บทฟื้นฟูวิชาการ • Review Article

การทบทวนหลักฐานเชิงประจักษ์ของการใช้ยาเคตามีนสำหรับวิสัญญีแพทย์

พิรญาณ์ อัครวิเนค, อรลักษณ์ รอดอนันต์
ฝ่ายวิสัญญีวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย และภาควิชาวิสัญญีวิทยา คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพฯ ประเทศไทย

Update in the Use of Ketamine for Anesthetists: An Evidence-Based Review

Piraya Akaravinek, Oraluxna Rodanant
Department of Anesthesiology, King Chulalongkorn Memorial Hospital, Thai Red Cross Society and Faculty of Medicine, Chulalongkorn University Bangkok Thailand

ยาเคตามีน (Ketamine) เป็นยาที่ใช้สำหรับระงับความรู้สึกที่นำมาใช้ทางคลินิกอย่างยาวนาน ด้วยคุณสมบัติที่ออกฤทธิ์ที่ตัวจับหลากหลายตำแหน่งทำให้มีคุณสมบัติที่ต่างจากยาระงับความรู้สึกตัวอื่นตรงที่มีฤทธิ์แก้ปวด ไม่กดระบบหัวใจหลอดเลือดและระบบหายใจ แต่มีผลข้างเคียงที่เด่นชัด คือ ทำให้เกิดอาการประสาทหลอนได้ ปัจจุบันมีการใช้ยาเคตามีนอย่างแพร่หลาย สำหรับเวชปฏิบัติทางวิสัญญีวิทยามีการใช้ยาตัวนี้ก่อนการระงับความรู้สึกเพื่อคลายความกังวลในผู้ป่วยเด็ก มีการศึกษาที่แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพที่ดีเหนือกว่าการไม่ได้รับยาหรือเปรียบเทียบกับยาตัวอื่น อีกทั้งสามารถใช้ยาเคตามีนในผู้ป่วยนอกที่มาเข้ารับการผ่าตัดโดยไม่ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่อันตราย สำหรับผู้ป่วยอุบัติเหตุการใช้ยาเคตามีนเพื่อนำสลบในปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานที่แสดงถึงผลลัพธ์ที่เหนือกว่ายานำสลบชนิดอื่นในแง่ของอัตราการเสียชีวิตและระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาล ยาเคตามีนยังมีคุณสมบัติในการป้องกันการเกิดภาวะหนาวสั่นในผู้ป่วยหลังผ่าตัด อีกทั้งเป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการช่วยเสริมฤทธิ์สำหรับระงับปวดทั้งระยะเฉียบพลันและเรื้อรัง รวมทั้งเป็นทางเลือกในการควบคุมภาวะชักอย่างต่อเนื่องในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อแนวทางการรักษาหลัก

คำสำคัญ: การให้ยาก่อนการระงับความรู้สึก, ภาวะหนาวสั่น, ยาเคตามีน, ยาระงับความรู้สึก, ยาระงับปวด

Ketamine has been mainly used as an anesthetic. It contains a unique property that it stimulates several receptors combining with the analgesic property, which is distinct to other anesthetics, and it does not suppress the cardiovascular system. However, it is limited in that it consists of a psychological side effect. Ketamine has been widely used for anxiolytic premedication in children. It has been reported that ketamine provides superior efficacy comparing to other anesthetics or placebo. Moreover, ketamine can be used in the outpatient setting without significant adverse outcomes. In trauma, there is a lack of evidence showing the superiority of ketamine to other drugs in terms of mortality or hospital stay. Ketamine has been shown to decrease postoperative shivering. It is potent analgesia in both acute and chronic phases. It can also be used as an alternative drug to control seizure when the standard medication is not effective.

Keywords: Analgesics, Anesthetics, Ketamine, Premedication, Shivering

วิสัญญีสาร 2564; 47(4): 355-62. • Thai J Anesthesiol 2021; 47(4): 355-62.

Correspondence to: Piraya Akaravinek, M.D., E-mail: Pearlpiraya@gmail.com
Received 11 Dec 2020, Revised 27 Dec 2020, Accepted 30 Dec 2020

ยาเคตามีน (ketamine) เป็นยาในกลุ่ม phencyclidines มีการนำมาใช้ทางคลินิกตั้งแต่ปี ค.ศ. 1970 ketamine มีคุณสมบัติต่างจากยาระงับความรู้สึกตัวอื่นที่มีฤทธิ์แก้ปวด ไม่กดระบบหัวใจหลอดเลือดและระบบหายใจ แต่มีผลข้างเคียงที่เด่นชัด คือ ทำให้เกิดอาการประสาทหลอนได้โดย ข้อบ่งชี้ในการใช้ ketamine ตาม food and drug administration คือ การใช้เป็นยาระงับความรู้สึกชนิดเดียวสำหรับหัตถการทางศัลยกรรมที่ไม่ต้องการการหย่อนกล้ามเนื้อ แต่อย่างไรก็ตามมีการใช้ ketamine นอกข้อบ่งใช้ (off label use) สำหรับการรักษา ภาวะซึมเศร้าและการระงับปวดอย่างแพร่หลาย[1]

ปัจจุบันมีการศึกษาประสิทธิภาพการนำ ketamine มาใช้ในทางคลินิกเพื่อจุดประสงค์ที่แตกต่างกับในอดีตมากขึ้น ทั้งการนำมาใช้เพื่อคลายความกังวลในผู้ป่วยเด็กก่อนการผ่าตัด[2-3] การนำมาใช้เพื่อเป็นยาระงับความรู้สึกในผู้ป่วยนอก[4-6] และผู้ป่วยที่ได้รับบาดเจ็บ[7, 8] การใช้เพื่อป้องกันภาวะหนาวสั่นหลังผ่าตัด[9, 10] การใช้เพื่อระงับปวดทั้งชนิดเฉียบพลันและเรื้อรัง[11, 12] อีกทั้งยังสามารถนำมาเป็นทางเลือกสำหรับควบคุมภาวะชักต่อเนื่องในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาหลัก[13]

บทความนี้มีจุดประสงค์เพื่อทบทวนกลไกการออกฤทธิ์ของ ketamine รูปแบบการบริหารยา และนำเสนอบทบาทการใช้ ketamine ในปัจจุบัน

