

تأثیر کتامین بر کنترل تشنج مداوم در اطفال

دکتر حمیدرضا عزیزی فارسانی

دانشیار گروه بیهوشی، بیمارستان شهداء تجریش، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

دکتر آرش تفریشی نژاد

استادیار گروه بیهوشی، بیمارستان شهداء تجریش، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

دکتر فرانک بهناز

دانشیار گروه بیهوشی، بیمارستان شهداء تجریش، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

دکتر سیدپوژیا شجاعی

دانشیار گروه بیهوشی، بیمارستان شهداء تجریش، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

دکتر زهرا عزیزی فارسانی

دکترای داروسازی، معاونت غذا و دارو، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

ابوالفضل عزیزی فارسانی

دانشجوی دندانپزشکی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

دکتر مهتاب خراسانی زاده

دکترای حرفه ای پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

دکتر پدیده انصار^۱

استادیار گروه بیهوشی، بیمارستان شهداء تجریش، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

The effect of ketamine on the control of persistent seizures in children

Hamidreza Azizi Farsani, MD

Associate professor, Anesthesiology Department, Shohada-e Tajrish Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Arash Tafrishinejad, MD

Assistant professor, Anesthesiology Department, Shohada-e Tajrish Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Faranak Behnaz, MD

Associate professor, Anesthesiology Department, Shohada-e Tajrish Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Syedpouzhia shojaei, MD

Associate professor, Fellowship of critical care, Anesthesia and Critical Care Department, Critical Care Quality Improvement Research Center, Shohada-e Tajrish Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Zahra Azizi Farsani

Doctor of Pharmacy, Vice Chancellor of Food and Drug, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Abolfazl Azizi Farsani

Dental student, Faculty of Dentistry, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Khorasanizadeh

Professional doctorate in medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Assistant Professor, Department of Anesthesia, Shahada Tajrish Hospital, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

^۱. نویسنده مسؤول: padideh.ansar@yahoo.com

ABSTRACT

Resistant Status Epilepticus (RSE) is one of the most common neurological emergencies in children. So far, there is no definitive treatment for resistant Status epilepticus refractory to benzodiazepines or other anticonvulsants. Different protocols have been introduced as the second line of treatment after benzodiazepines, which include phenytoin, sodium valproate, levetiracetam, barbiturates, and propofol. In case of failure of the first-line (benzodiazepines) or second-line (other anticonvulsants) ketamine with a bolus dose of 1 mg/kg and then an infusion of 2 mg/kg/h up to a maximum of 7 mg/kg/h along with other drugs is recommended.

Ketamine is a non-competitive N-Methyl- D-Aspartate (NMDA) receptor antagonist, which controls seizures with neuron-protective effects and anti-inflammatory and anti-epileptic properties in the second and third lines.

We reviewed the literature to demonstrate the potential role of ketamin as an advanced second and third-line agent in the treatment of RSE and we concluded that the best way to treat resistant status epilepticus is to start treatment on time, use multiple drugs instead of one drug, and choose drugs with neuron protective effects with the least side effects. Therefore, using ketamine with other drugs seems to be effective for seizure control.

چکیده

تشنج مداوم یکی از اورژانس‌های شایع نرولوژیک در کودکان است. تا به حال درمان قطعی و مشخصی برای تشنج‌های مداوم مقاوم به درمان با بنزودیازپین‌ها یا سایر داروهای ضد تشنج ارائه نشده است. پروتکل‌های متفاوتی به عنوان خط دوم درمان بعد از بنزودیازپین‌ها معرفی شده‌اند که شامل فنی‌توئین، والپرات سدیم، لووتیراستام، باربیتورات‌ها و پروپوفول است. در صورت شکست درمان در خط اول (بنزودیازپین‌ها) یا خط دوم (سایر داروهای ضد تشنج) کتامین با دوز بولوس ۱ میلی‌گرم / کیلوگرم و سپس انفوزیون ۲ میلی‌گرم / کیلوگرم / ساعت تا حداکثر ۷ میلی‌گرم / کیلوگرم / ساعت همراه سایر داروها توصیه می‌شود.

