

# KETAMIN a jeho místo v analgezií na ICU

COLOURS OF SEPSIS 2023

MUDr. Petr Reimer, Ph.D.

KARIM FNO

---

# historie

- 1950s Parke-Davis Laboratories (Detroit, USA) – cyklohexaminy
- cesta k ideálnímu anestetiku s (nejen) analgetickými vlastnostmi
- 1956 VH Maddox - CI-395 – N-1-phenyl-cyclohexyl-piperidin (PCP)  
phencyclidine – Sernyl<sup>®</sup> - „angel dust“; stop 1978

**EJA**

*Eur J Anaesthesiol* 2017; **34**:571 – 575

**EDITORIAL**

**History of anaesthesia**

*The ketamine story – past, present and future*

Georges Mion

---

# historie

- 1962 Calvin Lee Stevens (Wayne State University) – derivát fencyklidinu - 2(0-chlorophenyl)-2-methyl-amino – cyklohexanon - CI-581 – **ketamin**
- 3.8.1964 – Guenter Corssen a Edward F. Domino (University of Michigan) podali poprvé ketamin člověku – 20-ti dobrovolníkům z věznice Jackson Prison
- „disociativní anestézie“ – navrhla manželka EF Domina Toni
- 1965 – první klinická studie
- 1970 – FDA schválení jako intravenózní anestetikum, Ketalar®

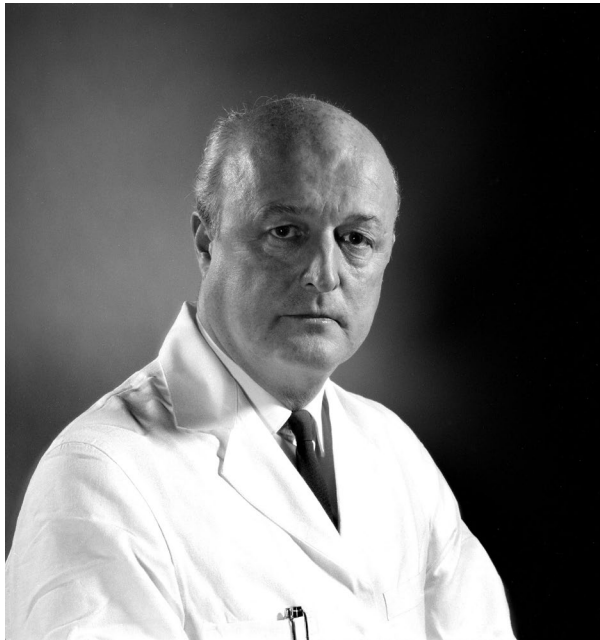
[Clin Pharmacol Ther. 1965 May-Jun;6:279-91.](#)

## **PHARMACOLOGIC EFFECTS OF CI-581, A NEW DISSOCIATIVE ANESTHETIC, IN MAN.**

[DOMINO EF, CHODOFF P, CORSSSEN G.](#)



