kétamine administrée, dans certains cas, par des non-anesthésistes^{9,10}. Bien que la kétamine ait une réputation d'administration facile et un profil de sécurité documenté chez les non-anesthésistes^{10,11}, le médicament est fréquemment mal utilisé, souvent avec des conséquences cardiovasculaires désastreuses^{12,13}. La kétamine cause une augmentation significative du rythme cardiaque et de la pression sanguine artérielle via des mécanismes centraux et périphériques ; de ce fait, elle est contre-indiquée aux patients ayant une pression intracrânienne élevée, une hypertension ou une maladie cardiaque ou coronarienne. Une insuffisance cardiaque fatale et/ou un infarctus aigu du myocarde peuvent survenir au cours de la période péri-opératoire quand la kétamine est utilisée chez ces patients¹⁵. Bien que la kétamine provoque une dépression myocardique directe à des doses plus élevées, la stabilité hémodynamique peut être maintenue chez les patients hypovolémiques à cause de ces actions sympathicomimétiques¹⁵. L'apparition de phénomènes excitateurs constitue d'importants effets néfastes ressentis par les patients après administration de la kétamine lesquels sont souvent neutralisés par des benzodiazépines.

Ainsi, les usages cliniques connus et ré-émergents de cet anesthésique exige que l'anesthésiste cherche à établir le degré de stimulation des paramètres hémodynamiques après administration de la kétamine. Ceci requiert une compréhension profonde de ces propriétés pharmacodynamiques pour assurer le bien-être des patients.

Cette étude observationnelle prospective a été menée au CHU de l'Université d'Ilorin, Nigéria sur une période de six mois sur 52 patients adultes consentants qui ont été opérés sous une anesthésie générale utilisant la kétamine comme agent déclencheur.

PATIENTS AND METHODS

Following approval from Institutional Ethics Committee and study-specific informed consent, 68 ASA physical statuses I-II (18-60years) scheduled for elective general, plastic and gynaecologic surgical procedures under general anaesthesia at the University of Ilorin Teaching Hospital, Ilorin, Nigeria over a period of six months were enrolled into the study.

Exclusion criteria were: hypertensive patients, patients with raised intra-ocular and intra-cranial pressures, patients with psychiatric and endocrine problems, patients with seizure disorders and myocardial ischemia and/ or infarction. Others excluded from the study include patients in whom face mask ventilation was anticipated to be difficult, patients with ASA classification physical status greater than class II and patients who refused to participate in the study.

Patients were assessed the night before the operation and their resting pulse rate (PR), systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP) and mean arterial pressure (MAP) values were recorded. Patients' socio-demographic characteristics including the age, sex, height and weight were documented. Pharmacologic side effects of induction of anaesthesia with ketamine were explained to the patient. Informed consent was obtained from all patients. The subjects were given 10mg oral diazepam the night before the surgery, and then fasted overnight. On the morning of the surgery about 90 mins before induction, patients were pre-medicated with 10mg oral diazepam. All medications were served by a trained assistant who did not take further part in the administration of anaesthesia.

In the operating room, basic checks on the anaesthetic machine and equipment were done and the patients were connected to the multi-parameter patient monitor, Nellcor Puritan Bennett Model 4000, (Pleasanton, CA 94588,

LES PATIENTS ET LES MÉTHODES

Suite à l'approbation par le Comité institutionnel d'éthique et l'obtention d'un consentement éclairé pour une étude spécifique, 68 ASA à statuts physiques I-II (18-60 ans) prévus pour des opérations chirurgicales général, plastique et gynécologique non-urgentes sous anesthésie général au CHU de l'Université d'Ilorin, Nigéria sur une période de six mois sont inscrits pour l'étude.

Les critères d'exclusion sont : les patients hypertendus, les patients avec des pressions intraoculaire et intracrânienne élevées, les patients avec des troubles psychiatrique et endocrine, les patients avec des troubles épileptiques et avec l'ischémie et/ou l'infarctus myocardique. D'autres exclus de l'étude inclus les patients chez lesquels la ventilation au masque risque d'être difficile, les patients avec une classification ASA à statut physique supérieur à la classe II et les patients qui ont refusé de participer à l'étude.

Les patients ont été évalués la veille de l'opération et les valeurs de leur fréquence du pouls (FP) au repos, de leur pression artérielle systolique (PAS), de leur pression artérielle diastolique (PAD) et de leur pression artérielle moyenne (PAM) ont été enregistrées. Les caractéristiques sociodémographiques des patients qui incluent l'âge, le sexe, la taille et le poids ont été documentées. Les effets pharmacologiques secondaires de l'anesthésie déclenchée avec de la kétamine ont été expliqués au patient. Un consentement éclairé est obtenu de tous les patients. On a donné aux sujets 10mg de diazépam oral la veille de l'opération et ils ont jeûné toute la nuit. Le matin de l'opération, à environ 90 minutes avant le déclenchement, les patients ont été prémédicamentés avec 10mg de diazépam oral. Tous les médicaments ont été servis par un assistant qualifié qui n'a plus pris part dans l'administration de l'anesthésie.