کتامین یک آنتاگونیست غیر رقابتی گیرنده ان‌متیل دی‌آسپاراتات (NMDA) است که با اثرات محافظتی از نرون‌ها و خواص ضدالتهابی و ضد اپی‌لپسی در خط دوم و سوم سبب کنترل تشنج می‌گردد. ما با مرور چند مقاله به نقش بالقوه کتامین در درمان تشنج مقاوم به درمان به عنوان خط دوم و سوم پی بردیم و به این نتیجه رسیدیم که بهترین روش درمان تشنج‌های مداوم، شروع درمان به موقع، استفاده چند دارویی به جای تک‌دارویی و انتخاب داروهای با اثرات محافظتی نرون با کم‌ترین عارضه جانبی است. بنابراین به نظر می‌رسد استفاده از کتامین با سایر داروها این برای کنترل تشنج مؤثر است.

مقدمه

تشنج مداوم یک اورژانس نرولوژیک تهدیدکننده حیات است و به تشنجی اطلاق می‌شود که بیش از ۵ دقیقه طول بکشد و یا بیش از دو بار و بدون بهبود در فواصل تشنج تکرار شود (۱ و ۲). میزان شیوع تشنج در کودکان ۱۰-۲۵/۱۰۰۰۰۰ در سال و میزان مرگ و میر ۳٪ و در صورت بستری در ICU (بخش مراقبت‌های ویژه) ۱۷٪ است. درمان استاندارد استفاده از بنزودیازپین‌ها، مانند لورازپام و یا میدازولام وریدی و در پی آن تزریق داروهای

ضد تشنج مانند فسفنی‌توئین^۲، لووتیراستام^۳ و فنوباریتال است (۳ و ۴ و ۵)

تشنج مداوم و مقاوم (RSE) به تشنج مداومی گفته می‌شود که علی‌رغم تجویز داروهای خط اول (بنزودیازپین‌ها) و خط دوم سایر داروهای ضد تشنج بهبود حاصل نمی‌شود. تشنج مقاوم و مداوم سوپر (SRSE) به تشنجی اطلاق می‌شود که علی‌رغم بیهوش کردن بیمار با داروها بیش از ۲۴ ساعت ادامه یابد (۶ و ۷)

² . fosphenytion

³ . levetiracetam

دورانده^۵ با بررسی روی خرگوش نشان داد که کتامین در کنترل تشنج به وسیله مواد شیمیایی مؤثر است و سبب کاهش التهاب نرون می‌شود (۲۰)

سابهاروال^۶ و همکاران با استفاده از ۱.۸-۱.۳ میلی‌گرم / کیلوگرم / ساعت کتامین همراه انفوزیون پروپوفول در ۵۷-۹۱ بیماران با تشنج مقاوم سوپر سبب کنترل تشنج شدند (۲۱)

آیهام آلخاکروم^۷ و همکاران از دوز بالای انفوزیون کتامین در درمان تشنج مقاوم به درمان سوپر (SRSE) بدون افزایش فشار داخل مغز و حفظ همودینامیک با موفقیت استفاده کردند. (۲۲)

الدوفانی^۸ و همکاران نشان دادند که کتامین علاوه بر خواص بی‌دردی، آمیزی و آرامبخشی، برونکودیلاتوری، حفظ همودینامیک، ضد افسردگی و آلزایمر، خاصیت نوروپروتکتیوی نیز دارد و از مرگ سلولی پیشگیری می‌کند (۲۳ و ۲۴ و ۲۵)

واسترلین^۹ و همکاران توصیه کردند که درمان دو دارویی در تشنج مقاوم به درمان مؤثرتر از درمان تک‌دارویی است و اثرات سمی کمتری دارند (۲۶)