กลไกการออกฤทธิ์และฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

Ketamine ออกฤทธิ์ยับยั้งการส่งกระแสประสาทจาก receptor หลายชนิดทั้งระดับสมองและระดับไขสันหลัง[14] แต่การยับยั้ง receptor ที่สำคัญที่ทำให้หมดความรู้สึก คือ NMDA receptor โดย ketamine จะทำให้เกิดภาวะ dissociative anesthesia คือผู้ป่วยที่ได้รับ ketamine จะไม่รู้สึกตัวแต่ยังสามารถลืมตา ขยับแขนขาได้ซึ่งเกิดจากการยับยั้งสารสื่อประสาท glutamate ไม่ให้ออกฤทธิ์ที่ gabanergic system ส่งผลลด excitatory activity ของ thalamoneocortical projection[15] อีกทั้งการยับยั้ง NMDA receptor ในระดับไขสันหลังส่งผลลดการเกิด central sensitization ร่วมกับ ketamine จะยับยั้งการนำสารสื่อประสาท serotonin และ norepinephrine กลับมาใช้ใหม่ใน descending inhibitory pathway ส่งผลให้อาการปวดลดลง[16, 17]

เภสัชจลนศาสตร์

เมื่อให้ ketamine ขนาดนำสลบทางหลอดเลือดดำ ผู้ป่วยจะหมดความรู้สึกใน 30 วินาทีเนื่องจาก ketamine ละลายในไขมันได้ดีและแพร่ผ่าน blood brain barrier ได้ดี ผู้ป่วยจะฟื้นตัวจากการกระจายยาออกจากหลอดเลือดใน 10-15 นาที แต่จะสามารถจำและตอบคำถามเกี่ยวกับ บุคคล สถานที่และเวลาได้ในเวลา 15-30 นาที ketamine ถูกกำจัดออกจากร่างกายอย่างรวดเร็วในเวลา 2-3 ชั่วโมง[18] สามารถให้ ketamine ได้โดยการรับประทาน ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ nasal spray epidural intrathecal โดยการให้ทางการรับประทานจะถูกทำลายที่ตับทำให้มี bioavailability ร้อยละ 20-30[19] ในขณะที่การให้ยาทางโพรงจมูกจะมี bioavailability อยู่ที่ 45-50%[20] ketamine ถูกทำลายที่ตับโดยอาศัยเอนไซม์ microsomal cytochrome p450[21, 22] ได้ norketamine ซึ่งมีความแรงของการออกฤทธิ์ร้อยละ 20-30 ของ ketamine norketamine จะถูกเปลี่ยนเป็น hydroxynorketamine แล้ว conjugate กับ glucuronide แล้วขับออกทางปัสสาวะ[18]

ขนาดยาและข้อควรระวัง

ขนาดยา ketamine ที่ใช้จะขึ้นกับน้ำหนักตัว ช่องทางการบริหารยา และอยู่กับจุดประสงค์ของการใช้ยา โดยขนาดยาที่ใช้เพื่อนำสลบทางหลอดเลือดดำ 0.5-2 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม แต่หากจะนำสลบโดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อจะต้องใช้ขนาด 4-8 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม[23-25] เป็นต้น สำหรับขนาดยาเพื่อการระงับปวดมีความหลากหลายตามช่องทางการบริหารยาและจุดประสงค์การใช้ยาเช่นเดียวกันยกตัวอย่าง หากต้องการใช้ ketamine ทางหลอดเลือดดำ ในการป้องกันการเจ็บปวดโดยให้ก่อนการผ่าตัดขนาดยาที่ใช้คือ 0.15-0.2 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม[8, 26-27]แต่หากจะใช้ ketamine ในการลดอาการปวดหลังผ่าตัดจะต้องหยดอย่างต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำ โดยใช้ขนาด 0.1 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อ 1 ชั่วโมง[28]

ข้อควรระวังในการใช้ ketamine เนื่องจากยาชนิดนี้ส่งผลให้เกิดการกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติก[29] ทำให้เกิดภาวะหัวใจเต้นเร็ว ความดันโลหิตสูงได้ จึงจะต้องใช้อย่างระมัดระวังในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจรวมถึงผู้ป่วยที่มีภาวะ hyperthyroidism หลีกเลี่ยงการใช้ยาชนิดนี้ในผู้ป่วยที่มีประวัติ การบาดเจ็บบริเวณดวงตาหรือโรคต้อกระจก เนื่องจาก ketamine สามารถเพิ่มความดันภายในลูกตาได้[30,31] รวมถึงหลีกเลี่ยงการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีการอุดกั้นของช่องน้ำไขสันหลังเนื่องจาก ketamine สามารถเพิ่มความดันในกะโหลกศีรษะได้[32]

สำหรับอาการไม่พึงประสงค์อย่างอื่นๆ เช่น ทำให้น้ำลายเพิ่มขึ้น (hypersalivation) จนอาจกระตุ้นให้เกิด laryngospasm, ภาวะ emergence reaction ซึ่งทำให้ผู้ป่วย

มีอาการฝันร้ายไม่สุขสบาย สามารถลดอุบัติการณ์การเกิดภาวะนี้ได้ด้วยการให้ยาในกลุ่ม benzodiazepine[33, 34]

การลดอาการกังวลโดยใช้ ketamine ก่อนการผ่าตัด

การลดอาการกังวล (anxiolysis) ก่อนการผ่าตัดเป็นอีกหนึ่งสิ่งที่ท้าทายสำหรับวิสัญญีแพทย์และศัลยแพทย์ เนื่องจากการผ่าตัดครั้งหนึ่งอาจส่งผลต่อสภาวะจิตใจของผู้ป่วยโดยเฉพาะผู้ป่วยเด็ก[35] ketamine มีจุดเด่นที่จะนำมาใช้เพื่อลดอาการกังวลได้เนื่องจากมีฤทธิ์ทำให้ผู้ป่วยสงบ (sedation) อีกทั้งยังมีฤทธิ์ในการระงับปวด (analgesia) และยังสามารถบริหารยาผ่านทางโพรงจมูกได้ (intranasal route) ซึ่งออกฤทธิ์ได้อย่างรวดเร็ว แต่อย่างไรก็ตามไม่สามาถใช้ ketamine เป็นยาชนิดเดียวในการลดอาการกังวลได้เนื่องจากผลข้างเคียงของตัวยาที่ให้มีน้ำลายมาก (hypersalivation) คลื่นไส้อาเจียนและผลต่อจิตประสาท