Dans la salle d'opération, les vérifications de base ont été faites sur la machine et les équipements d'anesthésie et les patients ont été raccordés au moniteur patient multiparamètre, Modèle NellcorPuritan

U.S.A). With the patients in supine position, the values of baseline PR, SBP, DBP, MAP and SPO₂ were measured and recorded. Intravenous access was secured with an 18-gauge cannula on a forearm vein for drug and fluid administrations. Isotonic NaCl solution was infused at 20 drops per min for the first 10 minutes which constituted the study period. The patients were pre-oxygenated with 100% oxygen for five minutes and anaesthesia was induced with 2mg/kg of ketamine (50mg/ml, ketamine hydrochloride injection, ROTEXMEDICA, TRITTAU, GERMANY) and patients were allowed to breathe, spontaneously, 100% oxygen at flow rate of 8L/min via the face mask connected through a Bain's breathing system to the anaesthetic machine. The HR, SBP, DBP, MAP and SPO₂ values were monitored non-invasively using the multi parameter patient monitor every minute for ten minutes and this constituted the study period. The rest of the anaesthetic management was conducted according to our institution's protocol of general anaesthetics with attention to patient safety.

Data generated from this study were expressed as absolute figures, percentages, means and standard deviations. The post induction haemodynamic values of PR, SBP, DBP and MAP were analyzed at 1 minute interval for 10 minutes. The computer software package, Epi-info version 2002 was used for statistical analysis of data. Continuous variables were compared using student t-test and a p-value of less than 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

A total number of 52 consenting patients were formed the basis of this study. Their age range was 18 – 60 years with a mean age of 40.6±12.1 years. Males constituted 42.3% of the total patients with a male to female ratio of 2.2:3. The baseline values of PR, SBP, DBP and MAP were significantly increased when compared

Bennett 4000 (Pleasanton, CA 94588, U.S.A). Avec les patients en décubitus dorsal, les valeurs du point de référence de FP, PAS, PAD, PAM et SPO₂ sont mesurées et enregistrées. Un accès intraveineux a été assuré avec une canule de calibre 18 sur une veine de l'avant-bras pour l'administration des médicaments et des fluides. Une solution NaCl isotonique est infusée à 20 gouttes par minutes dans les dix premières minutes, lesquelles ont constitué la période d'étude. Les patients ont été pré-oxygénés avec 100% d'oxygène pendant cinq minutes et l'anesthésie a été déclenchée avec 2mg/kg de kétamine (50mg/ml, injection de chlorhydrate de kétamine ; ROTEXMEDICA, TRITTAU, GERMANY) et on a autorisé aux patients de respirer 100% d'oxygène avec un débit de 8l/min via le masque raccordé par le système de respiration de Bain à la machine anesthésique. Les valeurs de RC(rythme cardiaque), PAS, PAD, PAM et SPO₂ sont surveillées de façon non-invasive en utilisant le moniteur patient multiparamètre chaque minute pendant 10 minutes et ceci a constitué la période d'étude. La suite de la gestion de l'anesthésie a été dirigée selon le protocole de l'anesthésie générale de notre institution avec une attention au bien-être du patient.

Les données générées dans cette étude sont exprimées en chiffres absolus, en pourcentage, en moyennes et en écart-types. Les valeurs hémodynamiques post-déclenchement de FP, PAS, PAD et PAM sont analysées à une minute d'intervalle pendant 10 minutes. Le progiciel informatique Epi-info version 2002 est utilisé pour les analyses statistiques des données. Les variables continues sont comparées en utilisant le test t de Student et une valeur p inférieure à 0,05 est considérée comme étant statistiquement significative.

RÉSULTATS

Un total de 52 patients consentants ont formé la base de cette étude. La tranche d'âge était de 18-60 ans avec un âge moyen de 40,6±12,1 ans. Les hommes ont constitué 42,3% de tous les patients avec un ratio homme-femme de 2,2 :3. Les valeurs des points de référence de FP, PAS, PAD et PAM ont augmenté de manière

with their corresponding resting values (93 ± 13 vs 86 ± 8 , $p<0.003$), (130 ± 1 vs 124 ± 10 , $p<0.009$), (82 ± 8 vs 78 ± 7 , $p<0.008$), and (98 ± 8 vs 93 ± 7 , $p<0.005$) respectively as shown in Table 1. These increases were noticed at every succeeding minute and peaked by the fifth minutes followed by a progressive decline.

The values of the haemodynamic parameters measured at 5 minutes post induction of anaesthesia were not statistically different when compared with the baseline values as shown in Tables 2. However, there was a statistically significant elevation in the value of mean arterial pressure (MAP) 10 minutes post induction when compared with the corresponding baseline value ($p<0.02$) as shown in Table 3.

The absolute degree of changes of the PR, SBP, DBP and MAP values from the baseline were 22 ± 14 bpm, 19 ± 15 mmHg, 12 ± 10 mmHg and 15 ± 11 mmHg respectively as shown in Table 4. The values of peak MAP and PR were 120 ± 13 mmHg and 125 ± 17 bpm, increases of 22mmHg (23%) and 32bpm (34%) above their baseline values respectively.

The values of mean % changes from baseline of PR, SBP, DBP, and MAP increased steadily from 1 to 4 min after ketamine induction in all the patients as shown in Figures 1 – 4 above. The RPP value in the study population was 17259 ± 3201 .

