

UPOTREBA KETAMINA U HITNIM STANJIMA

KETAMINE USE IN EMERGENCY MEDICINE

* Tamara Murselović^{1,2}, Višnja Nesek Adam^{1,2,3,4}, Sanja Berić^{1,2}

Sažetak

Ketamin je fenciklidinski derivat (*N*-1-fenil-cikloheksilpiperidin-), anestetik s disocijativnim, analgetskim i psihodeličnim svojstvima, široko korišten u humanoj i veterinarskoj medicini. U upotrebi je od 1964. godine. Zbog njegovih halucinogenih svostava 70-tih godina prošlog stoljeća započinje njegova nemedicinska upotreba kao rekreacijske droge. Ketamin primarno djeluje kao nekompetitivni agonist *N*-metil-D-aspartat (NMDA) receptora. Svojim djelovanjem izaziva snažnu anesteziju, sedaciju i amneziju istovremeno održavajući spontano disanje. Upotreba ketamina danas je široka, osim kao anestetik koristi se za liječenje kronične boli, te kao brzodjelujući antidepresiv. Ovaj pregledni članak ima cilj pružiti kratki prikaz svestrane upotrebe ketamina s naglaskom na njegovo korištenje u hitnim stanjima.

Ključne riječi: ketamin; anestezija; intubacija u brzom sliježu; hitna medicina

Summary

Ketamine is a phencyclidine derivative (*N*-1-phenyl-cyclohexylpiperidine-[PCP]), an anesthetic with dissociative, analgesic and psychedelic properties, widely used in human and veterinary medicine. It has been in use since 1964. Its hallucinogenic effects led to its recreational use starting in the 1970s. Ketamine acts primarily as a non-competitive agonist of the *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor. With its action, it produces strong anesthesia, sedation and amnesia while maintaining spontaneous breathing. The use of ketamine nowadays is wide, except as an anesthetic it is used to treat chronic pain, and as a fast-acting antidepressant. This review article aims to provide a brief overview of the versatile uses of ketamine with an emphasis on its use in emergencies.

Key words: Ketamine; Anesthesia; Rapid Sequence Intubation; Emergency medicine

1 Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu, KB Sveti Duh, Zagreb, Hrvatska

2 Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek, Hrvatska

3 Sveučilište Libertas, Zagreb, Hrvatska

4 Sveučilište Sjever, Varaždin, Hrvatska

* Dopisni autor:

dr.sc. Tamara Murselović, dr.med.
Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, KB Sv. Duh 64, Zagreb, Hrvatska
Sveti Duh 64, Zagreb
email: murselovict@yahoo.com

Tamara Murselović
ID: 0009-0003-6534-3731

Višnja Nesek Adam
ID: 0000-0002-6521-4136

Sanja Berić
ID: 0009-0002-5000-6470



Published under the Creative Commons
Attribution 4.0 International License

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0>

Uvod

Tijekom proteklih 60 godina upotreba ketamina postala je raširena u humanoj i veterinarskoj medicini, a zbog njegovih halucinogenih svojstava 70-tih godina prošlog stoljeća započinje njegova nemedicinska upotreba kao rekreacijske droge (1). Njegov jedinstven način djelovanja, kratko trajanje i sigurnost učinili su ga važnim lijekom u hitnoj medicini i liječenju boli diljem svijeta. Proučavanje i upotreba ketamina za liječenje nekoliko novih indikacija, od bolnih sindroma do ovisnosti o drogama i psihijatrijskih poremećaja, u stalnom je porastu.

U eksperimentalnim istraživanjima, ketamin je pridonio boljem razumijevanju glutaminičnog sustava i životinjskih modela shizofrenije (2). Iako se opiodi smatraju kamenom temeljcem u liječenju jake boli u hitnim traumatološkim stanjima, oni nedvojbeno imaju stanovite nedostatke (3). Opioidi nose i kratkoročne i dugoročne rizike, uključujući mučninu, konstipaciju, toleranciju na lijekove, respiracijsku depresiju, ovisnost, zloupotrebu i predoziranje. Prema američkim podacima, tisuće ljudi umire u Sjedinjenim Državama svake godine zbog upotrebe opioda. Godine 2021 ubilježeno je 100 000 smrtnih slučajeva predoziranja od čega 78% zbog opioda, a opiodi na recept su činili skoro petinu trovanja (4).