ژونگ^{۱۰} در بررسی‌های خود به این نتیجه رسید که مصرف کتامین در تشنج‌های مقاوم به درمان بسیار مؤثر است (۲۷)

ترینکا^{۱۱} و همکاران استفاده از کتامین را در درمان تشنج مقاوم به درمان (RSE, SRSE) در کودکان ۷۳٪ و در بالغین ۷۴٪ گزارش کردند. (۲۸)

دوز مناسب کتامین بولوس در اکثر مطالعات ۱-۱.۵ میلی‌گرم / کیلوگرم دوز نگهدارنده انفوزیون ۲ میلی‌گرم / کیلوگرم / ساعت است. (۲۹ و ۳۰ و ۳۱)

در صورت تشنج مقاوم به درمان و مداوم یا سوپر از کتامین به عنوان خط دوم درمان یا به عنوان ادجوانت در بچه‌ها همراه سایر داروها استفاده می‌شود (۸ و ۹ و ۱۰)

در تشنج مداوم کتامین موجب بلوک جریان یون سدیم و کلسیم و مهار تحریک عصبی و کاهش امواج اپی‌لیپتی فرم می‌شود.

اگرچه کتامین باعث افزایش جریان خون مغز (CBF) و افزایش مصرف اکسیژن مغز (MRO2) می‌شود، اما در صورت استفاده از بنزودیازپین‌ها یا باربیتورات‌ها افزایش فشار داخل مغز (ICP) نخواهیم داشت (۱۱ و ۱۲ و ۱۳ و ۱۴)

کتامین به عنوان یک داروی بیهوشی مناسب برای بی‌دردی و آرامبخشی در انجام پروسیجرهای مختلف استفاده می‌شود و اثرات ضد افسردگی دارد و در درمان اسکیزوفرنی کاربرد دارد. همچنین از خواص ضد التهابی و محافظتی آن روی نرون‌ها در درمان تشنج‌های مداوم و مقاوم به درمان‌های ضد تشنج استفاده می‌شود (۱۵ و ۱۶ و ۱۷ و ۱۸)

مواد و روش‌ها

با جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی Clinical trial، PubMed و Cochrane بین سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۲۳ و استفاده از گل‌واژه‌های کتامین (کتامین و اپی‌لپسی مداوم و مقاوم) به زبان انگلیسی نتایج زیر حاصل شد:

نتایج استفاده از کتامین در تشنج مقاوم به درمان: فجوسی‌کاو^۴ نشان داد که کتامین به صورت غیر رقابتی از طریق آنتاگونیست گیرنده NMDA اثرات محافظتی روی نرون‌های هیپوکامپ موش دارد (۱۹)

⁸ . Eldufani J

⁹ . Wasterlain

¹⁰ . Zhong

¹¹ . Trinka

⁴ . Fjusikawa

⁵ . Dorande

⁶ . Sabharwal

⁷ . Ayham Alkhachroum

الگوریتم درمانی تشنج

خط اول
۵ تا ۲۰ دقیقه
تشنج زودرس مقاوم



خط دوم
۲۰ تا ۴۰ دقیقه
تشنج مداوم پایدار



خط سوم
۴۰ تا ۶۰ دقیقه
تشنج مقاوم

اگر راه وریدی نداشته باشیم:

میدازولام (داخل عضلانی یا اینترانازال ۰.۲ میلی‌گرم / کیلوگرم) یا بوکال ۰.۵-۰.۳ میلی‌گرم / کیلوگرم حداکثر ۱۰ میلی‌گرم یا دیازپام رکتال (۰.۵-۰.۲ میلی‌گرم / کیلوگرم): حداکثر ۲۰ میلی‌گرم

