

## 소아의 통증성 술기에 있어 Ketamine 비강내 투여와 근육 주사의 진정 정도 비교 연구

아주대학교 의과대학 응급의학교실, 임상술기·교육연구회<sup>1</sup>

안경찬 · 안정환<sup>1</sup> · 이국종 · 정운석<sup>1</sup> · 최상천<sup>1</sup> · 조영신<sup>1</sup> · 이지숙<sup>1</sup> · 이정아<sup>1</sup> · 김기운<sup>1</sup>

### A Comparison Study of Two Different Methods of Administration: Intranasal versus Intramuscular for Pediatric Procedural Sedation and Analgesia

Kyoung Chan An, M.D., Jung Hwan Ahn, M.D., Kug Jong Lee, M.D., Yoon Seok Jung, M.D., Sang Cheon Choi, M.D., Young Shin Cho, M.D., Ji Sook Lee, M.D., Choung Ah Lee, M.D., Gi Woon Kim, M.D.

**Purpose:** To compare the efficacy of ketamine between intranasal (IN) administration and intramuscular (IM) injection for pediatric procedural sedation and analgesia (PPSA).

**Methods:** A prospective study was conducted during 3 months. Ketamine was given by IN or IM route before primary repair of facial laceration for procedural sedation. The administration dose was 8 mg/kg for IN and 4 mg/kg for IM. We evaluated resistance scale on administration, sedation scale, satisfaction of physician and parents.

**Results:** One hundred children were enrolled into this study. IN administration was given to 50 children, and IM injection to 50 children each. In the IN group, 75%(36 of 50) showed severe resistance, whereas only 34%(17 of 50) showed severe resistance and 50%(25 of 50) showed mild resistance in IM group. Successful rate of sedation after initial administration was 82%(41 of 50) in IM group and 34% in IN group. Satisfaction of physicians and parents was high in IM injection group.

**Conclusion:** Intranasal administration of Ketamine is less effective and provides lower satisfaction than intramuscular injection for procedural sedation of pediatric patients in the

emergency department.

**Key Words:** Intranasal Administration, Intramuscular Injection, Ketamine, Conscious Sedation

Department of Emergency Medicine, Ajou University School of Medicine, Member of Society for Clinical Procedures and education<sup>1</sup>

### 서 론

소아 진정은 응급실에 내원하는 소아환자에게 진단을 위한 영상학적 검사를 시행하거나 치료를 위한 술기를 시행해야 하는 경우에 반드시 필요하다<sup>1)</sup>. 소아술기를 위한 적절한 진정 및 진통은 환자 측면에서 진정제에 의한 부작용 및 진정제 투여 방법에 대한 저항이 없어야 하고, 시술자 측면에서 적절하게 진정되어 술기를 하는데 불편함이 없어야 하며, 진정으로 인한 합병증이 없어야 한다는 세 가지 조건을 만족해야 한다.

현재 소아의 통증성 술기를 위한 약물 투여 방법으로 경구복용, 정맥주사, 근육주사, 관장, 비강 투여 등이 시행되고 있으며, 우리나라의 경우 통증성 술기에 대한 진정 목적으로 ketamine, midazolam의 근육 또는 정주 방법, chloral hydrate 경구복용 또는 관장 등의 방법을 사용하고 있다<sup>2)</sup>. 일반적으로 경구 복용이나 관장은 구토와 긴 약물 발현 시간 등의 단점이 있으며, 근육주사나 정맥 주사의 경우 치료를 위해 약물 투여 시 주사 바늘로 인한 통증을 감수해야 하는 문제가 있다.

환자에게 저항을 줄이기 위하여 침습적인 투여 방법보다는 비침습적인 투여 방법이 선호되고 있다. 실제로 마취제 투여 전에 전처치 목적으로 sufentanil, midazolam, ketamine을 비강내 투여하여 소아 진정을 유도한 다수의 연구들이 보고되어 왔다<sup>3-7)</sup>. 그러나 통증성 술기를 시행하기 위하여 ketamine을 비강내 투여하여 소아진정을 유도한 연구는 현재까지 없었다. 현재 우리나라의 응급의료센터에서는 통증성 술기를 시행하기 위하여 Ketamine을 근육 또는 정주 방법과 같은 침습적인 방법으로 사용하고 있다<sup>2)</sup>.