จากการศึกษาของ Abdel-Ghaffar HS และคณะ[2] ได้ศึกษาเปรียบเทียบถึงประสิทธิภาพของ ketamine, dexmedetomidine และ midazolam รูปแบบพ่นเข้าโพรงจมูก (intranasal nebulize) ในการลดอาการกังวลของผู้ป่วยเด็กอายุ 3-7 ปีที่มาเข้ารับการทำ bone marrow biopsy โดยได้แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 ได้รับ ketamine 2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม กลุ่มที่ 2 ได้รับ dexmedetomidine 2 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัมและกลุ่มที่ 3 ได้รับ midazolam 0.2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม โดยวิสัญญีแพทย์จะเป็นผู้ให้ยาก่อนเข้าห้องผ่าตัดเป็นเวลา 30 นาที การศึกษานี้เปรียบเทียบระดับความสงบ (sedation level) ระดับความร่วมมือของผู้ป่วยในการครอบหน้ากาก (mask acceptant score) จากผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับ midazolam มีระดับความสงบที่มากกว่าโดยมีค่า median sedation level 3.5 ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับ dexmedetomidine และ ketamine มี median sedation level อยู่ที่ 2.0 (P=0.000) และพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ dexmedetomidine มีระดับความร่วมมือของผู้ป่วยในการครอบหน้ากากในระดับดีเยี่ยมมากกว่า (16 คน) ผู้ป่วยอีก 2 กลุ่มอย่างมีในนัยสำคัญ (8, 6 คน ในกลุ่ม midazolam และ ketamine ตามลำดับ) สำหรับผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับ ketamine มีรายงานการเกิดอุบัติการณ์ของภาวะ emergence agitation มากกว่าผู้ป่วยอีก 2 กลุ่ม (40%, 20% และ 6.7% ketamine, midazolam, dexmedetomidine ตามลำดับ)

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาของ Oriby ME[3] ในการใช้ ketamine ในรูปแบบรับประทานร่วมกับ dexmedetomidine ในรูปแบบพ่นเข้าโพรงจมูก (intranasal route) เปรียบเทียบประสิทธิภาพกับ midazolam ในรูปแบบพ่นเข้าโพรงจมูก ในการลดอาการกังวลของผู้ป่วยเด็ก อายุระหว่าง 2-6 ปี ที่มาเข้ารับการทำ dental rehabilitation ภายใต้การระงับความรู้สึกแบบทั้งตัว โดยผู้ป่วยในกลุ่มที่ 1 จะได้รับ ketamine ในรูปแบบรับประทาน 3 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ร่วมกับ dexmedetomidine พ่นทางโพรงจมูกในปริมาณ 2 ไมโครกรัมต่อ กิโลกรัม และสำหรับผู้ป่วยในกลุ่มที่ 2 จะได้รับ midazolam พ่นเข้าทางโพรงจมูกในปริมาณ 0.2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมโดยวิสัญญีแพทย์จะเป็นผู้ให้ยาก่อนเข้าห้องผ่าตัดเป็นเวลา 30 นาที

ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับ ketamine ร่วมกับ dexmedetomidine มีคะแนนความสงบ ที่ 20 (mean score 2)และ 30 (mean score 1) นาทีหลังได้รับยาที่ต่ำกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ midazolam (mean score 3, 2 ที่ 20 และ 30 นาที ตามลำดับ) (P<0.05) ซึ่งบ่งบอกถึงระดับความสงบ (sedation level) ที่มากกว่า แต่สำหรับผลการศึกษาในการเปรียบเทียบ emotional state score ที่ระยะเวลา 30 นาที หลังจากได้รับยา ซึ่งบ่งบอกถึง ภาวะความกังวลในการแยกจากผู้ปกครอง (parental separation anxiety) ไม่มีความแตกต่างกัน (mean score 1.5 และ 1 ในกลุ่มที่ได้รับ ketamine ร่วมกับ dexmedetomidine และ midazolam ตามลำดับ)

การใช้ ketamine ในผู้ป่วยนอก (outpatient case)

จากการศึกษาของ Sruthi S[4] ศึกษาเปรียบเทียบระยะเวลาเพื่อให้ได้ระดับความรู้สึกตัวที่ต้องการหลังจากที่ได้ยา ketofol ซึ่งเป็นยาผสมระหว่าง ketamine และ propofol ในอัตราส่วน 1:3 (ketamine 3.2 มิลลิกรัม และ propofol 9.5 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร) กับ dexmedetomidine โดยใช้ Ramsay sedation scale (RSS) เป็นเครื่องมือในการเปรียบเทียบ โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 จะได้รับ ketofol ในปริมาณ 0.1 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง จนมี RSS เท่ากับ 3 จากนั้นจะหยดยาต่อเนื่องเข้าทางหลอดเลือดดำในปริมาณ 0.05 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง ในขณะที่กลุ่มที่ 2 จะได้รับ dexmedetomidine ในขนาดที่เท่ากัน ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับ ketofol ใช้เวลาเพื่อให้ได้ RSS เท่ากับ 3 (260 วินาที) น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ dexmedetomidine (460 วินาที) (P<0.05)

จากการศึกษาของ Goswami D และคณะ[5] ในการเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ ketamine ขนาดต่ำกับการให้ยา pentazocine ร่วมกับ promethazine ในการ sedation ผู้ป่วยหญิงอายุ 18-40 ปี ที่มาเข้ารับการส่องกล้องมดลูก

