

氯胺酮：最新进展及应用现状

Dr Alistair Gales^{1†}, Dr Stuart Maxwell²

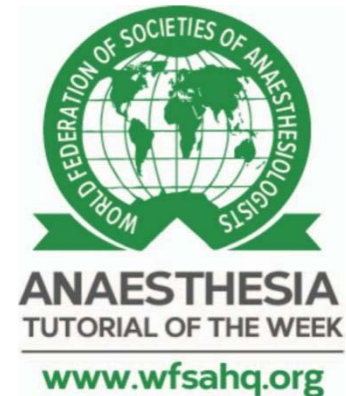
¹Clinical Fellow, Royal Cornwall Hospitals NHS Trust, UK

²Anaesthetic Trainee, Royal Cornwall Hospitals NHS Trust, UK

Edited by: Dr William English, Consultant Critical Care Medicine and Anaesthesia, Royal Cornwall Hospitals NHS Trust, UK

[†]Corresponding author email: Alistair.gales@nhs.net

Published 12 June 2018



要点

- 氯胺酮是一种分离麻醉剂，不同剂量的氯胺酮能应用于镇痛、镇静、麻醉诱导及麻醉维持。
- 氯胺酮相比其他镇静及麻醉剂有一些特殊的优点。氯胺酮镇静时能保留气道反射及张力，同时血流动力学非常稳定。
- 氯胺酮在院前急救、急诊及重症医学科都有不可替代的作用，同时也是全世界麻醉领域广泛使用的麻醉剂。
- 研究表明应用氯胺酮的光学异构体可能有助于减少副作用。
- 氯胺酮有帮助抗炎、扩张支气管及保护神经的特性。

引言

氯胺酮是一种强效的镇痛及分离麻醉剂，自从1963年发现及合成以来就一直被广泛应用。这一点得益于其在快速镇静，止痛和遗忘能力方面有着不可替代的作用和良好表现，同时氯胺酮还具备一些有益的次要特征。包括支气管扩张、维持气道反射及交感神经张力。最近的研究还发现氯胺酮具备保护神经及抗炎作用。

正因为氯胺酮的独特性及多功能性，全世界的麻醉医生和相关工作人员将其广泛运用于院前急救及急诊。一些新的用法还包括小剂量镇痛方案，局部神经组织的协同治疗，气道高反应患者中的应用，同时还包括手术室常规及复杂手术以及急诊科、重症监护室诊疗过程中的镇静。

尽管氯胺酮有很多潜在优点，它仍存在潜在的苏醒期瞻望和药物滥用等问题。另外由于其他镇静及镇痛药物的开发，氯胺酮并没有在所有地区都广泛应用。

一些使用氯胺酮异构体的研究发现，使用一种NMDA受体亲和力更强的S-(p)-氯胺酮能在更小的剂量下获得相同的效果。在保证氯胺酮有效性的同时，神经精神副作用发生率也更低。

本文将在现有的文章基础上回顾氯胺酮的药理学特性及不同的应用方法。

An online test is available for self-directed Continuous Medical Education (CME). It is estimated to take 1 hour to complete. Please record time spent and report this to your accrediting body if you wish to claim CME points. A certificate will be awarded upon passing the test. Please refer to the accreditation policy [here](#).

[TAKE ONLINE TEST](#)

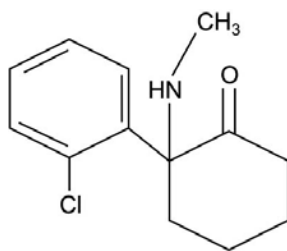


图 1. 氯胺酮的化学结构。在环己烷环的中间有手性中心，因此存在S或R型异构体。

药理学

乙环利定（苯环己哌啶）是上世纪50年代广泛使用的麻醉药物，氯胺酮作为其衍生物，是一种非竞争性的NMDA受体拮抗剂，它通过阻止神经元去极化来阻断NMDA受体上的苯环己哌啶结合位点。