책임저자: 김 기 운

경기도 수원시 영통구 원천동 산5

아주대학교병원 응급의료센터 응급의학과

Tel: 031) 219-7752, Fax: 031) 219-7760

E-mail: flyingguy@ajou.ac.kr

접수일: 2009년 5월 4일, 1차 교정일: 2009년 5월 27일

게재승인일: 2009년 7월 9일

이에 저자들은 소아 환자의 열상 봉합을 시행할 때에 비침습적인 비강 내 투여 방법과 현재 시행되고 있는 침습적 투여 방법인 근육 주사의 효용성을 비교, 분석하고자 하였다.

## 대상과 방법

### 1. 대상

2009년 5월 15일부터 6월 30일까지 아주대학교병원 응급의료센터에서 이루어진 전향적 임상연구이다. 아주대학교 임상시험 심사위원회의 승인을 거쳤으며 보호자의 동의하에 연구를 진행하였다. 안면부 열상이 발생하여 일차 봉합 목적으로 진정이 필요한 5세 미만의 건강한 소아[미국 마취의사협회(American Society of Anesthesiologist), ASA 단계 1]를 대상으로 하였다. 이 중 3개월 미만의 소아, 최근 상기도 감염 증상이 있는 환자, 과거력에서 호흡기계 질환이 있는 환자, 뇌압 또는 안압 상승의 징후가 있는 환자, 고위험 군에 해당하는 두부 외상 환자, 경련의 과거력이 있는 환자, ketamine에 과민반응을 보인 적이 있는 환자는 대상에서 제외하였다. 이번 연구에 포함되었던 환자군을 ketamine 투여 방법에 따라 두 군으로 분류하여 50명은 비강으로 분무하였고, 다른 50명은 근육 주사하였다.

### 2. 방법

비강 내 투여는 상품화된 제품인 MAD™ (Mucosal Atomizer Devise, Wolfe Tory Medical, Inc., Salt Lake City, USA)를 이용하여 환자를 앉힌 상태에서 Ketamine (염산케타민 주 500 mg/10 ml, 휴온스) 8 mg/kg (0.16 ml/kg)을 절반씩 나누어 두 차례에 걸쳐 양쪽 코에 각각 분무하였다. 근육 내 주사는 4 mg/kg으로 배둔근에 투여하였다. 두 군의 선택은 응급실 내원환자 장부에 기록된 번호에서 홀수번호는 비강 투여로 짝수번호는 근육 주사로 하였다. 시술자는 응급의학과 전공의, 전문의였으며, 진료 사정이 허락하는 범위 내에서 가능하다면 투여자와 시술자는 다르게 하였다. 비강 투여 방법에 대한 교육은 연구에 대한 전체 개요 및 술기에 대한 방법을 강의하였고, 실제 사용하게 해 보았으며, 연구 시작 전에 1:1 방식으로 교육하여 투여자에 따른 차이를 줄였다.

약물 투여 20분 후 진정 점수가 4점 이상인 경우 진정이 성공적으로 이루어진 것으로 보고 봉합을 시행하였다. 진정 척도 3점 이하인 경우 진정실패로 판단하여 일차 투여했을 때와 동일한 용량으로 추가 투여하였다. 추가 투여를 받은 환자는 마찬가지로 20분 후에 진정 척도 4점 이상이면 일차 봉합을 시행하고, 3점 이하인 경우 진정실패로 간주하여 보호자와 상의 하에 추가 진정 유도 없이 봉합하거

나 thiopental을 이용하여 관장 후 진정 유도하에 봉합하였다. 시술이 끝난 환자는 퇴원 기준으로 정한 의식명료, 관찰결과 정상적인 모습, 대화 및 의사소통이 나이에 합당함, 활동 정도가 나이에 합당함, 안구진탕 없음, 보행 가능한 나이면 보행 시 운동실조 없음에 해당되면 퇴원하였다<sup>8)</sup>.