Studije pokazuju da upotreba benzodijazepina i opijata u kod traumatiziranih bolesnika produžuje broj dana provedenih na strojnoj ventilaciji i ukupno trajanje boravka u bolnici (5). Jedan od većih doprinosa ketamina je njegov brzi i učinkovit antidepresivni učinak (6). Antidepresivni učinak ketamina potaknuo je daljnja istraživanja, pa ketamin, osim svoje važne uloge u anesteziji i liječenju kronične boli, ima značajan utjecaj na istraživanje i liječenje psihijatrijskih poremećaja. Edward Domino provodio je prve kliničke pokuse koji su pokazali da je ketamin siguran i kratkodjelujući anestetik. Međutim, ketamin je imao psihotropne učinke te je klasificiran kao disocijativni anestetik (7). Ketamin predstavlja smjesu dva optička stereoizomera topiva u vodi; S (+) i R (-) ketamina. Način farmakološkog djelovanja ketamina je blokada N-metil D-aspartatnih receptora (NMDAR), ionskih kanala koji su uglavnom uključeni u ekscitatornu glutamatergičku neurotransmisiju. Oba enantiomera dijele sposobnost blokiranja NMDAR-a, ali se razlikuju u svojoj snazi. S-ketamin se preferira u kliničkoj anesteziji zbog sposobnosti jačeg blokiranja NMDAR-a, dok R-ketamin ima slabiji afinitet za receptore (8).

S obzirom na brojne nove studije koje se objavljuju o ketaminu svaku godinu, pregled i ažuriranje podataka postaje izazov. Svrha ovog preglednog članka je upoznati kliničare s različitim upotrebama ketamina, od njegove uloge u liječenju određenih psihijatrijskih stanja, do terapije boli i temeljnog razumijevanja njegovih učinaka kao anestetika naročito u hitnoj medicini.

Tijekom proteklih 60 godina upotreba ketamina postala je raširena u humanoj i veterinarskoj medicini. Njegov jedinstven način djelovanja, kratko trajanje i sigurnost učinili su ga važnim lijekom u hitnoj medicini i liječenju boli.

Metode rada:

Za potrebe ovog preglednog članka pretraživana je literatura u razdoblju od 1978 do 2023, koja je bila dostupna u bazama podataka PubMed. Uključni kriteriji su bili pregledni članci, prikazi slučajeva, klinička ispitivanja, randomizirana kontrolirana ispitivanja i meta - analize o upotrebi ketamina. Isključni kriteriji su bili uvodnici, podaci dostupni jedino u sažetcima, laboratorijske studije i eksperimenti na životinjama, te radovi koji nisu na engleskom jeziku. Strategija se sastojala od pretraživanja zadanih ključnih riječi iz popisa *Medical Subject Headings* (MeSH) *Indexa Medicusa*.

Upotreba ketamina u zbrinjavanju dišnog puta

Jedna od temeljnih vještina hitnih medicinskih postupaka pored uspostave venskog puta je zbrinjavanje dišnog puta i kontrola ventilacije. Endotrahealna intubacija (ETI) je postupak u kojem se odvaja dišni put od probavnog sustava te omogućava preuzimanje nadzora nad ventilacijom. Provodi se u slučajevima kada bolesnik ne može samostalno održavati otvoren dišni put i/ili održavati odgovarajuću ventilaciju spontanom udisajima. ETI uključuje primjenu sedativa i hipnotika za smanjenje razine svijesti, te mišićnih relaksansa radi bolje preglednosti usne šupljine, larinksa i otvorenih glasnica prilikom postavljanja tubusa. Iznimka je stanje srčanog zastoja i reanimacije, kada bolesnik ne diše spontano i svijest nije očuvana, a intubacija se može provesti bez upotrebe anestetika. Uvjeti i okruženje hitnog prijema se značajno razlikuju od uvjeta u operacijskoj sali. U hitnim stanjima najčešće se provodi intubacija u brzom slijedu (engl. *rapid sequence intubation*, RSI). Za razliku od mnogih anestetika koji se koriste za indukciju (poput tiopentala ili propofola), ketamin ne uzrokuje značajne hemodinamske poremećaje funkcije (9).