DISCUSSION

The average peak increases of 34% in the pulse rate (PR), 22% in the systolic blood pressure (SBP), 24% in the diastolic blood pressure (DBP) and 23% in the mean arterial pressure (MAP) are the main findings in this study. These findings are comparable with the report of Virtue et al¹⁶ in which 34% increase in PR and 23% elevation in the MAP after induction of anaesthesia with 2.2mg/kg in adults were reported.

significative quand on les compare avec leurs valeurs correspondantes au repos (93 ± 13 vs 86 ± 8 , $p<0.003$), (130 ± 1 vs 124 ± 10 , $p<0.009$), (82 ± 8 vs 78 ± 7 , $p<0.008$), et (98 ± 8 vs 93 ± 7 , $p<0.005$) respectivement comme le montre le tableau 1. Ces augmentations ont été observées à chaque minute suivante et ont culminé à la cinquième minute avant d'être suivi d'un déclin progressif.

Les valeurs des paramètres hémodynamiques mesurées à 5 minutes post-déclenchement de l'anesthésie n'étaient pas statistiquement différentes quand on les compare aux valeurs du point de référence comme le montre le tableau 2. Cependant, il y a eu une augmentation statistiquement significative de la valeur de la pression artérielle moyenne (PAM) 10 minutes post-déclenchement quand on la compare avec la valeur correspondante au point de référence ($p<0.02$) comme le montre le tableau 3. Le degré absolu des variations des valeurs de FP, PAS, PAD et PAM du point de référence était de 22 ± 14 bpm, 19 ± 15 mmHg, 12 ± 10 mmHg et 15 ± 11 mmHg respectivement comme le montre le tableau 4. Les valeurs de crête de PAM et de FP étaient de 120 ± 13 mmHg et 125 ± 17 bpm, augmentant de 22mmHg (23%) et 32bpm (34%) au-dessus des valeurs de leur point de référence respectivement.

Les valeurs des variations moyennes % des points de référence de FP, PAS, PAD et PAM ont augmenté constamment de 1 à 4 minutes après le déclenchement avec de la kétamine chez tous les patients comme le montre les schémas 1 – 4 ci-dessus. La valeur RPP de la population sous étude était de 17259 ± 3201 .

DISCUSSION

Les augmentations moyennes au pic de 34% dans la fréquence du pouls (FP), de 22% dans la pression artérielle systolique (PAS), de 24% dans la pression artérielle diastolique (PAD) et de 23% dans la pression artérielle moyenne (PAM) sont les principaux résultats de cette étude. Ces résultats sont comparables à ceux du rapport de Virtue et al¹⁶ dans lequel une augmentation de 34% dans la FP et de 23% dans la PAM après déclenchement de l'anesthésie avec 2,2mg/kg chez les adultes a été rapportée.

Kreuscher et al¹⁷ on the other hand, reported increased PR of 38%, SBP of 26%, DBP of 33% and 30% increase in MAP from the baseline when adult patients were induced with 1.5mg/kg ketamine while Wilson et al¹⁸ found increases in PR of 20%, SBP of 26%, DBP of 30% and MAP of 29% when 1mg/kg of ketamine was used in the paediatrics patients. The data obtained by these authors agree with the findings in our study. Though they both used lower induction doses of ketamine compared to our study, their patients also received anticholinergic agents (0.5mg/kg, 0.4mg/kg of atropine and 0.1mg/kg of scopolamine respectively) to prevent salivatory effects of ketamine. The anticholinergic agent employed for premedication by these two authors may have contributed to the slightly higher elevations in the haemodynamic variables they observed in their works when compared with the values in our study, where no anticholinergic drug was used. Glycopyrrolate, an anticholinergic that has little or no cardiac effect but effective secretion-drying property, could have been administered to patients in our study to prevent ketamine-induced secretions which if aspirated by the patients could affect gas exchange when the quantity is significant. Interestingly, the values of most of the haemodynamic parameters obtained in our study are higher than the data observed by Traber and associates¹⁹ who induced anaesthesia in dogs with 5mg/kg of ketamine. They found significant cardiovascular stimulations of 36% PR, 10% SBP, 17% DBP and 14% MAP above baseline values. This is in support of their opinions that ketamine was seen to have consistently produced a greater pressor response in humans than was observed in animals.

Similarly, our findings are consistent with the findings of Marlow et al²⁰ who reported a 25% high incidence of adverse haemodynamic response to intubation in patients with high

Kreuscher et al¹⁷ d'autre part, rapportent une augmentation en FP de 38%, en PAS de 26%, en PAD de 33% et une augmentation de 30% en PAM du point de référence quand les patients adultes ont été déclenchés avec 1,5mg/kg de kétamine alors que Wilson et al¹⁸ trouvent une augmentation en FP de 20%, PAS de 26%, PAD de 30% et PAM de 29% quand 1mg/kg de kétamine est utilisé chez les patients en pédiatrie. Les données obtenues par ces auteurs sont en accord avec les résultats de notre étude. Bien que les deux aient utilisé des doses de déclenchement avec de la kétamine inférieures à comparer à notre étude, leurs patients ont aussi reçu des anticholinergiques (0,5mg/kg,, 0,4mg/kg d'atropine et 0,1mg/kg de scopolamine respectivement) pour prévenir les effets salivaires de la kétamine. Les anticholinergiques employés comme prémédication par ces deux auteurs auraient contribué aux augmentations légèrement plus élevées dans les variables hémodynamiques qu'ils ont observées dans leurs études à comparer avec les valeurs de notre étude, où aucun médicament anticholinergique n'a été utilisé. Leglycopyrrolate, un anticholinergique, qui a peu ou pas d'effet cardiaque mais une propriété de sécrétion de séchage efficace, aurait dû être administré aux patients de notre étude pour prévenir des sécrétions déclenchées par la kétamine, lesquelles lorsque aspirées par les patients pourraient affectées les échanges gazeux quand la quantité est significative. Ce qui est intéressant, c'est que les valeurs de la plupart des paramètres hémodynamiques obtenues dans notre étude sont plus élevées que les données observées par Taber et ses associés¹⁹ qui ont déclenché l'anesthésie chez les chiens avec 5mg/kg de kétamine. Ils ont trouvé des stimulations cardiovasculaires significatives de 36% FP, 10% PAS, 17% PAD et 14% PAM au-dessus des valeurs du point de référence. Ceci soutient leur opinion selon laquelle la kétamine a été considérée comme ayant toujours produit une plus grande réponse hypertensive chez les hommes que chez les animaux.