약물 투여 당시의 저항정도(1. 저항 없음, 2. 울거나 가볍게 저항함, 3. 강하게 저항함)를 평가하였다. 약물 투여 후 진정 정도를 진정 척도(Ramsay 척도, 1.의식이 명료하고 지남력 있음, 2. 졸림, 3. 눈은 감으나 소리에 반응하여 깜. 4. 눈은 감으나 어깨를 흔들면 깜, 5. 어깨를 흔들어도 깨지 않음)를 사용하여 평가하였다<sup>9)</sup>. 진정이 된 후 이에 대한 감시는 혈압, 맥박수, 호흡수 및 경피적 산소포화도를 지속적으로 측정하였으며, 장비는 IntelliVue MP30 (Philips Medical Systems, Boeblingen, Germany)를 사용하였다.

봉합 후 진정 방법에 대한 시술자의 만족도를 평가하였으며, 보호자의 만족도는 연구에 참여하지 않은 사람이 퇴원 1주 안에 전화 설문을 통하여 평가하였다. 만족도는 10점 척도로 하여 매우 불만족은 1점, 보통 5점, 매우 만족 10점으로 하였다. 시술자 및 보호자 각각의 만족도는 통계 분석 SPSS 13.0을 이용하여 연속변수는 독립표본 T 검정을, 비연속변수는 카이제곱 검정을 하였다.

## 결 과

전체 대상환자 134명이 내원하였으며 이중 25명은 보호자가 연구 참여를 거절하였고 9명은 시술자가 연구 방법을 제대로 따르지 않아 연구에서 제외하였다. 1차 투여 후 진정 실패한 환자 수는 근육 9명, 비강 투여 33명이었고, 2차 투여 후 진정 실패한 환자 수는 근육 0명, 비강 투여 22명이었다. 2차 투여시의 진정이 1차 투여시보다 더 낮아지는 경우는 없었으며, 2차 투여에도 진정 실패한 환자 22명은 thiopental을 관장 투여 하거나 그대로 봉합하였다. 시술 중 구토 증상을 보이는 환자는 없었으며, 호흡곤란을 보이는 환자는 근육 주사한 군에서 약한 정도 및 중등도가 각각 5명, 2명이었고, 비강 분무한 군에서는 오직 1명만이 약한 정도의 호흡곤란 증상을 보였으나 이들 모두 간단한 기도 유지만으로 산소 포화도의 감소 없이 호전되었다. 각 군에서 월령, 체중, 성별, 상처 길이, 봉합 시간, 진정 시간부터 퇴원할 때까지의 응급실 체류시간은 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 1). 약물 투여시의 저항 정도는 근육의 경우 50명중 17명이 강한 저항을 보이고 25명이 가벼운 저항을 보인 반면, 비강 투여한 경우 50명중 36명이 강한 저항을 보였다. 약물 투여에 저항이 전혀 없었던 환자는 그 총 인원이 적어 통계적인 의미가 없었으나, 가볍거나 또는 심한 저항을 보인 환자들 중에서는 비강 투여한 환자에서 불충분한

진정에 이른 이가 통계적으로 유의하게 많았다. 보호자의 만족도는 비강 투여한 군이 통계적으로 유의하게 낮았다 (Table 2). 진정 척도로 평가한 진정 정도는 근주한 환자는 82% (50명중 41명)에서, 비강 분무한 환자는 34% (50명중 17명)에서 성공적인 진정을 보였고, 진정의 깊이도 근주한 군에서 더 깊게 나와서 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 진정 방법에 대한 시술자의 만족도도 근주한 군이 유의하게 더 높았다 (Table 3). 진정제 투여 후 시간에 따른 생체 징후는 두 군 간에 유의한 차이가 없었다 (Table 4).