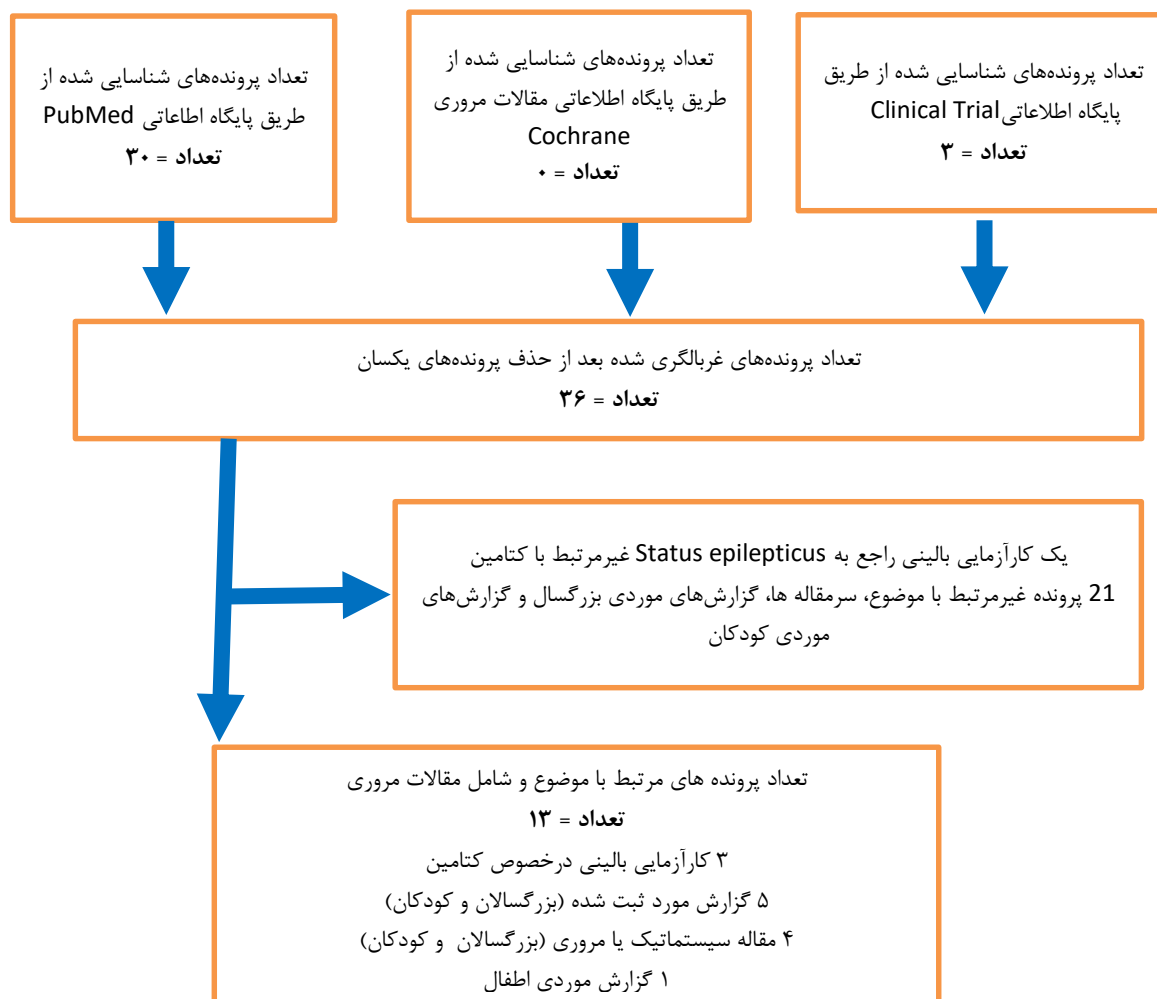
اگر راه وریدی داشته باشیم:

لورازپام داخل وریدی: ۰.۱ میلی‌گرم / کیلوگرم (حداکثر ۴ میلی‌گرم، یک بار می‌توان تکرار کرد)، یا دیازپام داخل وریدی ۰.۲ - ۰.۱۵ میلی‌گرم / کیلوگرم (حداکثر ۱۰ میلی‌گرم، می‌توان یک بار تکرار کرد)

فس فنی توئین داخل وریدی ۲۰-۳۰ میلی‌گرم پی‌اِی/کیلوگرم (حداکثر ۱۵۰۰ پی‌اِی میلی‌گرم) یا لوتیراستام داخل وریدی ۳۰-۶۰ میلی‌گرم / کیلوگرم (حداکثر ۴۵۰۰ میلی‌گرم) یا والپروئیک اسید داخل وریدی ۲۰-۴۰ میلی‌گرم / کیلوگرم (حداکثر ۳۰۰۰ میلی‌گرم)، یا فنوباریتال داخل وریدی ۲۰-۱۵ میلی‌گرم / کیلوگرم (در صورت نیاز دوز اضافی ۱۰-۵ میلی‌گرم / کیلوگرم می‌توان اضافه کرد)

میدازولام (شروع با ۰.۲ میلی‌گرم / کیلوگرم و دوز انفوزیون ۲ میلی‌گرم / دقیقه، حداکثر ۲ میلی‌گرم / کیلوگرم / ساعت)

فنوباریتال (شروع با ۵ میلی‌گرم / کیلوگرم و دوز انفوزیون ۵۰ میلی‌گرم / دقیقه، حداکثر ۵ میلی‌گرم / کیلوگرم / ساعت یا تیوپنتال (شروع با ۷-۲ میلی‌گرم / کیلوگرم و دوز انفوزیون ۵۰ میلی‌گرم / دقیقه، حداکثر ۵ میلی‌گرم / کیلوگرم / ساعت یا پروپوفول (شروع با ۲-۱ میلی‌گرم / کیلوگرم و دوز ۲۰ میکروگرم / کیلوگرم / دقیقه یا کتامین (شروع با ۳-۱ میلی‌گرم / کیلوگرم، حداکثر ۴.۵ میلی‌گرم / کیلوگرم و حداکثر ۱۰۰ میکروگرم / کیلوگرم / دقیقه)



بحث

تشنج مداوم یک اورژانس وابسته به زمان است که به صورت اولیه و ثانویه سبب آسیب مغزی می‌شود. درمان به موقع و سریع کلید پیشگیری از آسیب نرونی دائمی است. پروتکل‌های متفاوت درمانی برای کنترل تشنج مداوم ارائه شده و بدیهی است که بنزودیازپین‌ها در تمام پروتکل‌ها بدون استثناء خط اول درمان هستند.

در تعداد زیادی از پروتکل‌ها کتامین به عنوان داروی مناسب و مؤثر در خط سوم و آخر درمان تشنج مداوم و مقاوم به درمان معرفی می‌شود و به دلیل نگرانی از عوارض آن به ویژه افزایش فشار داخل مغز، به نظر می‌رسد استفاده از بنزودیازپین‌ها یا داروهای دیگر قبل از استفاده کتامین، جای نگرانی ندارد.

کتامین به دلیل در دسترس بودن، ارزان بودن و اثرات ضد درد و بیهوش کننده‌ای که دارد و نیز به دلیل اثرات سینرژیک آن با سایر داروهای ضد تشنج و خواص محافظتی روی نرون‌ها و خواص ضد اپی‌لپسی و آنتاگونیسم کردن گیرنده NMDA که یک گیرنده تحریکی است، در درمان تشنج‌های مقاوم به درمان مورد استفاده قرار می‌گیرد. (۳۲ و ۳۳ و ۳۴ و ۳۵)

در درمان تشنج مداوم بیمارانی که در ICU بستری می‌شوند عدم (پرسیون تنفسی) کتامین در خط دوم توصیه می‌شود (۳۶ و ۳۷ و ۳۸ و ۳۹ و ۴۰)

اثرات نوروتوکسیته کتامین در بعضی حیوانات توسط کوت^{۱۲} و گرین^{۱۳} مشاهده شده اما در انسان هیچ‌گونه اثرات نوروتوکسیته حتی با دوزهای بالا مشاهده نشده

نتیجه‌گیری

استفاده از کتامین همراه سایر داروهای ضد تشنج در خط دوم یا سوم درمان تشنج‌های مقاوم به درمان بدون هیچ گونه کنتراندیکاسیون توصیه می‌شود.