Sama ETI kao manipulacija dišnim putem je rizična i negativno utječe na hemodinamiku bolesnika. Intubacija podrazumijeva promjene u respiraciji, prelazak sa spontane ventilacije pod negativnim tlakom na kontroliranu ventilaciju pod pozitivnim tlakom. Promjene tlakova u prsnoj koši mogu dovesti do smanjenja srednjeg arterijskog tlaka, što rezultira smanjenom perfuzijom ciljnih organa. Anestetici koji se koriste za indukciju mogu također doprinosti smanjenju sistemskog krvnog tlaka, što

dodatno opterećuje hemodinamske promjene, s obzirom na to da su hitni bolesnici fiziološki ranjivi i kritični. INTUBE multicentrička studija iz 2021 provedena u 29 zemalja dokazuje navedenu tvrdnju (10). Autori studije navode da je pad sistoličkog tlaka ispod 65 mmHg jednom ili sistolički arterijski tlak niži od 90 mmHg duži od 30 minuta uz potrebu za uvođenjem ili povećanjem doze vazopresora ili uvođenje bolusa tekućine većeg od 15mL/kg prisutan u 42.6% svih hitnih intubacija. To ujedino uzimaju i kao kriterij kardiovaskularne nestabilnosti. Price i suradnici u retrospektivnoj analizi endotrahealnih intubacija tijekom hitnog zbrinjavanja pokazali su da jedino ketamin i etomidat ne dovode do značajnog smanjenja sistoličkog arterijskog tlaka u odnosu na preintubacijski period (11). U drugoj randomiziranoj kliničkoj studiji na 469 kritično bolesnih također je potvrđena hemodinamska stabilnost upotrebom ketamina i etomidata.

Osim povoljnih hemodinamskih učinaka, od svih anestetika jedino je ketaminu svojstveno očuvanje refleksa potrebnih za održavanje dišnog puta i spontanog disanja u standardnim anestetskim dozama.

Važno je istaknuti da je u toj studiji prikazana značajno veća učestalost adrenalne insuficijencije kod etomidata, što je za etomid opisana nuspojava u literaturi (12). To dodatno kvalificira ketamin kao anestetik izbora za hemodinamsku stabilnost kod RSI-a. Osim povoljnih hemodinamskih učinaka, od svih anestetika jedino je ketaminu svojstveno očuvanje refleksa potrebnih za održavanje dišnog puta i spontanog disanja u standardnim anestetskim dozama (1-3 mg/kg intravenski) (13). To mu omogućava veći vremenski razmak između sedativa i mišićnog relaksansa, što pruža značajno dodatno vrijeme za preoksigenaciju bolesnika i optimizaciju prikaza glasnica tijekom laringoskopije. Dodatno se može i povećati arterijski tlak uvođenjem vazopresora u bolusu ili samo bolusom intravenske tekućine. Ovakav način intubacije prvi puta spominje Scott Weingart 2011 i naziva ga intubacijom u odgođenom slijedu (engl. *Delayed Sequence Intubation – DSI*) (14). Dostupnost videolarigoskopije u hitnom prijemu zahvaljujući tehnološkom napretku dovela je do razvoja još jednog modaliteta endotrahealne intubacije povezane s ketaminom - intubacije čistim ketaminom uz očuvanje spontanog disanja (engl. *ketamine only breathing intubation – KOB*) (15). Iako neki autori zagovaraju primjenu KOB-a u bolesnika s anatomski otežanim dišnim putem, onih koji ne toleriraju niti kratkotrajnu apneju ili kod bolesnika s izraženom acidemijom (dijabetička ketoacidoza, laktacidoza), Driver i suradnici su analizom podataka američkog nacionalnog registra uspostave dišnih puteva u hitnoćama pronašli nižu učestalost uspješne intubacije, višu učestalost hipoksemije kod primjene KOB-ja u usporedbi sa RSI-om (16).