## 고 찰

술기 진정 및 진통 (Procedural sedation and analgesia, PSA)은 1998년 미국응급의학회 (American college of emergency physician, ACEP)가 제안한 개념으로 응급실에서 통증성 술기를 시행하는데 환자와 시술자 만족도

를 유지하면서 합병증이 없도록 하기 위해 만들어졌다<sup>10</sup>. 특히 소아술기 진정 및 진통에서는 환자의 통증과, 공포, 불안을 최소화하고 환자의 안전을 유지하며 행동을 조절하고, 시술에 대한 기억상실과 안전한 퇴원까지를 생각하면서 시술의 목적과 시간, 환자의 연령 및 신체 상태, 시술자의 경험 등을 종합적으로 고려하여 약물을 선택해야한다. 약물 투여 방법도 경구 복용, 정맥주사, 근육주사, 관장, 비강 투여 등의 다양한 방법 중 한 가지를 선택해야한다. 이 중 약물의 비강 내 투여는 비침습적인 방법으로 통증이 적고, 문맥 순환을 거치지 않아 높은 생체 이용률을 보인다<sup>11,12</sup>. 또한 비강 내의 풍부한 혈관총과 후각 신경을 통해 지주막하 공간으로 연결되어 있어 뇌척수액으로 빠르게 흡수될 수 있다는 장점을 가지고 있다<sup>13-15</sup>.

Ketamine은 높은 수용성과 thiopentone의 10배에 달하는 지용성을 띠고 있다. Phencyclidine의 유도체로서 중추 또는 척수의 아편수용체 (opiate receptor)와 반응하여 진통 효과를 보이며, thalamoneocortex와 변연계 (limbic

**Table 1.** Demographic profile in each groups

	IN group Mean $\pm$ SD (n=50)	IM group Mean $\pm$ SD (n=50)	p value
Age (month)	29.2 $\pm$ 12.6	28.1 $\pm$ 11.5	0.656
Weight (kg)	12.94 $\pm$ 2.56	12.60 $\pm$ 3.79	0.604
Gender (Male:Female)	29:21	26:24	0.546
Length of wound (cm)	1.52 $\pm$ 0.65	1.61 $\pm$ 0.76	0.517
Duration of suture (minute)	10.39 $\pm$ 6.53	9.40 $\pm$ 6.05	0.454
Duration from sedation to discharge (minute)	132 $\pm$ 66.18	113 $\pm$ 41.77	0.087

IN: intranasal, IM: intramuscular, SD: standard deviation

**Table 2.** Resistance, sedation score and satisfaction of parents

		IN group (n=50)	IM group (n=50)	p value
Resistance	Sedation score			
None	$\geq 4$	1	4	0.556
	$< 4$	0	4	
Mild	$\geq 4$	6	22	0.009
	$< 4$	7	3	
Severe	$\geq 4$	10	15	0.000
	$< 4$	26	2	
Satisfaction of parents		4.98 $\pm$ 3.04	7.00 $\pm$ 2.01	0.000

IN: intranasal, IM: intramuscular

**Table 3.** Sedation score and satisfaction of physician

	IN group (n=50)	IM group (n=50)	p value
Successful rate of first administration (cutoff value; 4 points)	34% (17/50)	82% (41/50)	0.000
Mean of sedation depth after first administration (Mean $\pm$ SD)	2.62 $\pm$ 1.40	4.20 $\pm$ 0.86	0.000
Satisfaction of physician	6.09 $\pm$ 2.90	7.42 $\pm$ 2.08	0.031

IN: intranasal, IM: intramuscular, SD: standard deviation

system) 사이의 기능적, 전기적 해리를 유발하는 해리성 마취제이다<sup>16,17</sup>. 1965년 Domino 등<sup>18</sup>에 의해 해리성 마취제로서 연구가 시작되어 오랜 시간 임상적으로 널리 사용되어 왔고 약물에 대한 풍부한 이해가 이루어졌다<sup>19-21</sup>. 특히 응급실에서의 소아의 통증성 술기에 필요한 진정제의 특징들을 가지고 있어 흔히 사용되고 있다. 또한 심혈관 기능을 자극하여 저혈압이 발생할 가능성이 낮으며 기본적인 반사 기능이 유지되고 호흡 기능 저하도 적다. 반복적인 투여로 인한 독성이 없고 기억상실 기능 등의 장점을 가지고 있으며, Ketamine을 사용한 많은 환자군에 대한 조사 결과 안전성이 높은 것으로 알려져있다<sup>17,22,23</sup>.