De la même façon, nos résultats sont en concordance avec ceux de Marlow et al²⁰ qui ont rapporté une forte incidence de 25% de la réponse hémodynamique défavorable à l'intubation chez les patients avec une valeur de référence de PA (pression artérielle) élevée (PAM 100mmHg) et

baseline BP (MAP 100mmHg) and Ramsubramanian et al²¹ who detected significant increases in PR and MAP. The two researchers premedicated their patients with iv midazolam before ketamine induction as was done in our study.

The calculated RPP obtained (17259±3201) is well above the acceptable value of <15,000 that is generally considered safe for patients with ischaemic heart disease for surgical procedures under general anaesthesia. This high value further asserts the stimulations of cardiovascular system following induction of anaesthesia using ketamine.

Nevertheless, ketamine-induced cardiac stimulations could be advantageous in the management of severely-ill or septic shock patients as an anaesthetic as well as sedative agent due to its ability to elevate haemodynamic parameters and the suggested tendency to exert a protective anti-inflammatory effect against the sepsis process itself.²² However, the stimulations of cardiovascular system following ketamine induction of anaesthesia in haemodynamically-stable patient could cause transient hypertensive crisis that may lead to stroke, blindness, renal impairment, myocardial ischaemia or cardiac failure peri-operatively, thereby predisposing patients to high anaesthetic morbidity and mortality when used in susceptible patients.

This study revealed that stimulations of cardiovascular system, following ketamine induction of anaesthesia, occurred within the first four minutes. Thus the use of an anaesthetic adjunct that exerts antagonizing effects on the cardiovascular system may be necessary in the susceptible patients in whom ketamine induction of anaesthesia is being anticipated. In doing this, it is logical to administer an adjunct which its onset and duration of actions will be comparable to that of ketamine or whose terminal part of its duration of action will extend into the earlier part of ketamine onset of action, the critical period.

Ramsubramanian et al²¹ qui ont découvert des augmentations significatives en FP et PAM. Les deux chercheurs ont prémédicamentés leurs patients avec du midazolam iv avant le déclenchement à la kétamine comme cela a été fait dans notre étude.

Le RPP calculé obtenu (17259±3201.) est bien au-dessus de la valeur acceptable de <15,000 qui est généralement considérée sans danger pour les patients atteints de cardiopathie ischémique pendant les opérations chirurgicales sous anesthésie générale. Cette valeur élevée confirme davantage les stimulations du système cardiovasculaire après le déclenchement de l'anesthésie avec de la kétamine.

Néanmoins, la kétamine comme agent déclencheur des stimulations cardiaques pourrait être avantageux dans le traitement des patients gravement malades ou qui ont un choc septique en tant qu'anesthésique aussi bien qu'un agent sédatif en raison de sa capacité à élever les paramètres hémodynamiques et la tendance suggérée à exercer un effet anti-inflammatoire protectif contre le processus de septicémie²². Cependant, les stimulations du système cardiovasculaire après le déclenchement de l'anesthésie avec de la kétamine chez les patients hémodynamiquement stables pourraient causer une crise hypertensive transitoire qui peut conduire à la paralysie, à la cécité, à l'insuffisance rénale, à l'ischémie myocardique ou à l'insuffisance cardiaque de façon périopératoire, prédisposant ainsi les patients à une morbidité anesthésique élevée ou à la mort quand c'est utilisé chez les patients qui en sont sensibles.

Cette étude a révélé que les stimulations du système cardiovasculaire après le déclenchement de l'anesthésie avec de la kétamine sont survenues au cours des premières quatre minutes. Ainsi, l'usage d'un anesthésique complément qui exerce des effets neutralisants sur le système cardiovasculaire pourrait être nécessaire chez les patients sensibles prévus pour une anesthésie déclenchée avec de la kétamine. En suivant cette voie, il est logique d'administrer un complément, le début et la durée d'actions duquel seront comparables à ceux de la kétamine ou la partie finale de la durée d'action duquel va s'étendre à la première partie du début d'action de la kétamine, la période critique. Certains médicaments comme le propranolol et la clonidine possèdent des

Some drugs like propranolol and clonidine have demonstrated pharmacologic properties of reducing the heart rates and can therefore be safely used as anaesthetic adjuncts during ketamine anaesthesia to obtund the ketamine-induced cardiovascular stimulation.

There are some limitations encountered while conducting this study and these included the induction of anaesthesia, in few of the patients, more than 90 minutes after the oral clonidine premedication due to delays resulting from logistics. Another challenge was the frequent one-minute interval recordings of the haemodynamic parameters for ten minutes.