Upotreba ketamina u proceduralnim sedacijama

Ketamin se u proceduralnoj sedaciji koristi više od četvrt stoljeća, počevši s pedijatrijskom sedacijom. (17). Proceduralna sedacija predstavlja postupak pri kojoj umjereno do duboko sediramo bolesnika u svrhu bezbolnijeg i lakšeg izvođenja određenih medicinskih zahvata, kao što su male kirurške intervencije (drenaža apscesa, zatvorena repozicija kosti), kardioloških intervencija (sinhronizirana kardioverzija, transvenski pacing) ili invazivnih pretraga (kolonoskopija, endoskopska retroholangiopankreatografija). Ketamin je jak sedacijski lijek s jedinstvenim načinom djelovanja. Za razliku od drugih anestetika, propofola, etomidata, midazolama on uzrokuje disocijaciju središnjeg živčanog sustava od izvanjskih podražaja (bol, zvuk, slika). Bolesnik je senzorički izoliran, budan s očuvanim spontanom disanjem i refleksima očuvanja dišnog puta, te održanog sistemskog tlaka, ali bez reakcije na vanjske podražaje (18). Kombinacija disocijacije, analgezije i amnezije pogodan je modalitet sedacije kod izrazito bolnih ili neugodnih procedura. Još jedna specifičnost ketamina je da potpuna disocijacija nastupa kada se prijeđe "doza praga", najčešće 1-1,5 mg/kg intravenski. Dodatna primjena ili povećanje doze ketamina ne produbljuje razinu sedacije nego samo produžava trajanje (17).

Sedacija ketaminom smatra se zasebnim kliničkim entitetom, poznatim kao disocijativna sedacija. To je kataleptičko stanje koje je nalik transu, a karakterizira ga duboka analgezija i amnezija uz očuvanje zaštitnih refleksa dišnog puta, spontanog disanja i hemodinamske stabilnosti (19). Sigurnost i učinkovitost ketamina u proceduralnoj sedaciji je potvrđena brojnim istraživanjima (20,21). U studiji Newtona i Fittona provedenoj na 92 ispitanika, zabilježeni su neželjeni događaji u 21,7% slučajeva, od čega je 60% bolesnika bilo agitirano pri buđenju iz sedacije. Povraćanje, hipersalivacija i kloničke kretnje su zabilježene u znatno manjim proporcijama. Od 12 bolesnika koji su pri buđenju pokazivali agitaciju, petero se spontano oporavilo u kratkom vremenskom periodu, dok je kod 7 bolesnika primjena intravenoznog midazolama dovela do prestanka agitacije (20). Tijekom proceduralne sedacije ketaminom potrebno je monitorirati bolesnika, što uključuje neinvazivno mjerenje arterijskog tlaka, EKG, perifernu saturaciju kisikom, te kapnografiju (22,23). U proceduralnoj sedaciji ketamin se primjenjuje intravenski u punoj disocijativnoj dozi od 1,5 do 2 mg/kg, što je dovoljno za 30 minuta sedacije. Iako su u prošlim desetljećima uz ketamin profilaktički primjenjivani sedativi, antiemetici i antikolinergici radi izbjegavanja neželjenih učinaka, postojeća literatura opovrgava njihovu učinkovitost, čime se dovodi u pitanje njihova opravdanost. (24).

Upotreba ketamina u obezboljavanju pri akutnoj i kroničnoj boli

Hitna medicina je prvi dio zdravstvenog sustava s kojim bolesnici dolaze u kontakt u akutnim, a često i kroničnim

bolnim stanjima. Za analgeziju bolesnika ketaminom koriste se značajno niže doze 0,1 - 0,3 mg/kg intravenski, koje ne uzrokuju disocijaciju i djeluju isključivo analgetski. Više od dva desetljeća anesteziologija istražuje primjenu niskih analgetskih doza ketamina, koju hitna medicina preuzima i usvaja (25). Godine 2005 Elia i Tramer objavili su sustavni pregled radova o analgetskim učincima ketamina pri liječenju poslijeoperacijske boli (26). I druge studije s početka 2010-tih evaluiraju analgetske učinke ketamina u suzbijanju akutne boli u bolesnika na hitnom prijemu (27). Brojne studije pokazuju da su niske doze ketamina ekvivalentne opioidima po analgetskom učinku, bilo u bolusu, kratkotrajnoj ili kontinuiranoj infuziji. Razlike u neželjenim učincima između ketamina i opioida nisu statistički značajne (28). Osim intravenske primjene najnovije studije istražuju primjenu nebuliziranog i intranazalnog ketamina (29,30).