Ketamine의 투여 방법은 대부분 침습적으로 안면부 열상과 같은 통증성 술기에서 비강 내 투여같은 비침습적인 방법이 기존에 비해 효과적이며 만족도가 높은가에 대한 연구는 알려지지 않았다.

Ketamine 근육 주사는 오랜 기간 사용되어온 방법으로 Green 등<sup>24</sup>에 의하면 4~5 mg/kg이 적당한 것으로 알려져 있다. 비강 분무는 Malinovsky 등<sup>11</sup>의 수술전 처치로 9 mg/kg에서 마취유도가 가능하다고 하였으며, 본 연구진이 예비 실험군에서 5~9 mg/kg 시범 사용 후 5 mg/kg에서는 얇은 진정이 이루어지고 9 mg/kg에서는 약물의 용적이 과다하여 비강 주위로 흐르는 경우가 많아 8 mg/kg를 적정 용량으로 선택하였다. 비강 투여 방법에는 점적 방법

과 분무 방법이 있으나 약물을 안개처럼 분무하는 방법이 구인두부위로 소실되는 양을 최소화하고 뇌척수액에서의 약물 농도를 높이며 환자의 저항이 적고 진정효과도 높다고 한다<sup>25,26</sup>.

그러나 실제로 이번 연구에서 비강 투여한 군은 근육 주사한 군에 비해 진정 정도가 더 낮았고, 봉합을 위해 더 많은 수에서 추가 진정이 필요했다. 이처럼 얇은 진정도는 결국 낮은 시술자 만족도와 관련되어 있다고 생각된다.

Ketamine 투여 시 비강 자극으로 인해 환자는 강한 저항을 보였다. 연구자의 시각에서 비침습적이긴 하지만 이런 처치를 받는 소아에서는 눈과 안면부를 향하는 물체에 대한 두려움, 약물 주입시 자극 등 연구자가 예상치 못한 두려움을 느낀 것으로 생각된다. 약물의 양이 많은 경우에는 분무 후에 기침을 하거나, 분무된 약물이 인후두를 따라 흘러서 구토를 유발하는 경우도 있었다. 이번 연구 결과에서 보듯이 근주 방법에 비해 비강 투여는 환자의 저항이 심할수록 더 낮은 수에서 진정이 되었고 이는 저항에 의해 점막에 이르는 약물양이 감소했음을 의미한다. 또한 1회 약물 투여로는 충분한 진정이 되지 않아, 66%에서 추가 투여해야 봉합에 필요한 적절한 진정이 이루어질 수 있었으며, 일부에서는 진정에 실패하였다. 이처럼 비강 투여의 불편감은 보호자의 낮은 만족도와도 직접적으로 관련되어 있을 것으로 보인다. Midazolam의 비강 투여를 이용한 기존의 연구에

**Table 4.** Physiological parameters in the 2 Groups

	IN group (Mean ± SD)	IM group (Mean ± SD)	p value
<b>Baseline</b>			
SBP	109.70 ± 17.07	110.59 ± 18.66	0.805
DBP	67.22 ± 17.15	69.75 ± 20.09	0.504
MBP	77.76 ± 16.44	79.29 ± 18.51	0.666
HR	122.00 ± 23.69	115.60 ± 25.55	0.197
RR	25.42 ± 6.07	24.58 ± 7.55	0.541
Sat	99.40 ± 0.83	99.82 ± 0.39	0.163
<b>20 minutes</b>			
SBP	115.34 ± 19.42	115.12 ± 16.29	0.951
DBP	71.56 ± 14.06	72.08 ± 12.61	0.846
MBP	82.30 ± 13.66	83.74 ± 12.91	0.598
HR	130.86 ± 24.22	122.80 ± 15.98	0.053
RR	25.88 ± 6.91	25.70 ± 7.03	0.898
Sat	99.60 ± 0.73	99.28 ± 1.51	0.182
<b>40 minutes</b>			
SBP	115.22 ± 13.20	116.67 ± 25.40	0.873
DBP	74.30 ± 13.65	69.33 ± 16.17	0.565
MBP	82.70 ± 13.90	79.67 ± 15.01	0.727
HR	124.17 ± 22.89	116.33 ± 17.90	0.576
RR	24.61 ± 4.77	23.33 ± 2.89	0.659
Sat	99.57 ± 0.73	99.30 ± 0.58	0.6030

IN: intranasal, IM: intramuscular, SD: standard deviation, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, MBP: mean blood pressure, HR: heart rate, RR: respiration rate, Sat: saturation.