Conclusion: This study showed that a significant cardiovascular stimulation occurred within a few minutes following ketamine induction of anaesthesia. In view of this, the use of an anaesthetic adjunct that can antagonize this effect in susceptible patients is recommended to prevent the deleterious effects of ketamine.

propriétés pharmacologiques dans la réduction des rythmes cardiaques et peuvent donc être utilisés en toute sécurité comme anesthésiques compléments au cours de l'anesthésie par la kétamine pour affaiblir la stimulation cardiovasculaire provoquée par la kétamine.

Il y a eu certaines limites rencontrées lors de la réalisation de cette étude et elles incluent le déclenchement de l'anesthésie, chez quelques-uns des patients, plus de 90 minutes après la prémédication orale de la clonidine, à cause des retards issus de la logistique. Un autre challenge était les enregistrements fréquents à une minute d'intervalle des paramètres hémodynamiques pour dix minutes.

Conclusion : Cette étude a montré qu'une stimulation cardiovasculaire significative est survenue en quelques minutes après le déclenchement de l'anesthésie par la kétamine. En raison de ceci, l'usage d'un anesthésique complément qui peut neutraliser cet effet chez les patients sensibles est recommandé pour éviter les effets délétères de la kétamine.

Table 1. Changes in haemodynamic parameters with ketamine induction of anaesthesia/
Variations des paramètres hémodynamiques avec la kétamine comme déclencheur de l'anesthésie

Parameters	Resting	At induction (baseline)	% change	t-test	p value
PR	86.4 (8.1)	93.4 (12.5)	8	3.19	0.003
SBP	123.5 (10.1)	129.6 (10.6)	5	2.57	0.009
DBP	77.9 (6.6)	82.1 (8.0)	5	3.40	0.008
MAP	93.1 (7.0)	97.8 (8.3)	5	2.83	0.005

Values are expressed as mean \pm SD

Table 2. Comparison of haemodynamic parameters before and at 5minutes post ketamine induction/ Comparaison des paramètres hémodynamiques avant et à 5 minutes post déclenchement avec de la kétamine

Parameters	Mean at Baseline	Mean at 5 mins	t-test	p value
HR	93.4 (12.5)	125.4 (16.8)	1.62	0.19
SBP	129.6 (10.6)	154.8 (21.5)	0.88	0.64
DBP	82.1 (8.05)	95.6 (11.3)	1.31	0.25
MAP	97.8 (8.3)	115.2 (13.6)	0.84	0.67

Values are expressed as mean \pm SD

Table 3. Comparison of haemodynamic parameters before and at 10 minutes post ketamine induction/Comparaison des paramètres hémodynamiques avant et à 10 minutes post déclenchement avec de la kétamine

Parameters	Mean at Baseline	Mean at 10 mins	t-test	p value
HR	93.4 (12.5)	107.7 (14.0)	1.39	0.23
SBP	129.6 (10.6)	139.5 (17.5)	1.84	0.08
DBP	82.1 (8.05)	87.1 (12.1)	1.54	0.15
MAP	97.8 (8.3)	104.6 (12.7)	2.38	0.02

Values are expressed as mean \pm SD

Table 4. Comparison of haemodynamic parameters over a 10-minute post induction/ Comparaison des paramètres hémodynamiques sur 10 minutes post déclenchement

Parameters	Baseline	Degree of change from baseline	% change
PR	93.1 (12.5)	22 (14)	24
SBP	126.6 (10.6)	19 (15)	15
DBP	82.1 (8.0)	12 (10)	15
MAP	97.8 (8.3)	15 (11)	15

Values are expressed as mean \pm SD and percentages

Figure 1. Change in mean pulse rate over a 10 minutes period following induction of anaesthesia with ketamine/ Variation de la fréquence moyenne du pouls sur une période de 10 minutes après le déclenchement de l'anesthésie avec de la kétamine

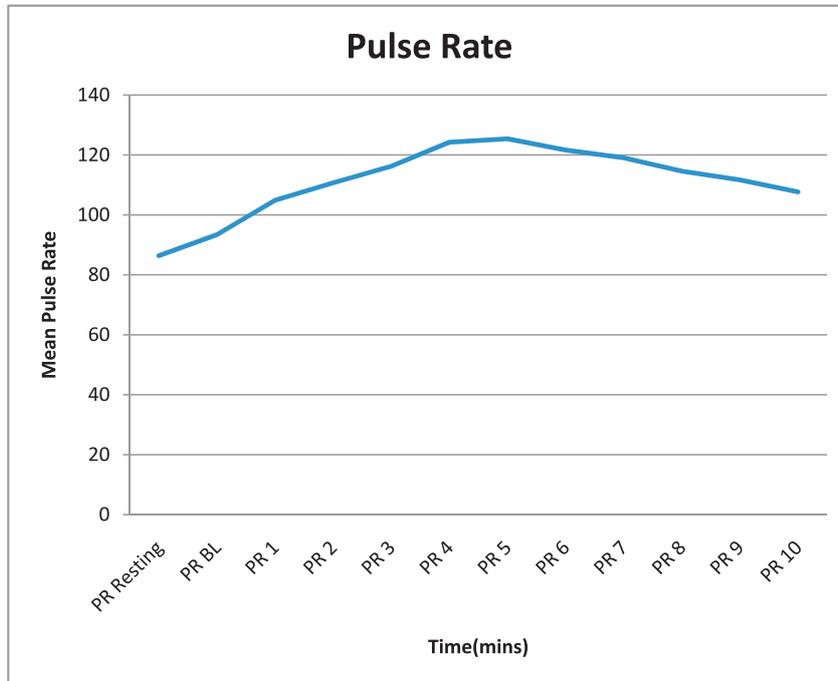


Figure 2. Change in mean systolic blood pressure over a 10 minute period after induction of anaesthesia with ketamine/ Variation de la pression artérielle systolique moyenne sur une période de 10 minutes après le déclenchement de l'anesthésie avec de la kétamine