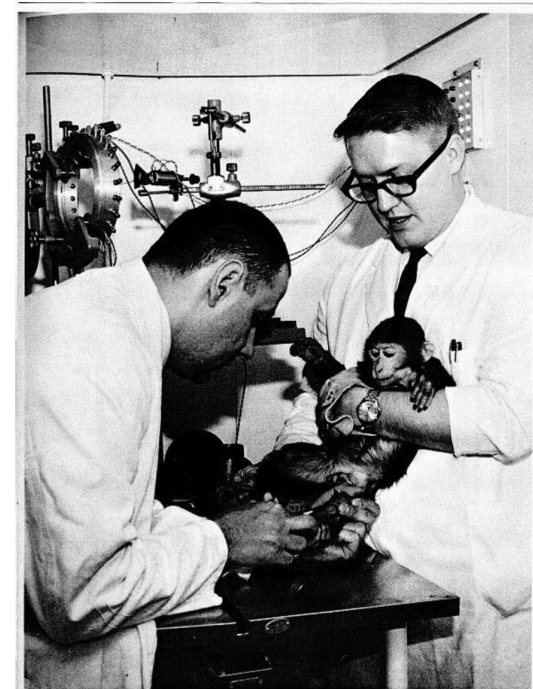
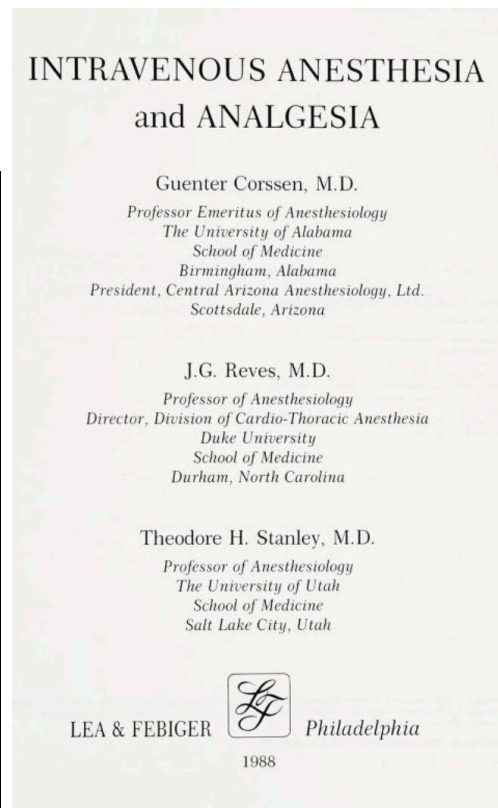
# Guenter Corssen a Edward F. Domino



*Anesthesiology*, 2010 Sep;113(3):678-84. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181ed09a2.

## Taming the ketamine tiger. 1965.

Domino EF<sup>1</sup>.



**Figure 2.** Ed Domino and his colleague are seen performing a pharmacology experiment on a monkey at the Lafayette Clinic in Detroit Michigan. Courtesy of the University of Michigan Bentley Historical Library.



# výzkum vědomí - 70.léta 20.st

John C. Lilly MD (1915 – 2001)

neurofyziolog

komunikace s delfíny

smyslová deprivace – floating tank

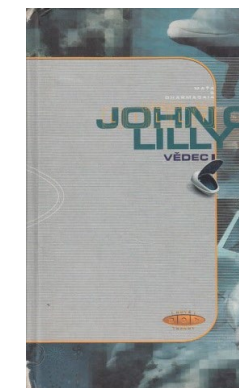
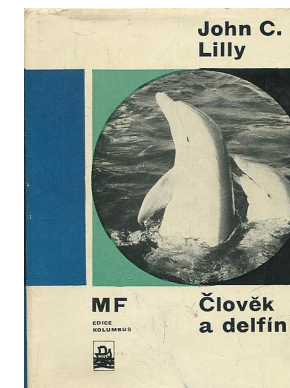
ketamin jako cesta do hlubin vědomí



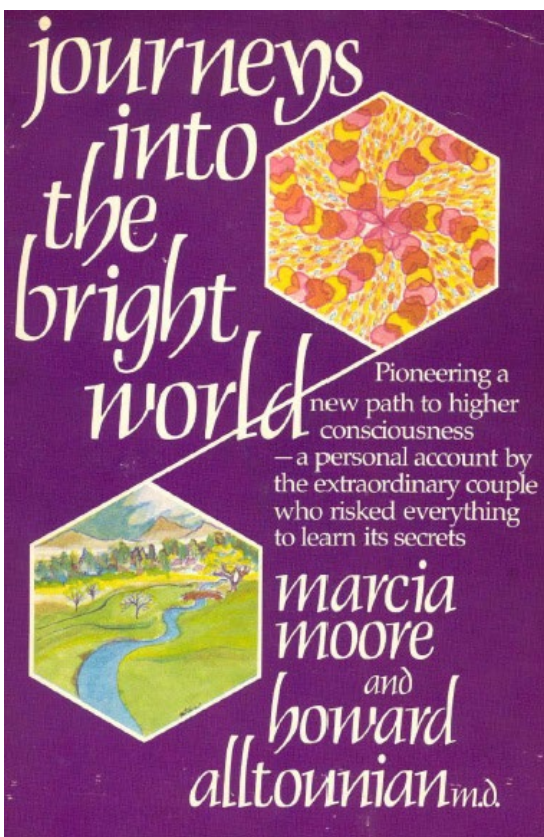
Programming and Metaprogramming in the Human Biocomputer