서도 비강의 불편감, 쓴 맛 등의 부작용으로 인해 침습적인 방법보다 더 고통스러울 수 있다는 점을 언급한 바 있다<sup>27,28)</sup>. 또한 midazolam을 이용한 연구에서 침습적인 방법이 효과적인 진정을 유도할 수 있다면 보호자의 만족도도 높을 수 있다는 기존의 유사한 연구와 같은 결과를 보였다<sup>29)</sup>.

시술 도중에 심각한 호흡곤란 증상을 보이거나 산소 포화도가 감소한 환자는 없었다. 시술 후에 환자는 퇴원 기준을 모두 만족시킬 때까지 응급실에서 관찰 후 퇴원하였으며, 이는 진정 후 2시간까지 생길 수 있는 구토, 어지럼증, 실조증 발생여부를 확인하고 안전하게 퇴원시킬 수 있어 더 보존적인 방법으로 받아들여진다<sup>29,30)</sup>.

이번 연구에서 진정제 투여 시간으로부터 퇴원까지의 응급실 체류 시간은 두 군 간에 통계적으로 유의하게 차이나지는 않았지만 근주보다 비강 내 분무가 더 길게 나타났다. 근주 방법이 더 깊은 진정에 이르렀음에도 불구하고, 응급실 체류 시간이 비강 내 분무가 더 긴 이유는 후자가 불충분한 진정으로 인해 추가 투여하는데 소모되는 시간이 추가로 들었기 때문이라 생각된다.

이번 연구의 제한점은 일부에서 진정제 투여자와 시술자가 동일하고 이로 인해 비맹검법으로 진행하여 시술자가 투여된 약물에 대한 정보 및 약물 투여시의 어려움을 알고 있으므로 시술자 만족도 평가에 영향을 미칠 수 있다는 것이다. 또한 비강 내 분무는 교육을 하였으나 이는 삽입하는 깊이, 투여 속도, 환자의 저항 정도에 따라 비강 점막에까지 이르는 약물의 양이 현저하게 차이날 수 있다.

## 결 론

응급실에서 소아 진정 목적으로 투여하는 ketamine 비강 분무 방법은 환아에게 침습적인 술기로 느껴질 수 있으며, 진정 정도가 낮아서 통증성 술기의 진정 방법으로 일차 선택하기에는 미흡하다.