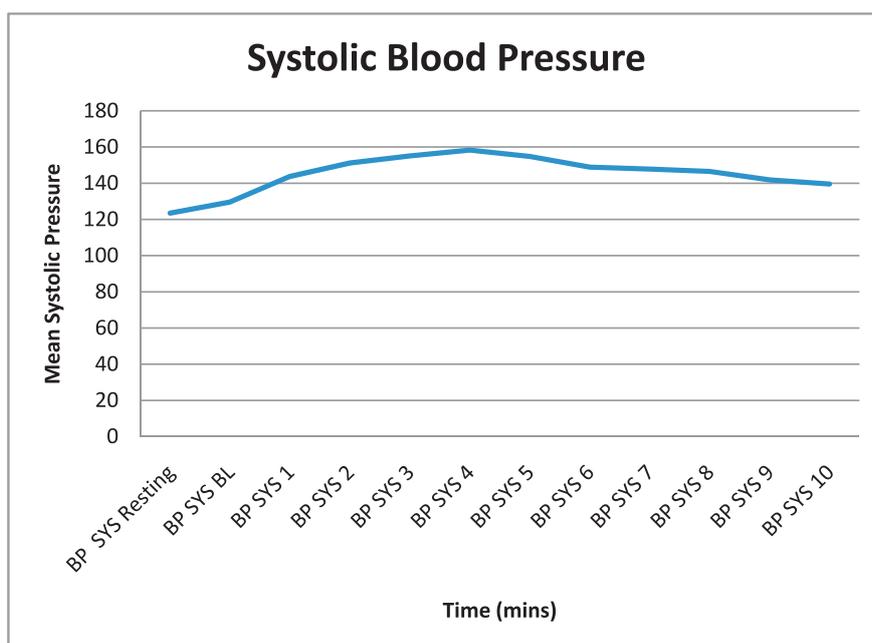


Figure 3. Change in mean diastolic blood pressure over a 10-minute period following induction of anaesthesia with ketamine/ Variation de la pression artérielle diastolique moyenne sur une période de 10 minutes après le déclenchement de l'anesthésie avec de la kétamine

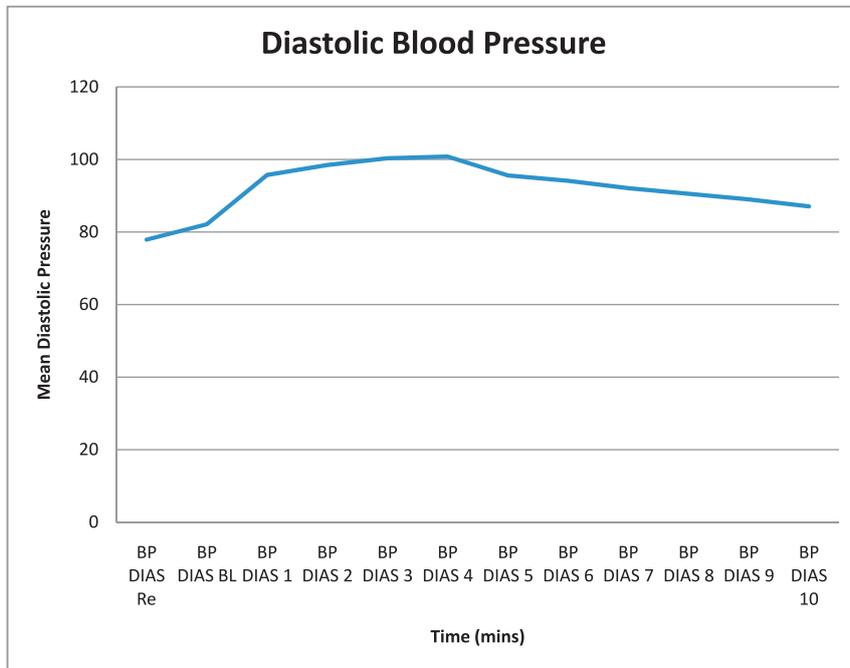
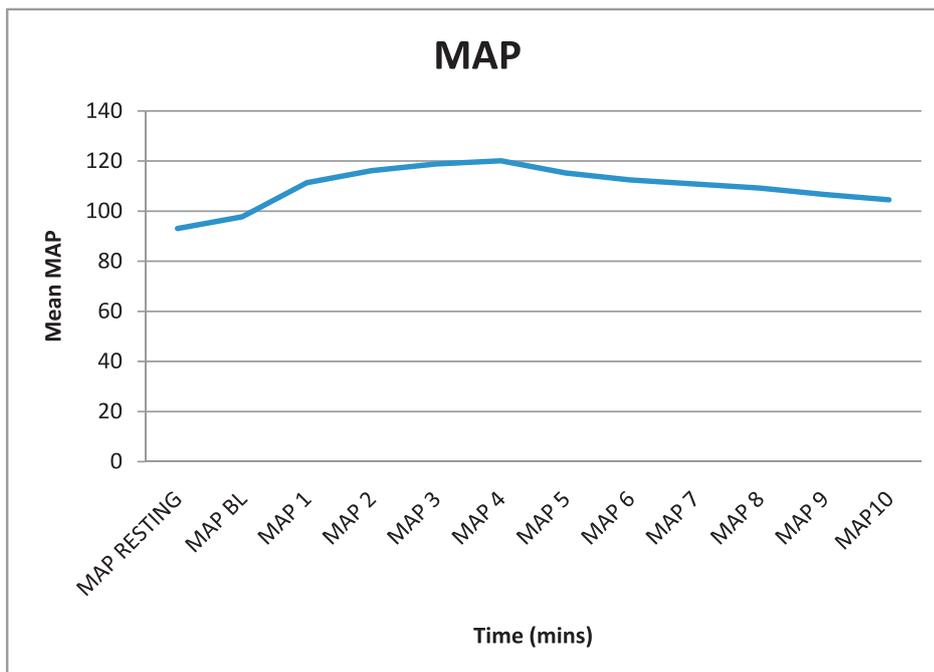