这些NMDA受体分布于脊柱、丘脑、边缘系统及大脑皮层。因此氯胺酮能干预感觉输入高级中枢系统，影响疼痛，情绪反应以及记忆，所以氯胺酮被称为“分离麻醉剂”。氯胺酮同时对阿片类受体以及儿茶胺的 α 和 β 受体有一定的作用，即可以增强其镇痛效果。

结构式

氯胺酮（图1）在环己烷环的中间C2位置包含一个手性中心，这意味着氯胺酮有两种对映异构体：**S-(p)-氯胺酮**及**R-(—)-氯胺酮**。S型有更强的药理学作用。

在英国，氯胺酮基本上是一种外消旋溶液，由等量的R型和S型异构体混合而成。有各种不同剂量的包装可供选择：10mg/ml，50mg/ml及100mg/ml。对映异构体**S-(p)-氯胺酮**（5mg/ml或25mg/ml）现在未在英国上市，但已经为多个欧洲国家所使用。

药代动力学

分布

氯胺酮具有很高的脂溶性，但是蛋白结合力较低。因此它能很快通过血脑屏障，使得大脑药物浓度约为血浆内的4到5倍。分布半衰期约为7到11分钟。

代谢及消除

氯胺酮大部分经肝脏代谢（80%）为去甲氯胺酮。去甲氯胺酮镇痛效果较弱，约为氯胺酮的20%-30%。静脉注射氯胺酮后约30分钟，去甲氯胺酮的血液浓度到达峰值。去甲氯胺酮之后主要通过葡萄糖醛酸化作用羟化，并通过尿液及胆汁排泄。

药效学

中枢神经系统

氯胺酮的强效镇痛镇静作用，会使人进入一种昏睡样的强直状态。出现该症状的人约为**30%到50%**。大剂量使用氯胺酮时发生率更高。苏醒期症状包括焦虑、幻觉、逼真的梦、漂浮感及谵妄。

心血管系统

氯胺酮能刺激交感神经系统从而导致心输出量增加，心动过速及血压升高。因此有缺血性心肌病的患者需慎用。具体的作用机制尚不清楚，然而有人提出氯胺酮可能会抑制循环中儿茶酚胺的再摄取。在有慢性儿茶酚胺耗竭的病人（如重症患者）中观察到，单用氯胺酮实际上会有负性肌力作用。在自主神经功能正常的患者中，氯胺酮的直接负性肌力作用往往会被自身的中枢交感反应所掩盖，从而血压得以维持或升高。

呼吸系统

与其它的镇静和麻醉药物相比，使用氯胺酮时通常能同时保留气道张力和咽喉反射。然而在小于12岁的儿童中，气道反射变异性更高，更难以预测。氯胺酮可能会通过减少 PaCO_2 加大呼吸时的刺激而导致轻微的呼吸抑制作用。这一作用常见于大剂量静脉推注后，有报道发生过一过性的呼吸暂停。氯胺酮还会引起支气管扩张，因此在需要机械通气的致命性哮喘患者中是最佳的诱导药物。

其他作用

氯胺酮能引起肌肉张力、血糖、血浆皮质醇及泌乳素水平增高。氯胺酮其中一个潜在的副作用是唾液分泌增加，一些专家提倡在使用氯胺酮时协同使用抑制腺体分泌的药物，通常为阿托品。

应用及现有证据

镇静

氯胺酮越来越多的应用于院前急救及急诊中的镇静及镇痛。氯胺酮非常适合用于创伤性医疗如骨折复位及烧伤的治疗。氯胺酮标志性的分离状态能在静脉应用0.25到1.5mg/kg时实现。

对急诊科的一些侵入性操作的镇静，推荐起始剂量在超过30-60秒内推注。这样能在1分钟内产生镇静效应，维持约5-10分钟。推荐的起始剂量存在很大的差异，静脉应用成人0.25到1.0mg/kg，儿童0.25到2.0mg/kg。需要注意的是，大剂量的应用通常用于全麻诱导。单次应用足以应对短小的操作，但对较长的操作来说，分离麻醉状态能通过间断的推注0.5mg/kg的氯胺酮来维持。在急诊科使用氯胺酮已经有详细的临床指南，但对任何镇静药物来说，都需要相对应的专业知识及合适的监测手段。在可用时，至少需要监测心电图、无创血压、氧饱和度及呼末二氧化碳浓度。