است. (۴۱ و ۴۲) در صورت عدم پاسخ به دوز اولیه کتامین دوز بولوس ۲ میلی‌گرم / کیلوگرم بعد از ۵ دقیقه قابل استفاده است. (۴۳ و ۴۴)
بنابراین تمام مطالعات انجام شده بر روی نقش محافظتی نرون‌ها توسط کتامین نشان می‌دهند که کتامین بدون هیچ گونه کنتراندیکاسیون در درمان RSE و SRES مؤثر است. (۴۵ و ۴۶)

REFERENCES

1. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, Bare M, Bleck T, Dodson WE, Garrity L, Jagoda A. Evidence-based guideline: treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy currents*. 2016 Jan;16(1):48-61.
2. 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(10):1515–1523. [PubMed] [Google Scholar]
3. Kapur J, Elm J, Chamberlain JM, Barsan W, Cloyd J, Lowenstein D, Shinnar S, Conwit R, Meinzer C, Cock H, Fountain N. Randomized trial of three anticonvulsant medications for status epilepticus. *New England Journal of Medicine*. 2019 Nov 28;381(22):2103-13.
4. Abend NS, Dlugos DJ. Treatment of refractory status epilepticus: literature review and a proposed protocol. *Pediatric neurology*. 2008 Jun 1;38(6):377-90.
- 5- Loddenkemper T, Goodkin HP. Treatment of pediatric status epilepticus. *Current treatment options in neurology*. 2011 Dec;13(6):560-73.
- 6- Dubey D, Kalita J, Misra UK. Status epilepticus: Refractory and super-refractory. *Neurology India*. 2017 Mar 1;65(7):12.
- 7- Vasquez A, Farias-Moeller R, Tatum W. Pediatric refractory and super-refractory status epilepticus. *Seizure*. 2019 May 1;68:62-71.
- 8- Samanta D, Garrity L, Arya R. Refractory and super-refractory status epilepticus. *Indian pediatrics*. 2020 Mar;57:239-53.
- 9- Arayakarnkul P, Chomtho K. Treatment options in pediatric super-refractory status epilepticus. *Brain and Development*. 2019 Apr 1;41(4):359-66.
- 10- Fernández IS, Abend NS, Agadi S, An S, Arya R, Carpenter JL, Chapman KE, Gaillard WD, Glauser TA, Goldstein DB, Goldstein JL. Gaps and opportunities in refractory status epilepticus research in children: a multi-center approach by the Pediatric Status Epilepticus Research Group (pSERG). *Seizure*. 2014 Feb 1;23(2):87-97.
- 11- Mori K, Maeda M, Miyazaki M, Iwase H. Misery perfusion caused by cerebral hypothermia improved by vasopressor administration. *Neurological research*. 1999 Sep 1;21(6):585-92.
- 12- De Visscher G, Borgers M, Reneman RS, Flameng W, van Rossem K. Assessment of saturation with oxygen of cerebral venous blood and estimation of the cerebral metabolic rate of oxygen in rats using near infrared spectroscopy. Application and validation of near infrared-spectroscopy to monitor cerebral oxygenation, perfusion and metabolism in the rat. 2002 Jun 27:111.
- 13- Tichauer KM, Hadway J, Lee TY, Lawrence KS. Near-infrared spectroscopy measurement of cerebral oxidative metabolism: A validation study. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2005 Aug;25(1_suppl): S88
- 14- De Visscher G, Rooker S, Blockx H, Jorens P, Verlooy J, Borgers M, Reneman RS, van Rossem K, Flameng W. Failure of pentobarbital to reduce cerebral oxygen consumption in rats after non-haemorrhagic closed head injury. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2005 Aug;25(1_suppl): S575
- 15- Kohtala S. Ketamine—50 years in use: from anesthesia to rapid antidepressant effects and neurobiological mechanisms. *Pharmacological Reports*. 2021 Apr;73(2):323-45.
- 16- Niesters M, Martini C, Dahan A. Ketamine for chronic pain: risks and benefits. *British journal of clinical pharmacology*. 2014 Feb;77(2):357-67.
- 17- Natoli S. The multiple faces of ketamine in anaesthesia and analgesia. *Drugs in Context*. 2021;10.
- 18- Shah SP, Patel D, Irungu A. Application of Ketamine in Current Practice of Anesthesiology.
- 19-Fujikawa DG. Prolonged seizures and cellular injury: understanding the connection. *Epilepsy & behavior*. 2005 Dec 1;7:3-11.
- 20- Marrero-Rosado BM, de Araujo Furtado M, Kundrick ER, Walker KA, Stone MF, Schultz CR, Nguyen DA, Lumley LA. Ketamine as adjunct to midazolam treatment following soman-induced status epilepticus reduces seizure severity, epileptogenesis, and brain pathology in plasma carboxylesterase knockout mice. *Epilepsy & Behavior*. 2020 Oct 1;111:107229.