Figure 4. Change in mean arterial pressure over a 10-minute period following induction of anaesthesia with ketamine/ Variation de la pression artérielle moyenne sur une période de 10 minutes après le déclenchement de l'anesthésie avec de la kétamine



REFERENCES

1. Corssen G, Domino EF. Dissociative anaesthesia: Further Pharmacologic studies and first clinical experience with the phencyclidine derivative C1-581. *Curr Res Anesth Analg* 1966; 45:29.
2. Stewart AB. "Ketamine: Review of Its Pharmacology and Its Use in Paediatric Anaesthesia" *Anaesth Prog* 1999; 46: 10-20.
3. Colligrade GL, Singer W. "Excitatory amino acid receptors and synaptic plasticity." *Trends Pharmacol Sci.* 1990; 11: 290-296.
4. Shibuta S, Varathan S, Mashimo T. "Ketamine and thiopental sodium: individual and combined neuroprotective effects on cortical cultures exposed to NMDA or nitric oxide" *Br J Anaesth* 2006 ; 97: 517-524.
5. Elia N, Tramer M. "Ketamine and postoperative pain- a quantitative systematic review of randomized trials" *Pain* 2005; 113: 61-70.
6. Saito O, Aoe T, Kozikowski A, Sarva J, Neale J, Yamamoto T. "Ketamine and N-acetyl aspartyl glutamate peptidase inhibitor exert analgesia in bone cancer pain". *Can J Anaesth* 2006; 53: 891-898.
7. Correll GE, Futter GE. "Two case studies of patient with major depressive disorder given low dose (sub-anaesthetic) ketamine infusions". *Pain Med* 2006; 7:92-95.
8. Berman R, Capiello A, Anand A et al "Antidepressant effects of ketamine in depressed patients". *Biol Psychiatry* 2000; 47:351-354.
9. Megafu U. "Short-acting agents for minor surgery for a single-handed Gynaecologist" *West Afr J. Med* 1985; 5:235-238
10. Adesunkanmi ARK. "Ketamine anaesthesia" *Niger J of Surg Sci* 1993; 3: 36-38
11. Soliman MG, Brinale GF, Kuster G. "Response to hypercarbia under ketamine anaesthesia" *Can Anaesth Soc J.* 1975; 22: 486
12. Kolawole IK. "Misuse of Ketamine : Report of two cases" *Niger J of Surg Res* 2001; 3: 175-180
13. Kolawole IK. "Ketamine Hydrochloride: A Useful but Frequently Misused Drug" *Niger J of Surg Res* 2001; 3: 118-125.

RÉFÉRENCES

1. Corssen G, Domino EF. Anesthésie Dissociative: D'autres études pharmacologiques et première expérience clinique avec un dérivé de la phencyclidine C1-581. *Curr Res Anesth Analg* 1966; 45:29.
2. Stewart AB. "La kétamine: Examen de sa pharmacologie et de son utilisation dans l'anesthésie pédiatrique " *Anaesth Prog* 1999; 46: 10-20.
3. Colligrade GL, Singer W. "Les récepteurs excitateurs des acides aminés et la plasticité synaptique." *Trends Pharmacol Sci.* 1990; 11: 290-296.
4. Shibuta S, Varathan S, Mashimo T. "La kétamine et le thiopental sodique: effets neuroprotecteurs individuels et combinés sur les cultures corticales exposées au NMDA ou à l'oxyde nitrique" *Br J Anaesth* 2006 ; 97: 517-524.
5. Elia N, Tramer M. "La kétamine et la douleur postopératoire – une revue systématique quantitative d'essais randomisés" *Pain* 2005; 113: 61-70.
6. Saito O, Aoe T, Kozikowski A, Sarva J, Neale J, Yamamoto T. "La kétamine et l'inhibiteur de peptidase glutamate N-acetylaspartylexercent de l'analgésie dans la douleur du cancer d'os ". *Can J Anaesth* 2006; 53: 891-898.
7. Correll GE, Futter GE. "Deux cas d'études de patients souffrant de trouble dépressif majeur auxquels on a donné des infusions de kétamine à faible dose (sub-anaesthésique)". *Pain Med* 2006; 7:92-95.
8. Berman R, Capiello A, Anand A et al "Effets antidépresseurs de la kétamine chez les patients déprimés". *Biol Psychiatry* 2000; 47:351-354.
9. Megafu U. "Agents de courte durée d'action pour la chirurgie mineure pour un gynécologue en solitaire" *West Afr J. Med* 1985; 5:235-238
10. Adesunkanmi ARK. "L'anesthésie à la kétamine " *Niger J of Surg Sci* 1993; 3: 36-38
11. Soliman MG, Brinale GF, Kuster G. "Réponse à l'hypercapnie sous anesthésie à la kétamine" *Can Anaesth Soc J.* 1975; 22: 486
12. Kolawole IK. "Mauvais emploi de la kétamine : Rapport de deux cas " *Niger J of Surg Res* 2001; 3: 175-180
13. Kolawole IK. "Le chlorhydrate de kétamine : un médicament utile mais fréquemment mal utilisé" *Niger J of Surg Res* 2001; 3: 118-125.