氯胺酮在全麻诱导或镇静时能安全的与其他药物（如丙泊酚）联用。在联合应用时每种药物的用量都能减少约50%，同时减少每种药物副作用的发生率及严重程度。有专家提出通过氯胺酮的拟交感作用能减少丙泊酚引起的低血压，同时联合使用丙泊酚能减少单用氯胺酮引起的术后躁动。最近有随机对照试验表明联合应用氯胺酮及丙泊酚相比单用丙泊酚有更好的镇静作用。

在某些静脉输液困难的情况下，肌注、口服或鼻内应用氯胺酮也能起到很好的效果。相比静脉给药，这些给药途径起效时间会延长，不同的血管分布及胃肠吸收功能也会导致使用剂量的差异（见表1）。口服氯胺酮，单用或联合扑热息痛及安定，可应用于换药，特别是烧伤病人的换药，从而减少患者的手术次数。重复使用时会有不同程度的快速耐受。

给药途径	生物利用度	起始剂量 ^a
静脉	100%	0.25-1 mg·kg ⁻¹ (成人) ^b 0.25-2 mg·kg ⁻¹ (儿童) ^b 1-2 mg·kg ^{-1c}
骨髓腔内	100%	0.5-1 mg·kg ^{-1b} 1-2 mg·kg ^{-1c}
肌注	93%	4-5 mg·kg ^{-1b} 8-10 mg·kg ^{-1c}
口服	16%-20%	500 mg 极量(成人) ^b 3-15 mg·kg ⁻¹ (儿童) ^b
鼻腔	45%-50%	0.25-4 mg·kg ^{-1b} 3-9 mg·kg ^{-1c}
直肠	24%-30%	50 mg ^b 8-15 mg·kg ^{-1c}

表1.氯胺酮的给药途径及儿童和成人的剂量范围（复制于Marland及Ellerton⁴）。上述的剂量能提供从浅镇静到全麻诱导的不同效果。不论使用何种镇静药物，都需要相对应的专业知识及合适的监测手段。应用于儿童时，鼻腔、骨髓腔内及肌注时推荐剂量差异很大，现阶段文献中还没有相关的共识。在一些参考文献中有儿科应用剂量方案示例。

^a注意：氯胺酮需要滴定到所需的临床效应。^b镇痛及镇静剂量。

^c全麻剂量。需注意镇静及麻醉剂量有部分重叠。

躁动及苏醒期症状是限制氯胺酮使用于短小操作的主要副作用。在大剂量应用时更为常见。苯二氮卓类药物能减少苏醒期现象。使用咪达唑仑（0.07-0.1mg/kg），地西洋（0.15-0.3mg/kg），劳拉西洋（2-4mg）均有描述。将复苏期病人置于安静、安心的环境中也能减少氯胺酮镇静后苏醒期症状的发生率及严重程度。

病例学习 1: 院前处理

一身体健康的6岁女孩从6英尺的高墙坠落于水泥地上。右踝关节剧烈疼痛。她离最近的医院约有45分钟车程，救护车及一名专业护理人员到达现场急救。患者意识清楚，无明显颅脑外伤。初步评估发现：

C: 无严重出血。

A和B: 气道无损伤，自主呼吸，吸空气氧饱和度99%。

C: 血流动力学稳定，外周动脉搏动存在，右脚毛细血管再充盈时间延长（5s，其余肢体为2s）

D: 格拉斯哥评分15分，双侧瞳孔等大等圆，对光反射存在，血糖水平正常。

E: 右踝关节骨折脱位，无其他明显外伤。

由于右脚灌注减弱及距离医院较远，因此医护人员决定于现场进行骨折复位。

考虑使用何种镇静镇痛方案来完成操作。

在此病例中，使用芬太尼联合氯胺酮诱导分离麻醉状态。在进行常规监测（心电图、指脉氧、无创血压及呼末二氧化碳浓度）后，给与了初始计量0.5ug/kg芬太尼及0.2mg/kg氯胺酮。进行了轻柔的牵引但是患者由于疼痛无法忍受。因此追加0.25ug/kg芬太尼及0.2mg/kg氯胺酮后完成了牵引、换药及支具固定。后续的转运无特殊。