## 참고문헌

- Krauss B. Management of acute pain and anxiety in children undergoing procedure in the emergency department. *Pediatr Emerg Care* 2001;17:115-22.
- Choi SC, Kim JW. Pediatric procedural sedation and analgesia in the emergency department. *J Soonchunhyang Med Coll* 2006;12:321-30.
- Wilton NCT, Leigh J, Rosen DR, Pandit UA. Preanesthetic sedation of preschool children using intranasal midazolam. *Anesthesiology* 1988;69:972-5.
- Lane RD, Schunk JE. Atomized intranasal midazolam use for minor procedures in the pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care* 2008;24:300-3.
- Roelofse JA, Shipton EA, de la Harpe CJ, Blignaut RJ. Intranasal sufentanil/midazolam versus ketamine/midazolam for analgesia/sedation in the pediatric population prior to undergoing multiple dental extractions under general anesthesia: a prospective, double-blind, randomized comparison. *Anesth Prog* 2004;51:114-21.
- Diaz ZH. Intranasal ketamine preinduction of paediatric outpatients. *Paediatr Anaesth* 1997;7:273-8.
- Weksler N, Ovadia L, Muati G, Stav A. Nasal ketamine for paediatric premedication. *Can J Anaesth* 1993;40:119-21.
- Acworth JP, Purdie D, Clark RC. Intravenous ketamine plus midazolam is superior to intranasal midazolam for emergency paediatric procedural sedation. *Emerg Med J* 2001;18:39-45.
- Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br Med J* 1974;2:656-9.
- Clinical policy for procedural sedation and analgesia in the emergency department. American College of Emergency Physicians. *Ann Emerg Med* 1998;31:663-77.
- Malinovsky JM, Servin F, Cozian A, Lepage JY, Pinaud M. Ketamine and norketamine plasma concentrations after i.v., nasal and rectal administration in children. *Br J Anaesth* 1996;77:203-7.
- Yanagihara Y, Ohtani M, Kariya S, Uchino K, Hiraishi T, Ashizawa N, 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.
- Zempsky WT. Alternative routes of drug administration--advantages and disadvantages (subject review). *Pediatrics* 1998;101:730-1.
- Jackson RT, Tigges J, Arnold W. Subarachnoid space of the CNS, nasal mucosa, and lymphatic system. *Arch Otolaryngol* 1979;105:180-4.
- Löwhagen P, Johansson BB, Nordborg C. The nasal route of cerebrospinal fluid drainage in man. A light-microscope study. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1994;20:543-50.
- Collins JG. Effects of ketamine on low intensity tactile sensory input are not dependent upon a spinal site of action. *Anesth Analg* 1986;65:1123-9.
- Cörssen G, Miyasaka M, Domino EF. Changing concepts in pain control during surgery: dissociative anesthesia with CI-581. A progress report. *Anesth Analg* 1968;47:746-59.
- Domino EF, Chodoff P, Corssen G. Pharmacologic effects of CI-581, a new dissociative anesthetic, in man. *Clin Pharmacol Ther* 1965;6:279-91.
- White PF, Way WL, Trevor AJ. Ketamine--its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology* 1982;56:119-36.
- Reich DL, Silvey G. Ketamine: an update on the first

- twenty-five years of clinical experience. *Can J Anaesth* 1989;36:186-97.
21. Green SM, Johnson NE. Ketamine sedation for pediatric procedures: part 2, review and implications. *Ann Emerg Med* 1990;19:1033-46.
  22. Green SM, Rothrock RG, Lynch EL, Ho M, Harris T, Hestdalen R, et al. Intramuscular ketamine for pediatric sedation in the emergency department: safety profile in 1,022 cases. *Ann Emerg Med* 1998;31:688-97.
  23. Green SM, Rothrock SG, Harris T, Hopkins GA, Garrett W, Sherwin T. Intravenous ketamine for pediatric sedation in the emergency department: safety profile with 156 cases. *Acad Emerg Med* 1998;5:971-6.
  24. Green SM, Hummel CB, Wittlake WA, Rothrock SG, Hopkins GA, Garrett W. What is the optimal dose of intramuscular ketamine for pediatric sedation? *Acad Emerg Med* 1999;6:21-6.
  25. Ljung B, Andréassou S. Comparison of midazolam nasal spray to nasal drops for the sedation of children. *J Nucl Med Technol* 1996;24:32-4.
  26. Primosch RE, Guelmann M. Comparison of drops versus spray administration of intranasal midazolam in two- and three-year-old children for dental sedation. *Pediatr Dent* 2005;27:401-8.
  27. Ljungman G, Kreuger A, Andréasson S, Gordh T, Sörensen S. Midazolam nasal spray reduces procedural anxiety in children. *Pediatrics* 2000;105:73-8.
  28. Kogan A, Katz J, Efrat R, Eidelman LA. Premedication with midazolam in young children: a comparison of four routes of administration. *Paediatr Anaesth* 2002;12:685-9.
  29. Acworth JP, Purdie D, Clark RC. Intravenous ketamine plus midazolam is superior to intranasal midazolam for emergency paediatric procedural sedation. *Emerg Med J* 2001;18:39-45.
  30. Dachs RJ, Innes GM. Intravenous ketamine sedation of pediatric patients in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1997;29:146-50.