Sedacija ketaminom smatra se zasebnim kliničkim entitetom poznatim kao disocijativna sedacija, kataleptično stanje nalik transu, a karakterizira ga duboka analgezija i amnezija uz očuvanje zaštitnih refleksa dišnog puta, spontanog disanja i hemodinamske stabilnosti.

Upotreba ketamina pri sedaciji akutno agitiranog bolesnika

Ketamin se pokazao učinkovitim sredstvom u liječenju akutno agitiranih bolesnika u hitnom prijemu. Početkom 2010-ih godina, uz proučavanje analgetskih učinaka ketamina, provedena su istraživanja o njegovoj primjeni u akutno agitiranim stanjima. Postoji nekoliko standardnih protokola primjene ketamina, pri čemu se najčešće primjenjuju doze od 5 mg/kg intramuskularno. Intramuskularna primjena ketamina osobito je pogodna u izvanbolničkim uvjetima (32). Zahvaljujući brzom nastupu sedacije u svega nekoliko minuta, 4,2 minute u studiji Colea i suradnika (32) ketamin se pokazao učinkovitijim od primjene benzodijazepina i haloperidola u kombinaciji, koji počinju djelovati prosječno za 15 minuta. Upotreba ketamina pri sedaciji akutno agitiranih bolesnika dobro je istražena i postoje studije koje govore tome u prilog (33,34).

Neželjni učinci i kontraindikacije ketamina u hitnoj službi

Ketamin je siguran lijek s malim brojem neželjenih učinaka i kontraindikacija. Ima negativne inotropne učinke, ali u dozama višestruko većim od standardnih (20 mg/kg dok je anestetska doza 1-3 mg/kg). Iako postoje malobrojne studije s niskim brojem uključenih bolesnika koje navedeno potvrđuju i u standardnim anestetskim dozama (35), suprotstavljaju im se brojnije studije koje potvrđuju

njegovo pozitivno djelovanje na hemodinamiku (36). Kao strukturni analog fenciklidina, može izazvati određene psihomimetičke neželjene učinke, kao što su halucinacije, noćne more, disforičnost, čak i privremeni poremećaj vida (37). Cistitis isto kao i hepatotoksičnost ketamina neželjeni su učinci ketamina primarno zabilježena kod kronične zlorabe u rekreacijske svrhe (38). Ketamin može uzrokovati mučninu i povraćanje, a retrospektivne studije navode incidenciju od 2,8 do 6,5% (39). Apsolutna kontraindikacija je preosjetljivost na ketamin, ostale su kontraindikacije relativne počevši od povišenog intrakranijskog tlaka, angine pektoris, neregulirane arterijske hipertenzije i psihijatrijskih poremećaja. Brojne studije su dokazale da povećanje intrakranijskog tlaka zanemarivo s obzirom na održani perfuzijski tlak u mozgu i nepromijenjene neurološke ishode (40,41), a neke studije su pokazale da do povećanja kako intrakranijskog, tako i intraokularnog tlaka ne dolazi (41). Angina pektoris i neregulirana arterijska hipertenzija svrstane su u relativne kontraindikacije zbog simpatomimetičkog djelovanja ketamina i mogućeg pogoršanja osnovne bolesti zbog povećane aktivnosti simpatikusa. Bolesnici koji boluju od shizofrenije mogu nakon primjene ketamina razviti halucinacije i sumanute misli, stoga se preporučuje oprez pri njegovoj primjeni u ovoj skupini bolesnika (42). Ostale relativne kontraindikacije su dekompenzirana ciroza jetre, feokromocitom, trudnoća i hipertireoza (mogućnost pogoršanja uslijed aktivacije simpatikusa).