The Center of the Cyclone

Vědec, Maťa a Dharmagaia, 2000



# Anesteziolog a jóginka



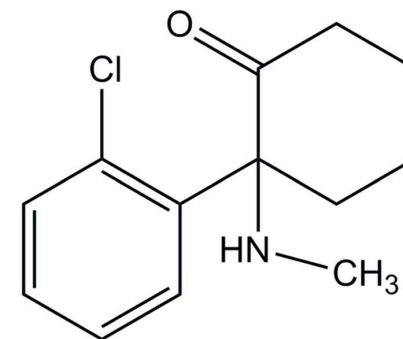
Why did Marcia Moore, the celebrated yoga teacher, astrologer and author, and Howard Sunny Alltounian, MD, a successful and respected anesthesiologist, risk their health, their careers, even their sanity?

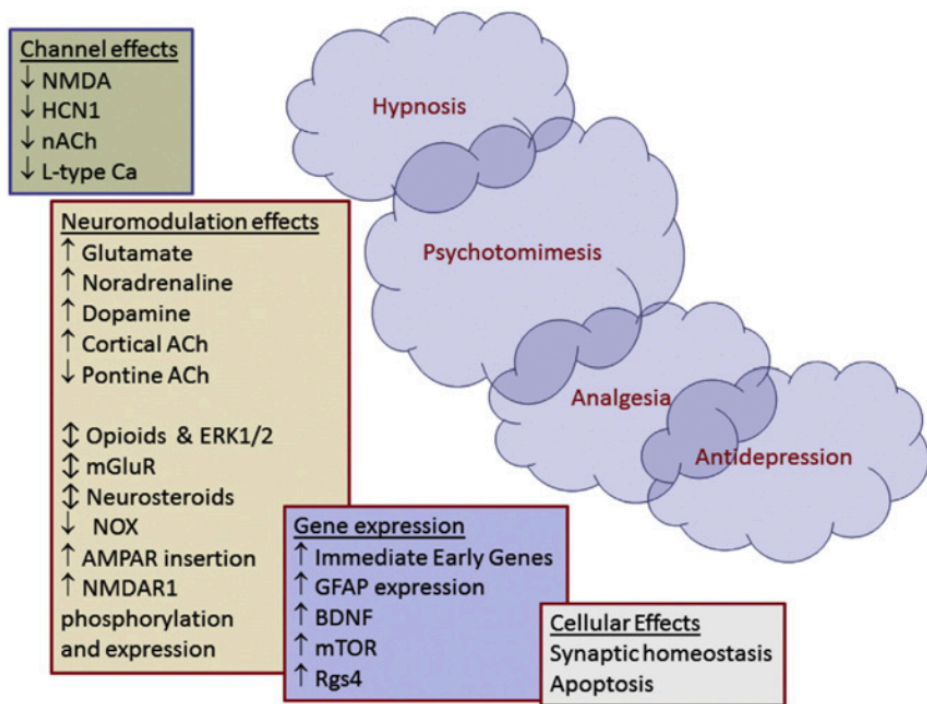
This is the intimate personal story of their life together, their love and their explorations into forbidden zones of higher consciousness. under the guidance of the goddess Ketamine.