(hysteroscope) โดยผู้ป่วยทั้งหมดเป็นผู้ป่วยนอก ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับ ยา midazolam ขนาด 50 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัมเป็น premedication และได้รับการทำ paracervical nerve block ด้วย 1% lidocaine ขนาด 10-15 มิลลิลิตร ผู้ป่วยจะถูกแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 จะได้รับ ketamine ทางหลอดเลือดดำในขนาด 0.75 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม เพื่อนำสลบจากนั้นจะหยดยาอย่างต่อเนื่องเข้าทางหลอดเลือดดำในขนาด 0.1 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัมต่อนาที กลุ่มที่ 2 จะได้รับยา pentazacine ขนาด 15 มิลลิกรัม ร่วมกับ promethazine ขนาด 12.5 มิลลิกรัม ในการนำสลบ หลังจากนั้นจะหยด normal saline อย่างต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำ ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ ketamine มีระดับความสงบ (sedation level) ที่มากกว่าผู้ป่วยอีกกลุ่มตลอดการทำหัตถการ โดยผลการศึกษารายงานโดยใช้ Ramsay sedation score (P<0.001) อีกทั้งจำนวนผู้ป่วยที่ร้องขอยาแก้ปวดเพิ่มเติมในช่วงการทำหัตถการจนถึง 2 ชั่วโมงหลังผ่าตัดในกลุ่มที่ได้รับ ketamine มีปริมาณน้อยกว่าอีกด้วย (5.6%, 47% ในกลุ่ม ketamine และ pentazacine + promethazine ตามลำดับ) (P<0.01) สำหรับผลข้างเคียงของการได้รับยาจำนวนผู้ป่วยที่เกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนหลังผ่าตัด (postoperative nausea and vomiting) ไม่แตกต่างกัน (P=0.24) แต่พบผู้ป่วยที่มีภาวะสับสน (delirium) มากกว่าในกลุ่มที่ได้รับ ketamine (75%, 0% ในกลุ่ม ketamine และ pentazacine + promethazine ตามลำดับ) (P<0.001) โดยภาวะสับสนที่เกิดขึ้นความรุนแรงอยู่ในรับต่ำ ผู้ป่วยทุกรายที่เกิดภาวะนี้สามารถกลับบ้านได้ โดยไม่ต้องได้รับยาเพิ่มเติม

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาของ Schmitz A และคณะ[6] ซึ่งศึกษาเปรียบเทียบการให้ยา ketamine ขนาด 1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ร่วมกับ propofol 0.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม จากนั้นหยด propofol ทางหลอดเลือดดำต่อเนื่องในขนาด 5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง กับการให้ยา propofol ขนาด 1 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม จากนั้นหยดทางหลอดเลือดดำต่อเนื่องในขนาด 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง เพียงชนิดเดียวในการ sedation ผู้ป่วยเด็กอายุระหว่าง 3 เดือนถึง 10 ปีที่มาเข้ารับการตรวจด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (magnetic resonance imaging) พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับ ketamine ร่วมกับ propofol ใช้เวลาในการฟื้นตัวหลังจากหยุดให้ยาจนมี Aldrete score ที่เท่ากับ 10 (38 นาที) น้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ propofol เพียงอย่างเดียว (54 นาที) (P<0.001)

การใช้ ketamine ในผู้ป่วยบาดเจ็บ (trauma case)

จากคุณสมบัติของ ketamine ที่สามารถกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติก กระตุ้นการทำงานของระบบหัวใจและหลอดเลือด[29] จึงเป็นที่นิยมนำมาใช้เป็นยานำสลบในผู้ป่วยบาดเจ็บที่มีสัญญาณชีพไม่คงที่

อย่างไรก็ตามจากการศึกษาของ Upchurch และคณะ[7] เก็บรวบรวมข้อมูลการใช้ ketamine และ etomidate เป็นยานำสลบในผู้ป่วยที่ได้รับบาดเจ็บ โดยข้อมูลได้มาจากจำนวนผู้ป่วยทั้งสิ้น 968 คน ระยะเวลาการเก็บข้อมูล 4 ปี พบว่าอัตราการเสียชีวิตภายในโรงพยาบาลของผู้ป่วยภายใน 30 วันไม่มีความแตกต่างกัน (adjusted odd ratio = 1.41) โดยผลการศึกษานี้เป็นไปในทางเดียวกันกับการศึกษาแบบ systematic review[8] พบว่า ketamine และยานำสลบที่นำมาเปรียบเทียบคือ etomidate และ thiopental ไม่มีความแตกต่างกันของอัตราเสียชีวิตภายใน 30 วัน อัตราเสียชีวิตในโรงพยาบาล จำนวนครั้งของการให้ส่วนประกอบของเลือดและระยะเวลาในการอยู่โรงพยาบาล

การใช้ ketamine เพื่อป้องกันการเกิดภาวะหนาวสั่นหลังผ่าตัด (postoperative shivering)

การเกิดภาวะหนาวสั่นหลังผ่าตัด (postoperative shivering) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นได้ถึง 40% ในห้องพักฟื้นหลังผ่าตัดโดยจะเพิ่มการใช้ออกซิเจนในร่างกายมากถึง 100%[36] สำหรับสาเหตุของการเกิดภาวะนี้ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดแต่น่าจะมีความเกี่ยวข้องกับกระบวนการรักษาอุณหภูมิกาย (thermoregulation) โดย NMDA receptor มีบทบาทในการควบคุมสารสื่อประสาท serotonin และ norepinephrine ซึ่งมีหน้าที่ควบคุมกระบวนการรักษาอุณภูมิกายดังนั้นจึงมีการนำ ketamine ที่มีกลไกการออกฤทธิ์ในการยับยั้ง NMDA receptor มาใช้เพื่อป้องกันภาวะนี้

จากการศึกษาของ Lakhe G และคณะ[9] เปรียบเทียบการให้ยา ketamine 0.25 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม, ondansetron 4 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม, tramadol 0.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม โดยให้ยาทางไขสันหลังเพื่อป้องกันภาวะ postoperative shivering ในผู้ป่วยที่มารับการผ่าตัดทางนรีเวชและผ่าตัดกระดูกและข้อโดยเปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิด shivering และผลข้างเคียงของการได้รับยาในการศึกษานี้คือ ภาวะคลื่นไส้อาเจียน ความดันต่ำและการเกิด emergence reaction ผลการศึกษาพบอุบัติการณ์การเกิด shivering ในกลุ่ม placebo มากที่สุด (56.7%) รองลงมาคือกลุ่มที่ได้รับ ondansetron (16.7%) และกลุ่มที่ได้รับ ketamine กับ tramadol มีอุบัติการณ์ที่เท่ากัน (10%) และเมื่อเปรียบเทียบ