14. White PF, Way WL, Trevor AJ. "Ketamine: its pharmacological and therapeutic uses." *Anesthesiology* 1982; 56: 119-136.
15. Russel C. "Give ketamine in patients with significant cardiac disease or sepsis". In: *Avoiding Common Paediatric Errors* 2008 Lippincott and Williams.
16. Virtue, RW, Alanis J.M, Mori M, La-Fargue RT, Vosel JH, Metcalf DR. "An Anaesthetic Agent: 2-(O-chloropyhenyl)-2-(methylamino) cyclohexanone Hcl (CI581)." *Anesthesiology* 1967; 28: 823.
17. Kreuzscher H, Gauch H. "Die Wirkung des phencyclidin derivates ketamine (CI 581) auf des cardiovasculaere system des Menschen." *Anaesthetist* 1967; 16: 229.
18. Wilson RD, Traber DL, McCoy NR. "Cardiopulmonary effects of CI-581, The New Dissociative Anaesthetic" *Southern Med. J* 1968; 61: 692.
19. Traber D.L, Wilson R.D Priano LL. "Differentiation of the cardiovascular effects of C1-581". *Anesth Analg* 1968; 47:769-777.
20. Marlow R, Reich DL, Neustein S, Silvary G. "Haemodynamic responses to induction of anaesthesia with ketamine/midazodam" *Can J Anaesth* 1991; 33 844-848.
21. Ramsubramanian R, Rawle PR, Verma R. "Attenuation of psychological effects of ketamine anaesthesia by midazodam: a dose response study". *Anaesth Analg* 1989; 68: S231
22. Seok Hwa Yoon. Concerns of the anaesthesiologist: anaesthetic induction in severe sepsis or septic shock patients. *Korean J Anesthesiol* 2012; 63(1):3-10)
14. White PF, Way WL, Trevor AJ. "La kétamine : ses usages pharmacologiques et thérapeutiques" *Anesthesiology* 1982; 56: 119-136.
15. Russel C. "Donner de la kétamine aux patients avec une maladie cardiaque ou d'une septicémie significatives ". In: *Avoiding Common Paediatric Errors* 2008 Lippincott and Williams.
16. Virtue, RW, Alanis J.M, Mori M, La-Fargue RT, Vosel JH, Metcalf DR. "Un agent anesthésique: 2-(O-chloropyhenyl) - 2 - (m é t h y l a m i n o) cyclohexanoneHcl (CI581)." *Anesthesiology* 1967; 28: 823.
17. Kreuzscher H, Gauch H. "Die Wirkung des phencyclidinderivates ketamine (CI 581) auf des cardiovasculaere system des Menschen." *Anaesthetist* 1967; 16: 229.
18. Wilson RD, Traber DL, McCoy NR. "Les effets cardiopulmonaires de of CI-581, La nouvelle anesthésique dissociative" *Southern Med. J* 1968; 61: 692.
19. TraberD.L, Wilson R.DPrianoLL. "Différenciation des effets cardiovasculaires sur C1-581". *Anesth Analg* 1968; 47:769-777.
20. Marlow R, Reich DL, Neustein S, Silvary G. "Les réponses hémodynamiques du déclenchement de l'anesthésie avec de la kétamine/le midazodam" *Can J Anaesth* 1991; 33 844-848.
21. Ramsubramanian R, Rawle PR, Verma R. "Atténuation des effets psychologiques de l'anesthésie à la kétamine par le midazodam : une étude sur la réaction au dose". *Anaesth Analg* 1989; 68: S231.
22. SeokHwa Yoon. Préoccupations de l'anesthésiste : Déclenchement de l'anesthésie chez les patients à septicémie sévère ou en choc septique. *Korean J Anesthesiol* 2012; 63(1):3-10.

ACKNOWLEDGMENT

We wish to thank Dr A.A. Nasir for critiquing the manuscript before submission for publication. Also worthy of acknowledgement are the residents and other staff of the Dept of Anaesthesia, University of Ilorin Teaching Hospital, Ilorin.

Nous tenons à remercier le Dr A.A. Nasir pour avoir fait une critique du manuscrit avant la soumission pour publication. Il convient également de remercier les médecins résidents et le personnel du Département d'anesthésie, CHU Université d'Ilorin, Ilorin.