---

# Ketamin – jedinečný lék

- Anestetikum
  - ...
  - Analgetikum
  - Antidepresivum (RD, PTSD)
  - Antiepileptikum (RSE)
  - Antiastmatikum (emergency)
  - Protizánětlivý – imunomodulans (?)
  - Neuroprotektce (?)
- 
- Sub-anestetické - Low dose dávkování
  - Přeceňovaný x opomíjený → střední “racionální” cesta
  - Dlouhodobé NÚ – ketaminem indukovaná uropatie (cystitida)





**Fig. 1.** Summary diagram of the neuropharmacological actions of ketamine and the resultant clinical effects. The rapid effects and actions are represented at the top left, and the more delayed and prolonged effects and actions are represented at the bottom right. HCN1 indicates hyperpolarization-activated cyclic nucleotide channels; ACh, acetyl choline; nACh, nicotinic acetyl-choline receptors; AMPA, a-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid; mGluR, metabotropic glutamate receptors; ERK1/2, extracellular signal-regulated kinases; NOX, NADPH oxidase; BDNF, brain-derived neurotrophic factor; mTOR, mammalian target of rapamycin; Rgs4, regulator of G protein signaling 4; L-type Ca<sub>2</sub>, L-type calcium channels; GFAP, glial fibrillary acidic protein. Reproduced with permission from Sleight et al [15].

Journal of Critical Care 35 (2016) 145–149



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Critical Care

journal homepage: [www.jccjournal.org](http://www.jccjournal.org)



Sedation/Delirium

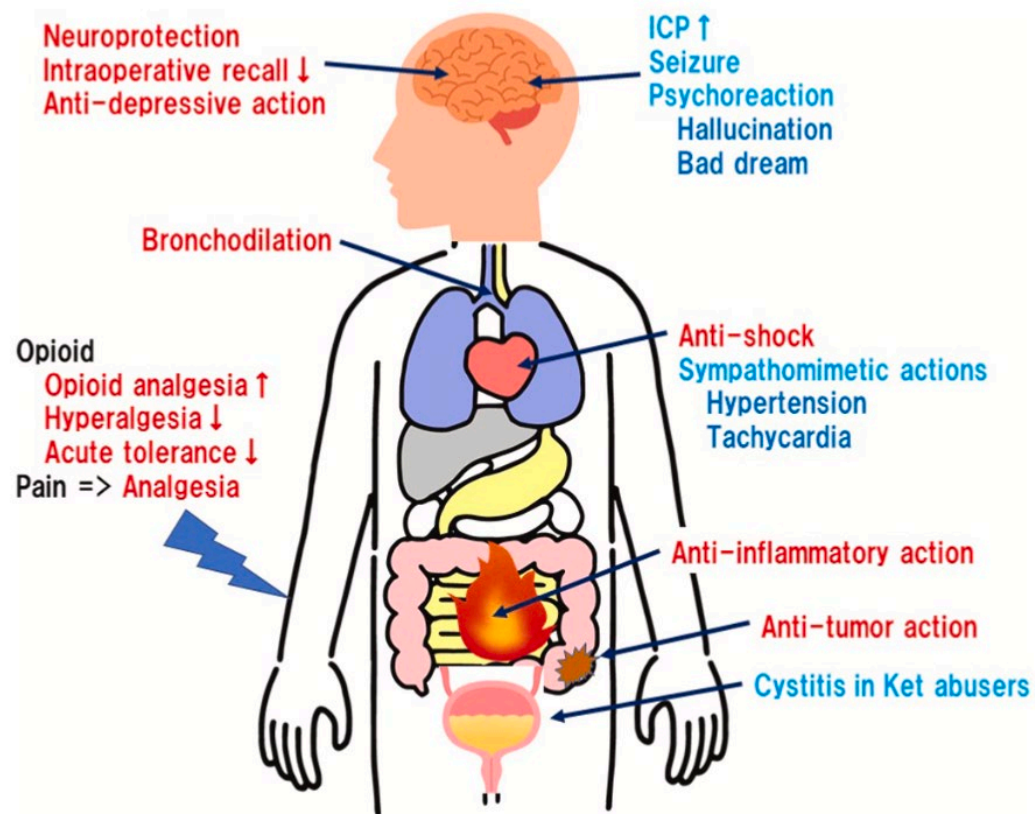
Ketamine for analgosedation in critically ill patients☆☆☆☆

Brian L. Erstad, PharmD, MCCM, Asad E. Patanwala, PharmD\*

Department of Pharmacy Practice & Science, College of Pharmacy, University of Arizona, 1295 N Martin Ave, PO Box 210202, Tucson, AZ, USA







**Fig. 2.** Beneficial effects and adverse reactions associated with the use of ketamine.

ICP: intracranial pressure, ↑: elevation, enhancement, ↓: reduction, prevention, inhibition. Red: beneficial effects, Blue: adverse reactions.