อัตราส่วน odd ของกลุ่มที่ได้รับ placebo และ ketamine จะได้เท่ากับ 11.76 และไม่พบอาการข้างเคียงที่กล่าวไปข้างต้นในผู้ป่วยทุกราย

จากการศึกษาของ Xue X และคณะ[10] เปรียบเทียบประสิทธิภาพของ ketamine 0.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมกับ placebo ในการป้องกันอาการหนาวสั่นในผู้ป่วยตั้งครรภ์ที่มาผ่าตัดคลอดโดยจะให้ยาผ่านทางช่องเหนือไขสันหลัง (epidural route) ผลการศึกษาพบว่า 30 นาทีหลังได้รับยาผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับ ketamine มีอุบัติการณ์การเกิด shivering น้อยกว่ากลุ่ม placebo อย่างมีนัยสำคัญ (P<0.05) รวมถึงความรุนแรงของ shivering ยังน้อยกว่าอีกด้วย (P<0.05)

แนวทางปฏิบัติการใช้ ketamine ทางหลอดเลือดดำสำหรับการจัดการความปวดชนิดเฉียบพลัน (consensus guidelines on the use of intravenous ketamine infusion for acute pain management)

American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine ได้มีการปรับปรุงและแนะนำแนวทางการปฏิบัติของการใช้ ketamine ทางหลอดเลือดดำเพื่อจัดการความปวดชนิดเฉียบพลันในปี ค.ศ. 2018[11] โดยได้แบ่งเป็นหัวข้อต่างๆ ดังนี้

1. ผู้ป่วยที่มีอาการปวดเฉียบพลันที่ควรพิจารณาใช้ ketamine

กลุ่มที่ 1 คือผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดที่มีแนวโน้มจะมีความรุนแรงของอาการปวดหลังผ่าตัดในระดับรุนแรง (severe pain) เช่น การผ่าตัดช่องท้องส่วนบน การผ่าตัดช่องอก หรือการผ่าตัดกระดูกและข้อโดย รายงานว่า ketamine สามารถลดการใช้ยาในกลุ่มโอปิออยด์ได้[37]

กลุ่มที่ 2 คือกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะดื้อยา (tolerance) และภาวะติดยา (dependence) ในกลุ่มโอปิออยด์ที่มาเข้ารับการผ่าตัดหรือมีการกำเริบของอาการปวดเฉียบพลันจากอาการปวดเรื้อรังเดิม[38]

กลุ่มสุดท้ายคือผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดภาวะกดการหายใจที่เกิดจากการได้รับยาโอปิออยด์ เช่นผู้ป่วยที่มีการอุดกั้นของทางเดินหายใจขณะนอนหลับ (obstructive sleep apnea)[39]

2. ขนาดยา ketamine ที่ใช้สำหรับระงับปวด (subanesthetic dose)

ความเข้มข้นของ ketamine ในกระแสเลือดที่ออกฤทธิ์ระงับปวดคือ 100-200 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร[18] โดยขนาดยาที่ใช้ทางหลอดเลือดดำคือ 0.3-0.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมในการบริหารยาแบบครั้งเดียว[40] และสำหรับขนาดยาหากบริหารยาด้วยการหยดต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำเพื่อลดปริมาณการใช้ยาในกลุ่มโอปิออยด์คือไม่เกิน 1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมงโดยจะขึ้นอยู่กับภาวะของผู้ป่วยยกตัวอย่างเช่น หากเป็นผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยาในกลุ่มโอปิออยด์มาก่อนขนาดยาที่ใช้คือ 0.05-0.4 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมงแต่หากเป็นผู้ป่วยที่มีภาวะดื้อยาโอปิออยด์จะต้องใช้ในขนาด 0.05-1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง โดยขนาดยาข้างต้นสามารถเสริมฤทธิ์ยาแก้ปวดกลุ่มโอปิออยด์ทำให้สามารถลดขนาดยาโอปิออยด์ที่ใช้ในการระงับปวดที่เกิดจากการผ่าตัดอีกด้วย[41]

3. ข้อห้ามของการใช้ ketamine ในการระงับปวดชนิดเฉียบพลัน

เนื่องจากขนาดยาที่ใช้ในการระงับปวด (subanesthetic dose) มีขนาดที่ต่ำกว่าขนาดที่ใช้ในการระงับความรู้สึกมาก ดังนั้นหลักฐานของข้อห้ามการใช้ketamineในการระงับปวดในปัจจุบันยังมีน้อยและเป็นหลักฐานอย่างอ่อน อย่างไรก็ตามควรหลีกเลี่ยงการใช้ในกลุ่มผู้ป่วยดังนี้คือ ผู้ป่วนที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือดที่ควบคุมไม่ดี หญิงตั้งครรภ์ ผู้ป่วยทางจิตที่อาการยังไม่สงบ ผู้ป่วยที่การทำงานของตับทำงานบกพร่องชนิดรุนแรง (ตับแข็ง) ผู้ป่วยที่มีความดันในกะโหลกศีรษะและในลูกตาสูง[42,43] เป็นต้น

4. ช่องทางการบริหารยา ketamine เพื่อระงับปวดชนิดเฉียบพลันนอกจากการให้ทางหลอดเลือดดำ

การบริหารยา ketamine ทางหลอดเลือดดำเพื่อใช้สำหรับระงับความรู้สึกเป็นข้อกำหนดเดียวที่องค์การอาหารและยา (Food and drug administration) รับรองแต่ในปัจจุบันมีการใช้ketamineเพื่อระงับปวดโดยบริหารยาทางหลอดเลือดดำ ทางการรับประทาน และพ่นเข้าทางโพรงจมูก ซึ่งถือเป็นการใช้แบบ off-label โดยมีหลักฐานถึงประสิทธิภาพของการลดปวดของรูปแบบการพ่นเข้าทางโพรงจมูก[44]

5. การใช้เครื่อง Patient-controlled analgesia กับ ketamine สำหรับระงับปวดชนิดเฉียบพลัน