- 21- Sabharwal A, Schniter P, Guo D, Bliss DW, Rangarajan S, Wichman R. In-band full-duplex wireless: Challenges and opportunities. *IEEE Journal on selected areas in communications*. 2014 Jun 12;32(9):1637-52.
- 22- Alkhachroum A, Appavu B, Egawa S, Foreman B, Gaspard N, Gilmore EJ, Hirsch LJ, Kurtz P, Lambrecq V, Kromm J, Vespa P. Electroencephalogram in the intensive care unit: a focused look at acute brain injury. *Intensive care medicine*. 2022 Oct;48(10):1443-62.
- 23- Eldufani J, Blaise G. The role of acetylcholinesterase inhibitors such as neostigmine and rivastigmine on chronic pain and cognitive function in aging: A review of recent clinical applications. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*. 2019 Jan 1;5:175-83.
- 24- Eldufani J, Nekoui A, Blaise G. Nonanesthetic effects of ketamine: a review article. *The American journal of medicine*. 2018 Dec 1;131(12):1418-24.
- 25- Pribish A, Wood N, Kalava A. A review of nonanesthetic uses of ketamine. *Anesthesiology research and practice*. 2020 Apr 1;2020.
- 26- Wasterlain CG, Fujikawa DG, Penix L, Sankar R. Pathophysiological mechanisms of brain damage from status epilepticus. *Epilepsia*. 1993 Jan;34:S37-53.
- 27- Zhong X, He H, Zhang C, Wang Z, Jiang M, Li Q, Zhang M, Huang X. Mood and neuropsychological effects of different doses of ketamine in electroconvulsive therapy for treatment-resistant depression. *Journal of affective disorders*. 2016 Sep 1;201:124-30.
- 28- Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, Shorvon S, Lowenstein DH. A definition and classification of status epilepticus—Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015 Oct;56(10):1515-23.
- 29- Loots H, Wiseman R. Agents for sedation in ophthalmic surgery: a review of the pharmacodynamics and clinical applications. *Current Anaesthesia & Critical Care*. 2006 Jan 1;17(3-4):179-90.
- 30- Vuyk J, Sitsen E, Reekers M. Intravenous anesthetics. *Miller's anesthesia*. 2015;8:858.
- 31- Aurangzeb S, Prisco L, Adcock J, Speirs M, Raby S, Westbrook J, Sen A. New-onset super refractory status epilepticus: A case-series. *Seizure*. 2020 Feb 1;75:174-84.
- 32- Málek J, Ševčík P, Bejšovec D, Gabrhelík T, Hnilicová M, Křikava I, Mixa V. Postoperative pain management. Prague, Czech Republic: *Mladá fronta*. 2017;1(1):102-11.
- 33- Meehan TJ, Bryant SM, Aks SE. Drugs of abuse: the highs and lows of altered mental states in the emergency department. *Emergency Medicine Clinics*. 2010 Aug 1;28(3):663-82.
- 34- Carr E. Barriers to effective pain management. *Journal of Perioperative Practice*. 2007 May;17(5):200-8.