Neuropharmacology 216 (2022) 109171

Contents lists available at ScienceDirect

Neuropharmacology

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/neuropharm](http://www.elsevier.com/locate/neuropharm)



## Ketamine; history and role in anesthetic pharmacology

Kazuyoshi Hirota<sup>a,\*</sup>, David G. Lambert<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Department of Anesthesiology, Hirosaki University Graduate School of Medicine, Hirosaki, 036-8562, Japan

<sup>b</sup> Department of Cardiovascular Sciences (Anaesthesia, Critical Care and Pain Management), University of Leicester, Hodgkin Building, Leicester, LE1 9HN, UK

# Racemický ketamin

- směs dvou opticky aktivních izomerů, které jsou vůči sobě zrcadlově uspořádány (enantiomery) a rozdílně se otáčejí v polarizovaném světle
  - pravotočivý (S+) a levotočivý (R-)
  - většina zemí, ČR - Calypsol<sup>®</sup> (Gedeon Richter)
  - 500mg v 10 ml, 50mg/ml
-

# S (+) ketamin Ketanest®

- Německo, Rakousko, Itálie, Nizozemí, Finsko
- 2-4 x silnější anestetický, analgetický efekt, méně psychomimetických účinků, rychlejší recovery

**Table 4** Dosage of S(+)-ketamine for different effects (bolus values in mg/kg BW)

Effect	I. v. or I. o.	I. m.	Nasal ( <i>children</i> )	Rectal ( <i>children</i> )
<i>Analgesia</i> (Combination with opioids possible)	Bolus 0.125–0.25	Bolus 0.5 (to 1.0)	Bolus 0.5 (to 2.0)	Bolus 1.0 (to 2.0)
<i>Analgo-sedation</i>	Bolus 0.5 Continuous maintenance dose 0.3–1.5 mg/kg bw/h	Bolus 1.0 (to 2.0)	Bolus 2.0	Bolus 3.0 (to 5.0)
<i>Induction of (emergency) anesthesia</i>	Bolus 1.0–1.5	Bolus 2.5 (to 4.0)	–	–
<i>Maintenance of (emergency) anesthesia</i>	<i>Continuous maintenance dose</i> 1–3 mg/kg BW/h +midazolam 0.1 mg/kg BW/h <i>or</i> +propofol 1.0–3.0 mg/kg BW/h			
	<i>Bolus maintenance</i> 0.5 every 15–20 min +midazolam bolus (0.05 mg/kg BW) <i>or</i> propofol bolus (1.0 mg/kg BW)			

review article

Wien Klin Wochenschr (2018) 130:356–366  
<https://doi.org/10.1007/s00508-017-1299-3>



**Wiener klinische Wochenschrift**  
 The Central European Journal of Medicine

## S(+)-ketamine

Current trends in emergency and intensive care medicine

Helmut Trimmel · Raimund Helbok · Thomas Staudinger · Wolfgang Jaksch · Brigitte Messerer · Herbert Schöchl · Rudolf Likar

# S (+) ketamin

- dlouhodobé podávání k sedaci - variabilita farmakokinetiky (clearance, koncentrace, délky účinku)


Accepted: 19 August 2017

DOI: 10.1111/pan.13239

RESEARCH REPORT

WILEY **Pediatric Anesthesia**

## Pharmacokinetics of S-ketamine during prolonged sedation at the pediatric intensive care unit

Robert B. Flint<sup>1</sup>  | Carole N. M. Brouwer<sup>2</sup> | Anne S. C. Kranzlin<sup>2,3</sup> |  
Loraine Lie-A-Huen<sup>1</sup> | Albert P. Bos<sup>2</sup> | Ron A. A. Mathôt<sup>1</sup>