全麻诱导及维持

氯胺酮作为紧急情况下的全麻诱导及维持药物被越来越多的应用于院内及院前环境。在快速顺序诱导中，1-2mg/kg氯胺酮能在给药的1-2分钟内产生分离麻醉。相比于静脉丙泊酚或硫喷妥钠能在一个臂脑循环内快速出现意识消失，氯胺酮诱导时间相对较长。但在某些血流动力学控制非常重要的情况下，如创伤或脓毒血症时，氯胺酮有显著的优势。氯胺酮还有其他一些重要的优点，如在全麻诱导之前小剂量应用（0.25-0.5mg/kg静脉使用）能使躁动患者更好的进行预氧。休克病人拟交感活性不足，因此在这类病人全麻诱导时氯胺酮需减量。

氯胺酮联合肌松药物进行全凭静脉麻醉（TIVA）在文献中少有报道。氯胺酮可单用，也可联合其他的催眠药物如丙泊酚或苯二氮卓类药物使用。氯胺酮全凭静脉麻醉的适应征包括心源性休克，低血容量及心包填塞，特别是在一些资源匮乏无法获取血管活性药物的地区。也有报告显示，氯胺酮全凭静脉麻醉应用于儿外科手术时取得良好的效果。

全麻能通过间断推注（0.5mg/kg）或持续泵注（10-30ug/kg/min）来维持。在手术结束前20-30分钟停止泵注能保证足够的药物清除。需要注意的是在氯胺酮麻醉期间脑电图和双频脑电指数（BIS）都不能用来检测麻醉深度。

镇痛

氯胺酮是一种强效的镇痛药物。氯胺酮的具体作用机制在前文已讨论过，它作为NMDA受体拮抗剂能产生分离麻醉。然而在低剂量使用时，氯胺酮能使中枢疼痛通路脱敏，并且能调节阿片受体。有研究显示在术前使用低剂量氯胺酮能减少术中阿片类药物的使用量达50%。

围术期镇痛方案包括术中氯胺酮泵注、术后持续泵注、低剂量静脉使用及病人自控镇痛（PCA）。这些方案都在一篇2006年的Cochrane系统评价中有详细的描述。这篇综述证明了围术期氯胺酮镇痛的有效性，但并没有说明最佳的使用剂量及给药途径。在一篇随机对照试验中，腹部大手术术后入ICU治疗的患者给予静脉初始剂量0.1mg/kg氯胺酮，随后在头24小时内予2ug/kg/min持续泵注，第二个24小时内给予1ug/kg/min泵注。结果显示在这组病人中术后吗啡的使用量有明显减少。

在急诊科及院前急救环境中，有报告显示可以应用低剂量氯胺酮方案进行疼痛管理。经典的推荐剂量为0.1-0.2mg/kg静脉应用。在一项研究中，0.1mg/kg氯胺酮联合阿片类药物应用于各种不同临床场景，包括腹痛、皮肤裂伤、骨折及脱位的病人，能提供超过120分钟的镇痛作用，同时减少阿片类药物的用量。尽管氯胺酮组观察到一些副作用，但都是轻微的、可忍受的。