มีหลักฐานสนับสนุนประโยชน์ของการใช้ ketamine เป็นยาแก้ปวดเสริมสำหรับการใช้เครื่อง Patient-controlled analgesia โดยมียาในกลุ่มโอปิออยด์เป็นยาหลักในการระงับปวดชนิดเฉียบพลัน แต่หลักฐานของประโยชน์การใช้ ketamine เป็นยาชนิดเดียวในการระงับปวดโดยใช้เครื่อง Patient-controlled analgesia ยังมีจำกัด[45]

ข้อแนะนำในการใช้ ketamine ทางหลอดเลือดดำสำหรับผู้ป่วย complex regional pain syndrome[12]

แนวทางปฏิบัติแนะนำยาที่ควรให้ก่อนการให้ ketamine (premedication) ขนาดยา (infusion dose) และการติดตามอาการหลังหยุดให้ยา (post-infusion monitoring) ในผู้ป่วยในกลุ่มนี้ โดยได้แบ่งแนวทางปฏิบัติออกเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มผู้ป่วยใน (inpatient) และ กลุ่มผู้ป่วยนอก (outpatient)

1. **ผู้ป่วยใน** (inpatient)

• ยาที่ควรให้ก่อนการให้ ketamine (premedication) : clonidine หรือ benzodiazepine เพื่อป้องกันการเกิดอาการประสาทหลอนจาก ketamine และยาในกลุ่ม antiemetics เพื่อป้องกันภาวะคลื่นไส้อาเจียน

• ขนาดยา (infusion dose): เริ่มให้ยาในขนาด 0.15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง โดยเพิ่มขนาดยาได้ทุก 2 ชั่วโมงแต่ไม่เกิน 40 มิลลิกรัมต่อชั่วโมง ระยะเวลาในการให้ยา 24 ชั่วโมง และให้นาน 3-5 วันโดยขนาดยาที่เหมาะสมคือสามารถลดคะแนนความปวดของผู้ป่วยได้ครึ่งหนึ่งโดยใช้ Verbal numeric rating scale เป็นเครื่องมือในการประเมิน หรือ ผู้ป่วยมีระดับความรู้สึกตัว (sedation level) เป็น moderate sedation โดยใช้ Richmond agitation-sedation scale เป็นเครื่องมือในการประเมิน

• การติดตามอาการหลังหยุดให้ยา (post-infusion monitoring) : เฝ้าระวังอาการของผู้ป่วยหลังหยุดให้ยาอย่างน้อย 6 ชั่วโมง

2. **ผู้ป่วยนอก** (outpatient)

• ยาที่ควรให้ก่อนการให้ ketamine (premedication) : clonidine หรือ benzodiazepine เพื่อป้องกันการเกิดอาการประสาทหลอนจาก ketamine และยาในกลุ่ม antiemetics เพื่อป้องกันภาวะคลื่นไส้อาเจียน

• ขนาดยา (infusion dose): เริ่มให้ยาวันแรกในขนาด 0.4-0.7 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง โดยเพิ่มขนาดยาได้ทุก 2 ชั่วโมงแต่ไม่เกิน 50 มิลลิกรัมต่อชั่วโมง สำหรับการให้ยาในครั้งถัดไปให้เพิ่มขนาดยาขึ้น 30% ของขนาดยาที่ใช้ในวันก่อนหน้า แต่ไม่เกิน 150 มิลลิกรัมต่อชั่วโมง ระยะเวลาในการให้ยา 4 ชั่วโมงในแต่ละครั้ง โดยให้ยา 5-10 ครั้ง โดยขนาดยาที่เหมาะสมคือสามารถลดคะแนนความปวดของผู้ป่วยได้ครึ่งหนึ่งโดยใช้ Verbal numeric rating scale เป็นเครื่องมือในการประเมิน หรือ ผู้ป่วยมีระดับความรู้สึกตัว เป็น moderate sedation โดยใช้ Richmond agitation-sedation scale เป็นเครื่องมือในการประเมิน

• การติดตามอาการหลังหยุดให้ยา (post-infusion monitoring) : เฝ้าระวังอาการของผู้ป่วยหลังหยุดให้ยาอย่างน้อย 1 ชั่วโมง

การใช้ ketamine ในการควบคุมภาวะ refractory status epilepticus

นิยามของ refractory status epilepticus คือภาวะชักต่อเนื่องเกินกว่า 30 นาทีที่ไม่สามารถควบคุมอาการด้วยยาหลัก(first line drug) และยารอง (second line drug)[46] ตามแนวทางการปฏิบัติในปัจจุบันจะใช้ยาในกลุ่มที่ยับยั้ง Gamma-aminobutyric acid-A (GABA-A) receptor เป็นกลุ่มแรก แต่ได้มีการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าตัวรับชนิดนี้จะมีปริมาณลดลงในสัตว์ทดลองที่มีอาการชักต่อเนื่อง อีกทั้งยังพบการเพิ่มขึ้นของการงานของ NMDA receptor บริเวณสมองส่วน hippocampus[47]

จึงได้มีการนำ ketamine ซึ่งมีกลไกการออกฤทธิ์ในการยับยั้ง NMDA receptor อีกทั้งมีฤทธิ์ในการปกป้องเซลล์ประสาท (neuroprotection) และลดกระบวนการอักเสบของเซลล์ประสาทบริเวณที่เกิดการชัก[48] มาใช้ในการควบคุมภาวะชักต่อเนื่องที่ไม่สามารถควบคุมได้หลังจากให้ยาหลักและยารอง

จากการศึกษาของ Golub D และคณะ[13] ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ systematic review รวบรวมการศึกษาการใช้ ketamine เพื่อควบคุมภาวะชักต่อเนื่องโดยได้รายงานผลการศึกษาถึงประสิทธิภาพการควบคุมภาวะชักต่อเนื่อง ขนาดยา ระยะเวลาการให้ยา และผลข้างเคียงของการให้ยาโดยรายงานแยกเป็นกลุ่มผู้ป่วยผู้ใหญ่และเด็กดังนี้

1. **กลุ่มผู้ใหญ่**

• ประสิทธิภาพการควบคุมภาวะชักต่อเนื่อง: 56% ของศึกษาทั้งหมด พบว่า ketamine สามารถควบคุมภาวะชักต่อเนื่องในผู้ป่วยทั้งหมดของการศึกษาได้

• ขนาดยา: loading dose 0.5-5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม และ ให้ต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำ 0.05-10.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง

• ระยะเวลาการให้ยา: 2 ชั่วโมง ถึง 29 วัน

• ผลข้างเคียงของการให้ยา: สมองส่วน cerebellar ทำงานผิดปกติ ความดันโลหิตสูงชั่วคราว หัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด SVT และภาวะเลือดเป็นกรดขั้นรุนแรงเมื่อให้ร่วมกับยา midazolam

2. **กลุ่มผู้เด็ก**

• ประสิทธิภาพการควบคุมภาวะชักต่อเนื่อง: 12.5% ของศึกษาทั้งหมด พบว่า ketamine สามารถควบคุมภาวะชักต่อเนื่องในผู้ป่วยทั้งหมดของการศึกษาได้

• ขนาดยา: loading dose 0.002-5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม และ ให้ต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำ 0.0075-10.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง

• ระยะเวลาการให้ยา: 6 ชั่วโมง ถึง 287 วัน

• ผลข้างเคียงของการให้ยา: สมองส่วน cerebellar ทำงานผิดปกติ ความดันโลหิตสูงชั่วคราว หัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด SVT ภาวะเลือดเป็นกรดขั้นรุนแรงเมื่อให้ร่วมกับยา midazolam พฤติกรรมก้าวร้าว ปริมาณน้ำลายมากขึ้นและเอนไซม์การทำงานของตับเพิ่มขึ้นชั่วคราว

สรุป

ยาเคตามีน (ketamine) เป็นยาที่ใช้สำหรับระงับความรู้สึกที่มีคุณสมบัติต่างจากยาระงับความรู้สึกตัวชนิดอื่นตรงที่มีฤทธิ์แก้ปวด ไม่กดระบบหัวใจหลอดเลือดและระบบหายใจ แต่มีผลข้างเคียงที่เด่นชัด คือ ทำให้เกิดอาการประสาทหลอน ปัจจุบันมีการใช้ยาเคตามีนอย่างแพร่หลาย สำหรับเวชปฏิบัติทางวิสัญญีวิทยามีการใช้ยาตัวนี้ก่อนการระงับความรู้สึกเพื่อคลายความกังวลในผู้ป่วยเด็ก มีการศึกษาที่แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพที่ดีเหนือกว่าการไม่ได้รับยาหรือเปรียบเทียบกับยาตัวอื่น อีกทั้งสามารถใช้ยาเคตามีนในผู้ป่วยนอกที่มาเข้ารับการผ่าตัดโดยไม่ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่อันตราย

สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับบาดเจ็บจากอุบัติเหตุการใช้ยาเคตามีนเพื่อนำสลบในปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานที่แสดงถึงผลลัพธ์ที่เหนือกว่ายานำสลบชนิดอื่นในแง่ของอัตราการเสียชีวิตและระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาล

ยาเคตามีนยังมีคุณสมบัติในการป้องกันการเกิดภาวะหนาวสั่นในผู้ป่วยหลังผ่าตัด อีกทั้งเป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการช่วยเสริมฤทธิ์สำหรับระงับปวดทั้งระยะเฉียบพลันและเรื้อรัง รวมทั้งเป็นทางเลือกในการควบคุมภาวะชักอย่างต่อเนื่องในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อแนวทางการรักษาหลัก

References

1. Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, et al. Ketamine and ketamine metabolite pharmacology: Insights into therapeutic mechanisms. Pharmacol Rev 2018;70:621-60.
2. Abdel-Ghaffar HS, Kamal SM, El Sherif FA, Mohamed SA. Comparison of nebulised dexmedetomidine, ketamine, or midazolam for premedication in preschool children undergoing bone marrow biopsy. Br J Anaesth 2018;121:445-52.
3. Oriby ME. Comparison of intranasal dexmedetomidine and oral ketamine versus intranasal midazolam premedication for children undergoing dental rehabilitation. Anesth Pain Med 2019;9:e85227.
4. Sruthi S, Mandal B, Rohit MK, Puri GD. Dexmedetomidine versus ketofol sedation for outpatient diagnostic transesophageal echocardiography: A randomized controlled study. Ann Card Anaesth 2018;21:143-50.
5. Goswami D, Nisa N, Sharma A, Dadhwal V, Baidya DK, Arora M. Low-dose ketamine for outpatient hysteroscopy: A prospective, randomised, double-blind study. Turk J Anaesthesiol Reanim 2020;48:134-41.
6. Schmitz A, Weiss M, Kellenberger C, et al. Sedation for magnetic resonance imaging using propofol with or without ketamine at induction in pediatrics-a prospective randomized double-blinded study. Paediatr Anaesth 2018;28:264-74.
7. Upchurch CP, Grijalva CG, Russ S, et al. Comparison of etomidate and ketamine for induction during rapid sequence intubation of adult trauma patients. Ann Emerg Med 2017;69: 24-33.e2.
8. Baekgaard JS, Eskesen TG, Sillesen M, Rasmussen LS, Steinmetz J. Ketamine as a rapid sequence induction agent in the trauma population: A systematic review. Anesth Analg 2019;128:504-10.
9. Lakhe G, Adhikari KM, Khatri K, Maharjan A, Bajracharya A, Khanal H. Prevention of shivering during spinal anesthesia: Comparison between tramadol, ketamine and ondansetron. JNMA J Nepal Med Assoc 2017;56:395-400.
10. Xue X, Lv Y, Zhao Y, Leng Y, Zhang Y. Efficacy of prophylactic epidural ketamine for reducing shivering in patients undergoing caesarean section with combined spinal-epidural anesthesia. Biomed Rep 2018;8:485-90.
11. Schwenk ES, Viscusi ER, Buvanendran A, et al. Consensus guidelines on the use of intravenous ketamine infusions for acute pain management 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;43:456-66.
12. Xu J, Herndon C, Anderson S, et al. Intravenous ketamine infusion for complex regional pain syndrome: Survey, consensus, and a reference protocol. Pain Med 2019;20: 323-34.
13. Golub D, Yanai A, Darzi K, Papadopoulos J, Kaufman B. Potential consequences of high-dose infusion of ketamine for refractory status epilepticus: Case reports and systematic literature review. Anaesth Intensive Care 2018;46:516-28.
14. Hirota K, Lambert DG. Ketamine: Its mechanism(s) of action and unusual clinical uses. Br J Anaesth 1996;77:441-4.
15. Mion G, Villevieille T. Ketamine pharmacology: An update (pharmacodynamics and molecular aspects, recent findings). CNS Neurosci Ther 2013;19:370-80.
16. Olofsen E, Noppers I, Niesters M, et al. Estimation of the contribution of norketamine to ketamine-induced acute pain relief and neurocognitive impairment in healthy volunteers. Anesthesiology 2012;117:353-64.
17. Dahan A, Olofsen E, Sigtermans M, et al. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of ketamine-induced pain relief of chronic pain. Eur J Pain 2011;15:258-67.
18. Clements JA, Nimmo WS. Pharmacokinetics and analgesic effect of ketamine in man. Br J Anaesth 1981;53:27-30.
19. Dundee JW, Bovill J. Ketamine. Lancet 1970;2:310-1.