Zaključak

Ketamin je nezaobilazan lijek u primjeni u hitnim stanjima. Koristi se kao analgetik, sedativ i anestetik zbog svojih jedinstvenih karakteristika. Ketamin je čest izbor u bolesnika s hemodinamskom nestabilnošću, jer održava sistemski krvni tlak i srčani minutni volumen, za razliku od drugih lijekova. Djeluje brzo i pruža dobru analgeziju, posebno kod trauma i bolnih postupaka, dok istovremeno omogućava sedaciju. Ketamin ne uzrokuje respiracijsku depresiju, što ga čini sigurnim u slučajevima prijetećeg zatajenja disanja. Psihomimetički učinci ketamina, poput halucinacija i disforije, neželjeni su učinci koji se uspješno kontroliraju primjenom benzodijazepina. Koristi se često i uspješno za proceduralne sedacije kod djece i odraslih zbog dobre tolerancije i sigurnosnog profila. Ketamin igra ključnu ulogu u zbrinjavanju dišnog puta u hitnim stanjima, posebno pri intubacijama u brzom slijedu. Iako je široko primjenjiv u hitnoj medicini, zahtijeva pažljivo praćenje zbog svojih psiholoških učinaka i mogućnosti izazivanja hipertenzije.

Literatura:

1. Petersen RC, Stillman RC. Phencyclidine: an overview. NIDA Res Monogr. 1978 Aug;(21):1-17.
2. Frohlich J, Van Horn JD. Reviewing the ketamine model for schizophrenia. J Psychopharmacol. 2014;28:287-302. doi: 10.1177/0269881113512909