氯胺酮可以使中枢痛觉通路脱敏，因此有一些论证表明氯胺酮能用于长期使用阿片类药物病人的手术麻醉。一系列研究均表明在这类人群中，术中静脉应用氯胺酮能减少术后48小时阿片类药物的用量及改善术后6周的疼痛评分。现在也有人认为术中使用氯胺酮能预防术后慢性疼痛的发生。最近一篇meta文章分析比对了术中使用低剂量氯胺酮与安慰剂的数据，并对患者进行了术后3、6及12月的随访。结果表明尽管在术后12月时疼痛无显著差异，术后3月及6月随访时术后疼痛有所缓解。尽管初始研究很有希望，但仍需要更大样本量，更加严谨的设计来研究氯胺酮在慢性术后疼痛中的潜在作用。

气道反应性疾病

氯胺酮有支气管扩张作用，适用于急性支气管痉挛患者。目前专家认为氯胺酮对气道的作用是通过调节炎症反应级联实现的。一篇最新的综述阐明，氯胺酮可能有效作用于传统治疗无效的哮喘患者。作者提出接受了氯胺酮治疗的患者临床改善较为明显，氧气需求降低，同时在一些病例中避免了侵入性机械通气。机械通气的患者发生严重支气管痉挛时，使用氯胺酮能改善气体交换，降低气道压，改善分钟通气量并且通常能成功停机拔管。在这篇244名患者的综述中，没有报道氯胺酮相关的主要不良反应。这篇综述纳入了个案报道、病例系列、观察性研究及随机对照试验。在这些试验中负荷量差异非常大，从0.1到2.0mg/kg不等，根据患者初始反应的不同，维持量也从0.15到2.5mg/kg/h不等。由于样本量较小且负荷量维持差异巨大，因此需在此领域作更深入的研究。

重症监护中的应用

氯胺酮在重症医学中应用广泛，包括镇静、镇痛及持续性支气管痉挛的治疗。氯胺酮联合丙泊酚对重症监护患者在短期镇静过程中是非常有效的。值得注意的是在重症患者中氯胺酮的直接负性肌力作用可能会占主导地位，与氯胺酮常见的心血管反应不符。有报告显示在重症病人中使用氯胺酮后发生血压降低和/或心输出量降低，然而在一项大样本多中心研究中发现，在重症感染性休克患者中使用氯胺酮并没有发生不良反应。甚至有学者认为在严重脓毒血症的病人中相比其他药物，氯胺酮可能有潜在的优势。（详见病例学习2）。有证据表明氯胺酮能产生保护性的抗炎作用，减少脓毒血症引起的低血压及代谢性酸中毒等系统性影响。

一开始时专家认为氯胺酮不能用于颅脑外伤或颅内压增高的病人。然而现在有研究发现氯胺酮的镇静作用对这些患者是有益的。氯胺酮的应用在重症颅脑外伤患者刺激性操作过程中可能和脑灌注压的维持有关。氯胺酮在创伤性颅脑损伤患者中的应用现在仍有争议，但最新的证据（牛津分级2b，等级C）表明氯胺酮在镇静及机械通气的患者中并不会增加颅内压，反而有可能降低颅内压。在能广泛推荐氯胺酮在此领域的使用之前需要更深入的研究。

病例学习 2: 脓毒血症

67岁老年男性，咳嗽咳痰伴发热，神志不清2天。血流动力学不稳定，低血压、心动过速。诊断为继发于严重社区获得性肺炎的败血症。初始治疗包括静脉补液

及抗生素治疗。经过治疗后，患者的临床症状仍持续恶化，继而出现严重缺氧、难治性低血压及代谢性酸中毒。之后患者转入重症监护室进行机械通气及心血管支持治疗。

考虑目前可用的诱导药物及相应的优点和风险。

在这个病例中，最后选择的药物为氯胺酮 1.5mg/kg。这是因为相比其他药物，氯胺酮具有心血管稳定的特点。同时也有一些证据表明氯胺酮有抗炎特性。

注意事项及局限

氯胺酮的安全性非常可靠。在一些病案分析中发现小儿手术中因无心之失使用了5到100倍推荐剂量的氯胺酮后不可避免的出现了氯胺酮药物过量。其他一些病案分析中也有使用常规剂量氯胺酮联合其他药物时出现严重的呼吸抑制，然而大部分的报道都是大剂量静脉负荷剂量使用后出现的短暂性呼吸暂停发作。