- 35- Buratti S, Giacheri E, Palmieri A, Tibaldi J, Brisca G, Riva A, Striano P, Mancardi MM, Nobili L, Moscatelli A. Ketamine as advanced second-line treatment in benzodiazepine-refractory convulsive status epilepticus in children. *Epilepsia*. 2023 Apr;64(4):797-810.
- 36- Walker MC, Howard RS, Smith SJ, Miller DH, Shorvon SD, Hirsch NP. Diagnosis and treatment of status epilepticus on a neurological intensive care unit. *QJM: An International Journal of Medicine*. 1996 Dec 1;89(12):913-20.
- 37- Erstad BL, Patanwala AE. Ketamine for analgesedation in critically ill patients. *Journal of critical care*. 2016 Oct 1;35:145-9.
- 38- Fang Y, Wang X. Ketamine for the treatment of refractory status epilepticus. *Seizure*. 2015 Aug 1;30:14-20.
- 39- Dorandeu F, Dhote F, Barbier L, Baccus B, Testylier G. Treatment of status epilepticus with ketamine, are we there yet?. *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2013 Jun;19(6):411-27.
- 40- Dorandeu F, Dhote F, Barbier L, Baccus B, Testylier G. Treatment of status epilepticus with ketamine, are we there yet?. *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2013 Jun;19(6):411-27.
- 41- Green SM, Coté CJ. Ketamine and neurotoxicity: clinical perspectives and implications for emergency medicine. *Annals of emergency medicine*. 2009 Aug 1;54(2):181-90.
- 42- Morris PJ, Burke RD, Sharma AK, Lynch DC, Lemke-Boutcher LE, Mathew S, Elayan I, Rao DB, Gould TD, Zarate Jr CA, Zanos P. A comparison of the pharmacokinetics and NMDAR antagonism-associated neurotoxicity of ketamine,(2R, 6R)-hydroxynorketamine and MK-801. *Neurotoxicology and Teratology*. 2021 Sep 1;87:106993.
- 43- Strebel S, Kaufmann M, Maire L, Schaefer HG. Effects of ketamine on cerebral blood flow velocity in humans Influence of pretreatment with midazolam or esmolol. *Anaesthesia*. 1995 Mar;50(3):223-8.
- 44- Bachula L, Kumar SS, Shiva PV. A comparative study of intravenous infusion of ketamine-propofol and ketamine-dexmedetomidine for deep sedation and analgesia in pediatric patients undergoing day care surgeries at niloufer hospital. *Journal of Cellular & Molecular Anesthesia*. 2018;8(1):48-60.
- 45- Buratti S, Giacheri E, Palmieri A, Tibaldi J, Brisca G, Riva A, Striano P, Mancardi MM, Nobili L, Moscatelli A. Ketamine as advanced second-line treatment in benzodiazepine-refractory convulsive status epilepticus in children. *Epilepsia*. 2023 Apr;64(4):797-810.
- 46- Sehdev RS, Symmons DA, Kindl K. Ketamine for rapid sequence induction in patients with head injury in the emergency department. *Emergency Medicine Australasia*. 2006 Feb;18(1):37-44.