20. Yanagihara Y, Ohtani M, Kariya S, et al. Plasma concentration profiles of ketamine and norketamine after administration of various ketamine preparations to healthy japanese volunteers. Biopharm Drug Dispos 2003;24:37-43.
21. Desta Z, Moaddel R, Ogburn ET, et al. Stereoselective and regiospecific hydroxylation of ketamine and norketamine. Xenobiotica 2012;42:1076-87.
22. Rao LK, Flaker AM, Friedel CC, Kharasch ED. Role of cytochrome p4502b6 polymorphisms in ketamine metabolism and clearance. Anesthesiology 2016;125:1103-12.
23. Weber F, Wulf H, Gruber M, Biallas R. S-ketamine and s-norketamine plasma concentrations after nasal and i.V. Administration in anesthetized children. Paediatr Anaesth 2004;14:983-8.
24. Green SM, Roback MG, Kennedy RM, Krauss B. Clinical practice guideline for emergency department ketamine dissociative sedation: 2011 update. Ann Emerg Med 2011; 57:449-61.
25. Gao M, Rejaei D, Liu H. Ketamine use in current clinical practice. Acta Pharmacol Sin 2016;37:865-72.
26. Backonja M, Arndt G, Gombar KA, Check B, Zimmermann M. Response of chronic neuropathic pain syndromes to ketamine: A preliminary study. Pain 1994;56:51-7.
27. Eide K, 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.
28. Goldberg ME, Schwartzman RJ, Torjman MC, Wainer IW. Ketamine infusion successful in some patients. Pain Physician 2010;13:E371-2; author reply E2-3.
29. Traber DL, Wilson RD, Priano LL. The effect of bea-adrenergic blockade on the cardiopulmonary response to ketamine. Anesth Analg 1970;49:604-13.
30. Drayna PC, Estrada C, Saville BR, Arnold DH. Ketamine and intraocular pressure. Acad Emerg Med 2013;20:424.
31. Wadia S, Bhola R, Lorenz D, Padmanabhan P, Gross J, Stevenson M. Ketamine and intraocular pressure in children. Ann Emerg Med 2014;64:385-8.e1.
32. Green SM, Andolfatto G, Krauss BS. Ketamine and intracranial pressure: No contraindication except hydrocephalus. Ann Emerg Med 2015;65:52-4.
33. Traivaree C, Jindakam W, Monsereenusorn C, Rujkijyanont P, Lumkul R. The factors of ketamine that affect sedation in children with oncology procedures: Parent satisfaction perspective. J Med Assoc Thai 2014;97 Suppl 2:S19-24.
34. Sassano-Higgins S, Baron D, Juarez G, Esmaili N, Gold M. A review of ketamine abuse and diversion. Depress Anxiety 2016;33:718-27.
35. Buonanno P, Laiola A, Palumbo C, Spinelli G, Terminiello V, Servillo G. Italian validation of the amsterdam preoperative anxiety and information scale. Minerva Anestesiol 2017;83: 705-11.
36. Lienhart A, Fiez N, Deriaz H. [postoperative shivering: Analysis of main associated factors]. Ann Fr Anesth Reanim 1992;11:488-95.
37. Laskowski K, Stirling A, McKay WP, Lim HJ. A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia. Can J Anaesth 2011;58:911-23.
38. Loftus RW, Yeager MP, Clark JA, et al. Intraoperative ketamine reduces perioperative opiate consumption in opiate-dependent patients with chronic back pain undergoing back surgery. Anesthesiology 2010;113:639-46.
39. Mulier JP. Perioperative opioids aggravate obstructive breathing in sleep apnea syndrome: Mechanisms and alternative anesthesia strategies. Curr Opin Anaesthesiol 2016;29:129-33.
40. Vadivelu N, Schermer E, Kodumudi V, Belani K, Urman RD, Kaye AD. Role of ketamine for analgesia in adults and children. J Anaesthesiol Clin Pharmacol 2016;32:298-306.
41. Pendi A, Field R, Farhan SD, Eichler M, Bederman SS. Perioperative ketamine for analgesia in spine surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. Spine (Phila Pa 1976) 2018;43:E299-e307.
42. Bell RF. Ketamine for chronic noncancer pain: Concerns regarding toxicity. Curr Opin Support Palliat Care 2012;6:183-7.
43. Reich DL, Silvay G. Ketamine: An update on the first twenty-five years of clinical experience. Can J Anaesth 1989;36:186-97.
44. Andolfatto G, Willman E, Joo D, et al. Intranasal ketamine for analgesia in the emergency department: A prospective observational series. Acad Emerg Med 2013;20:1050-4.
45. Assouline B, Tramèr MR, Kreienbühl L, Elia N. Benefit and harm of adding ketamine to an opioid in a patient-controlled analgesia device for the control of postoperative pain: Systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials with trial sequential analyses. Pain 2016;157: 2854-64.
46. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. A definition and classification of status epilepticus--report of the ilae task force on classification of status epilepticus. Epilepsia 2015;56: 1515-23.
47. Naylor DE, Liu H, Niquet J, Wasterlain CG. Rapid surface accumulation of nmda receptors increases glutamatergic excitation during status epilepticus. Neurobiol Dis 2013;54: 225-38.
48. Fujikawa DG. Neuroprotective effect of ketamine administered after status epilepticus onset. Epilepsia 1995;36:186-95.