在英国国家药典中列出的静脉使用氯胺酮的绝对禁忌症包括高血压，子痫前期或子痫，严重心脏疾病，卒中，颅内压升高及哮喘。氯胺酮同样不推荐使用于小于3个月的小儿患者。请参考前文提到的在颅内压升高和/或创伤性颅脑损伤患者中氯胺酮应用的更多内容。

发展中国家

氯胺酮因其功能多样，易获取及副作用小在世界范围内被广泛应用。但现在也存在一些讨论，认为是否存在药物使用不当及是否需要全球范围内更严密的监控。2015年WTO表示。由于一些国家对氯胺酮的依赖性较强，全球范围的氯胺酮管制将导致一些必要手术和急诊手术无法在当地实施，这些没有能力负担相应替代品的国家，可能会因此出现公共卫生危机

在低-中收入水平国家中，氯胺酮的运用范围最为广泛。

最近报道在12个低-中收入国家中，只有53%的机构有质量可靠，功能正常的麻醉机，只有52%的机构有持续血氧饱和度监测。平均21%-45%缺乏基本的气道控制工具。在这项调查中只有58%的机构有吸入麻醉药物，但70%-90%的机构都有氯胺酮。

一项关于氯胺酮在低-中收入国家使用剂量的研究发现在12000例常规或急诊手术的氯胺酮使用过程中，严重并发症（死亡、心跳骤停、喉痉挛及反流误吸）发生率仅为0.15%。这一研究是在执业医生水平及监护水平参差不齐的环境中完成的，这也意味着在不同条件的情况下氯胺酮的安全界限非常高。

更多的氯胺酮应用的例子，包括在低-中收入国家的使用可参考Craven及Alkhafaji撰写的ATOW 27.

总结

氯胺酮是一种多功能的药物，其独特性使它能在全世界范围内应用于不同的临床场景。在高剂量时能作为血流动力学非常稳定的全麻诱导药物，低剂量时是非常可靠的镇静及镇痛药物。其使用在院前急救及急诊科有非常重要的作用。在常规麻醉中作为协同药物使用能减少术后阿片类药物的使用量。在重症监护室中使用可作为镇静药物及难治性哮喘的治疗药物。然而在创伤及颅脑外伤病人中的应用需要更深入的研究。在发展中国家，氯胺酮非常有价值，在资源匮乏地区使得一些侵入性操作及手术治疗称为可能。