3. Fabbri A, Voza A, Riccardi A, Serra S, Iaco F. The pain management of trauma patients in the emergency department. *J Clin Med*. 2023;12:3289. doi: 10.3390/jcm12093289
4. Drug overdose deaths. (2022). Accessed: June 28, 2023: <https://www.cdc.gov/nchs/nvss/drug-overdose-deaths.htm>
5. Cannon R, Bozeman M, Miller KR, Smith JW, Harbrecht B, Franklin G, et al. The prevalence and impact of prescription controlled substance use among injured patients at a level I trauma center. *J Trauma Acute Care Surg*. 2014; 76:172-5. doi: 10.1097/TA.0b013e3182ab10de
6. Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry*. 2000;47:351-4. doi:10.1016/S0006-3223(99)00230-9
7. Domino EF, Chodoff P, Corssen G. Pharmacologic effects of CI-581, a new dissociative anesthetic, in man. *Clin Pharmacol Ther*. 1965;6:279-91. doi: 10.1002/cpt196563279
8. Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, Riggs LM, Highland JN, Georgiou P, et al. Ketamine and ketamine metabolite pharmacology: insights into therapeutic mechanisms. *Pharmacol Rev*. 2018;70:621-60. doi: 10.1124/pr.117.015198
9. Morris C, Perris A, Klein J, Mahoney P. Anaesthesia in haemodynamically compromised emergency patients: does ketamine represent the best choice of induction agent? *Anaesthesia*. 2009 May;64(5):532-9. doi: 10.1111/j.1365-2044.2008.05835.
10. Russotto V, Myatra SN, Laffey JG, Tassistro E, Antolini L, Bauer P et al. INTUBE Study Investigators. Intubation Practices and Adverse Peri-intubation Events in Critically Ill Patients From 29 Countries. *JAMA*. 2021 Mar 23;325(12):1164-1172. doi: 10.1001/jama.2021.1727. Erratum in: *JAMA*. 2021 Jun 22;325(24):2507. doi: 10.1001/jama.2021.9012.
11. Price B, Arthur AO, Brunko M, Frantz P, Dickson JO, Judge T et al. Hemodynamic consequences of ketamine vs etomidate for endotracheal intubation in the air medical setting. *Am J Emerg Med*. 2013 Jul;31(7):1124-32. doi: 10.1016/j.ajem.2013.03.041.
12. Jabre P, Combes X, Lapostolle F, Dhaoui M, Ricard-Hibon A, Vivien B et al. KETASED Collaborative Study Group. Etomidate versus ketamine for rapid sequence intubation in acutely ill patients: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2009 Jul 25;374(9686):293-300. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60949-
13. Reich DL, Silway G. Ketamine: an update on the first twenty-five years of clinical experience. *Can J Anaesth*. 1989 Mar;36(2):186-97. doi: 10.1007/BF03011442.
14. Weingart SD. Preoxygenation, reoxygenation, and delayed sequence intubation in the emergency department. *J Emerg Med*. 2011 Jun;40(6):661-7. doi: 10.1016/j.jemermed.2010.02.014.
15. Merelman AH, Perlmutter MC, Strayer RJ. Alternatives to Rapid Sequence Intubation: Contemporary Airway Management with Ketamine. *West J Emerg Med*. 2019 May;20(3):466-471. doi: 10.5811/westjem.2019.4.42753. Epub 2019 Apr 26.
16. Driver BE, Prekker ME, Reardon RF, Sandefur BJ, April MD, Walls RM et al. 3rd. Success and Complications of the Ketamine-Only Intubation Method in the Emergency Department. *J Emerg Med*. 2021 Mar;60(3):265-272. doi: 10.1016/j.jemermed.2020.10.042
17. Green SM, Johnson NE. Ketamine sedation for pediatric procedures: Part 2, Review and implications. *Ann Emerg Med*. 1990 Sep;19(9):1033-46. doi: 10.1016/s0196-0644(05)82569-7.
18. Kim G, Green SM, Denmark TK, Krauss B. Ventilatory response during dissociative sedation in children-a pilot study. *Acad Emerg Med*. 2003 Feb;10(2):140-5. doi: 10.1197/aemj.10.2.140.
19. Green SM, Krauss B. The semantics of ketamine. *Ann Emerg Med*. 2000 Nov;36(5):480-2. doi: 10.1067/mem.2000.109510.
20. Newton A, Fitton L. Intravenous ketamine for adult procedural sedation in the emergency department: a prospective cohort study. *Emerg Med J*. 2008 Aug;25(8):498-501. doi: 10.1136/emj.2007.053421.
21. Vardy JM, Dignon N, Mukherjee N, Sami DM, Balachandran G, Taylor S. Audit of the safety and effectiveness of ketamine for procedural sedation in the emergency department. *Emerg Med J*. 2008 Sep;25(9):579-82. doi: 10.1136/emj.2007.056200.
22. American Society of Anesthesiologists Task Force on Sedation and Analgesia by Non-Anesthesiologists. Practice guidelines for sedation and analgesia by non-anesthesiologists. *Anesthesiology*. 2002 Apr;96(4):1004-17. doi: 10.1097/00000542-200204000-00031.
23. Krauss B, Hess DR. Capnography for procedural sedation and analgesia in the emergency department. *Ann Emerg Med*. 2007 Aug;50(2):172-81. doi: 10.1016/j.annemergmed.2006.10.016.