医生及大众目前仍对氯胺酮的使用存在一些偏见。同时由于可能出现的神经精神副作用氯胺酮往往被忽略。S-(b)-氯胺酮的普及可能增加其临床应用。

四川大学华西医院

翻译 审校 李茜

参考文献

1. KurdiMS, TheerthKA, DevaRS. Ketamine: current applications in anesthesia, pain and critical care. *Anesth Essays Res.* 2014;8(3):283-290.
2. OriC, FreoU, MericoA, et al. Effects of ketamine enantiomers on anesthesia on local glucose utilization in the rat. *Anesthesiology.* 1999;91(3A):A772.
3. Kawasaki T, Ogata M, Kawasaki C, et al. Ketamine suppresses pro-inflammatory cytokine production in human whole blood in vitro. *Anesth Analg.* 1999;89(3):665-669.
4. Marland S, Ellerton J. Ketamine: use in anesthesia. Review. *CNS Neurosci Ther.* 2013;19(6):381-389.
5. LuftAN, MendesFF. LowS(b) ketamine doses: a review. *Rev. Bras. Anestesiol.* 2005;55(4):460-469.
6. Best W, Bodenschatz C, Beran D. *World Health Organisation Critical Review of Ketamine.* 36th WHO Expert Committee on Drug Dependence report, 6.2. Geneva, Switzerland: World Health Organisation. 2014.
7. Dolansky G, Shah A, Mosdosy G, Rieder M. What is the evidence for the safety and efficacy of using ketamine in children? *Paediatr Child Health.* 2008;13(4):307-308.
8. PaiA, HeiningM. Ketamine. *Cont Educ Anesth Crit Care Pain: CEACCP* 2007;7(2):59-63.
9. Heinz P, Geelhoed GC, Wee C, Pascoe EM. Is atropine needed with ketamine sedation? A prospective, randomised, double blind study. *Emerg Med J: EMJ.* 2006;23(3):206-209.
10. Green SM, Roback MG, Kennedy RM et al. Clinical practice guideline for emergency department ketamine dissociative sedation: 2011 update. *Ann Emerg Med.* 2011;57(5):449-461.
11. AndolfattoG, Abu-LabanRB, ZedPJ, et al. Ketamine propofol combination (ketofol) versus propofol alone for emergency department procedural sedation and analgesia: a randomized double-blind trial. *Ann Emerg Med.* 2012;59(6):504-512.
12. Mosier JM, Joshi R, Hypes C, Pacheco G, Valenzuela T, Sakles JC. The physiologically difficult airway. *West J Emerg Med.* 2015;16(7):1109-1117.
13. SleightJ, HarveyM, VossL, DennyB. Ketamine—more mechanisms of action than just NMDA blockade. *Trends Anaesth Crit Care.* 2014;4(2):76-81.
14. Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso EA. Perioperative ketamine for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;Jan25(1):CD004603.
15. Guillou N, Tanguy M, Seguin P, et al. The effects of small-dose ketamine on morphine consumption in surgical intensive care unit patients after major abdominal surgery. *Anesth Analg.* 2003;97(3):843-847.
16. BowersKJ, McAllisterKB, RayM, HeitzC. Ketamine as an adjunct to opioids for acute pain in the emergency department: a randomized controlled trial. *Acad Emerg Med.* 2017;24(6):676-685.
17. Gorlin AW, Rosenfeld DM, Ramakrishna H. Intravenous sub-anesthetic ketamine for perioperative analgesia. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2016;32(2):160-167.
18. 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(10):1199-213.
19. GoyalS, AgrawalA. Ketamine in status asthmaticus: a review. *Ind J Crit Care Med.* 2013;17(3):154-161.
20. Hamimy W, Abdelaal A. The application of a new regimen for short term sedation in ICU (ketofol)—case series. *Egypt J Anaesth.* 2012;28(3):179-182.
21. JabreP, CombesX, LapostolleF, et al. Etomidate versus ketamine for rapid sequence intubation in acutely ill patients: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;374(9686):293-300.
22. Yoon SH. Concerns of the anesthesiologist: anesthetic induction in severe sepsis or septic shock patients. *Korean J Anesthesiol.* 2012;63(1):3-10.
23. Bar JG, Guilburd Y, Guilburd J. Ketamine effectively prevents intracranial pressure elevation during endotracheal suctioning and other distressing interventions in patients with severe traumatic brain injury. *Crit Care Med.* 2009;37(12):A402.
24. Zeiler FA, Teitelbaum J, West M, et al. The ketamine effect on ICP in traumatic brain injury. *Neurocrit Care.* 2014;21(1):163-173.
25. Joint Formulary Committee. British National Formulary. <http://www.medicinescomplete.com>. Accessed October 26, 2017.
26. DongTT, Mellin-OlsenJ, GelbAW. Ketamine: a growing global health-care need. *Br J Anaesth.* 2015;115(4):491-493.
27. Green SM, Clem, KJ, Rothrock SG. Ketamine safety profile in the developing world. *Acad Emerg Med.* 1996;3(6):598-604.
28. CravenR, AlkhafajiR. Ketamine in Anaesthetic Practice, ATOTW 27. *World Anaesthesia Tutorial of the week.* 2006.
29. Poonai N, Canton K, Ali S, et al. Intranasal ketamine for procedural sedation and analgesia in children: A systematic review. Ma Z-L, ed. *PLoS ONE.* 2017;12(3)



This work by WFSA is licensed under a Creative Commons Attribution- NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License. To view this license, visit <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>