24. Green SM, Roback MG, Krauss B, Brown L, McGlone RG, Agrawal D et al. Emergency Department Ketamine Meta-Analysis Study Group. Predictors of emesis and recovery agitation with emergency department ketamine sedation: an individual-patient data meta-analysis of 8,282 children. *Ann Emerg Med*. 2009 Aug;54(2):171-80.e1-4. doi: 10.1016/j.annemergmed.2009.04.004.
25. Schmid RL, Sandler AN, Katz J. Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. *Pain*. 1999 Aug;82(2):111-125. doi: 10.1016/S0304-3959(99)00044-5.
26. Elia N, Tramèr MR. Ketamine and postoperative pain--a quantitative systematic review of randomised trials. *Pain*. 2005 Jan;113(1-2):61-70. doi: 10.1016/j.pain.2004.09.036.
27. Ahern TL, Herring AA, Stone MB, Frazee BW. Effective analgesia with low-dose ketamine and reduced dose hydromorphone in ED patients with severe pain. *Am J Emerg Med*. 2013 May;31(5):847-51. doi: 10.1016/j.ajem.2013.02.008.
28. Ying M, Zuo Y. Efficacy of Low-dose Ketamine for Control of Acute Pain in the Emergency Setting: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *West J Emerg Med*. 2023 May 9;24(3):644-653. doi: 10.5811/westjem.2023.2.58368.
29. Dove D, Fassassi C, Davis A, Drapkin J, Butt M, Hossain R, et al. Comparison of Nebulized Ketamine at Three Different Dosing Regimens for Treating Painful Conditions in the Emergency Department: A Prospective, Randomized, Double-Blind Clinical Trial. *Ann Emerg Med*. 2021 Dec;78(6):779-787. doi: 10.1016/j.annemergmed.2021.04.031.
30. Frey TM, Florin TA, Caruso M, Zhang N, Zhang Y, Mittiga MR. Effect of Intranasal Ketamine vs Fentanyl on Pain Reduction for Extremity Injuries in Children: The PRIME Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2019 Feb 1;173(2):140-146. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.4582.
31. Hopper AB, Vilke GM, Castillo EM, Campillo A, Davie T, Wilson MP. Ketamine use for acute agitation in the emergency department. *J Emerg Med*. 2015 Jun;48(6):712-9. doi: 10.1016/j.jemermed.2015.02.019.
32. Cole JB, Klein LR, Nystrom PC, Moore JC, Driver BE, Fryza BJ et al. A prospective study of ketamine as primary therapy for prehospital profound agitation. *Am J Emerg Med*. 2018 May;36(5):789-796. doi: 10.1016/j.ajem.2017.10.022.
33. Barbic D, Andolfatto G, Grunau B, Scheuermeyer FX, Macewan B, Qian Het al. Rapid Agitation Control With Ketamine in the Emergency Department: A Blinded, Randomized Controlled Trial. *Ann Emerg Med*. 2021 Dec;78(6):788-795. doi: 10.1016/j.annemergmed.2021.05.023.
34. Lin J, Figuerado Y, Montgomery A, Lee J, Cannis M, Norton VC et al. Efficacy of ketamine for initial control of acute agitation in the emergency department: A randomized study. *Am J Emerg Med*. 2021 Jun;44:306-311. doi: 10.1016/j.ajem.2020.04.013
35. Waxman K, Shoemaker WC, Lippmann M. Cardiovascular effects of anesthetic induction with ketamine. *Anesth Analg*. 1980 May;59(5):355-8.
36. White PF. Comparative evaluation of intravenous agents for rapid sequence induction--thiopental, ketamine, and midazolam. *Anesthesiology*. 1982 Oct;57(4):279-84. doi: 10.1097/00000542-198210000-00005
37. Laskowski K, Stirling A, McKay WP, Lim HJ. A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth*. 2011 Oct;58(10):911-23. doi: 10.1007/s12630-011-9560-0.
38. Shahani R, Streutker C, Dickson B, Stewart RJ. Ketamine-associated ulcerative cystitis: a new clinical entity. *Urology*. 2007 May;69(5):810-2. doi: 10.1016/j.urology.2007.01.038.
39. Schwenk ES, Goldberg SF, Patel RD, Zhou J, Adams DR, Baratta JLet al. Adverse Drug Effects and Preoperative Medication Factors Related to Perioperative Low-Dose Ketamine Infusions. *Reg Anesth Pain Med*. 2016 Jul-Aug;41(4):482-7. doi: 10.1097/AAP.0000000000000416.
40. Cohen L, Athaide V, Wickham ME, Doyle-Waters MM, Rose NG, Hohl CM. The effect of ketamine on intracranial and cerebral perfusion pressure and health outcomes: a systematic review. *Ann Emerg Med*. 2015 Jan;65(1):43-51. e2. doi: 10.1016/j.annemergmed.2014.06.018.
41. Zeiler FA, Teitelbaum J, West M, Gillman LM. The ketamine effect on intracranial pressure in nontraumatic neurological illness. *J Crit Care*. 2014 Dec;29(6):1096-106. doi: 10.1016/j.jcrc.2014.05.024.
42. Lahti AC, Holcomb HH, Medoff DR, Tamminga CA. Ketamine activates psychosis and alters limbic blood flow in schizophrenia. *Neuroreport*. 1995 Apr 19;6(6):869-72. doi: 10.1097/00001756-199504190-00011.