# farmakokinetika

- i.v. – n.ú. 30 s ▲ p.k. 3 min
  - i.m. – n.ú. 3 min ▲ p.k. 15-30 min; biologická dostupnost ↑90%
  - i.n. – ▲ p.k. 30-60 min, biologická dostupnost 45 % (bolest, děti)
  - p.r. – biologická dostupnost 30 %
  - p.o. - ↓ biologická dostupnost max 20 % (↑ first-pass efekt)
  - i.o., s.c., ed., sa
-

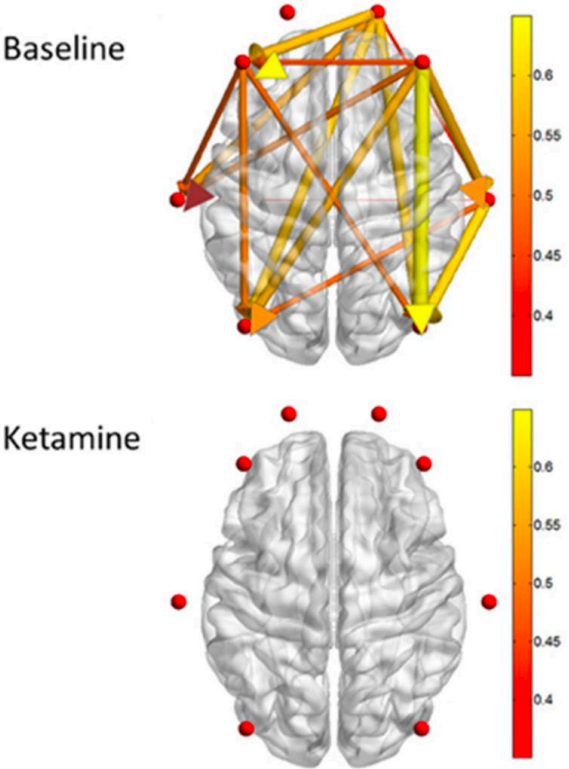
# farmakokinetika

- Délka účinku - forma aplikace + dávka 10 – 60 min ...
  - Metabolismus játra (cytochrom P 450), N-demethylace – norketamin (80%)  
20-30% původního účinku, perzistence 5 h (kont. iv. )
  - Benzodiazepiny prodlužují účinek (inhibice N-demethylace ketaminu)
  - nízká vazba na plazmatické bílkoviny (10-30%) + vysoká rozpustnost v tucích  
– rychle do CNS, výrazný distribuční objem
  - biologický (eliminační) poločas  $t_{1/2}$ : 2 – 3 h
-

# farmakodynamika

- Nekompetitivní antagonistá NMDA (N-metyl-D-aspartát) receptorů  
v závislosti na dávce analgezie → disociativní anestezie  
„rozpojení mezi neokortikálně-thalamickými a limbickými strukturami CNS“  
*psychedelický stav*
  - Supraspinální NMDAR – limbický systém (hippocampus, amygdala), emoce, paměť
  - Spinální NMDAR – blok spino-retikulární dráhy (emocionální složka bolesti) +  
↑ inhibiční účinek descendentních monoaminergních drah
-

# farmakodynamika



**FIGURE 3 | Measures of directed connectivity after induction with Ketamine, adapted from Blain-Moraes et al. (2014).** Graphical depiction of dominant feedback connectivity in the waking state that is neutralized after ketamine induction. Please see original article (Blain-Moraes et al., 2014) for additional information.



## Ketamine: 50 Years of Modulating the Mind

Linda Li<sup>1</sup> and Phillip E. Vilisides<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Internal Medicine, St. Joseph Mercy Hospital, Ann Arbor, MI, USA, <sup>2</sup> Department of Anesthesiology, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, MI, USA



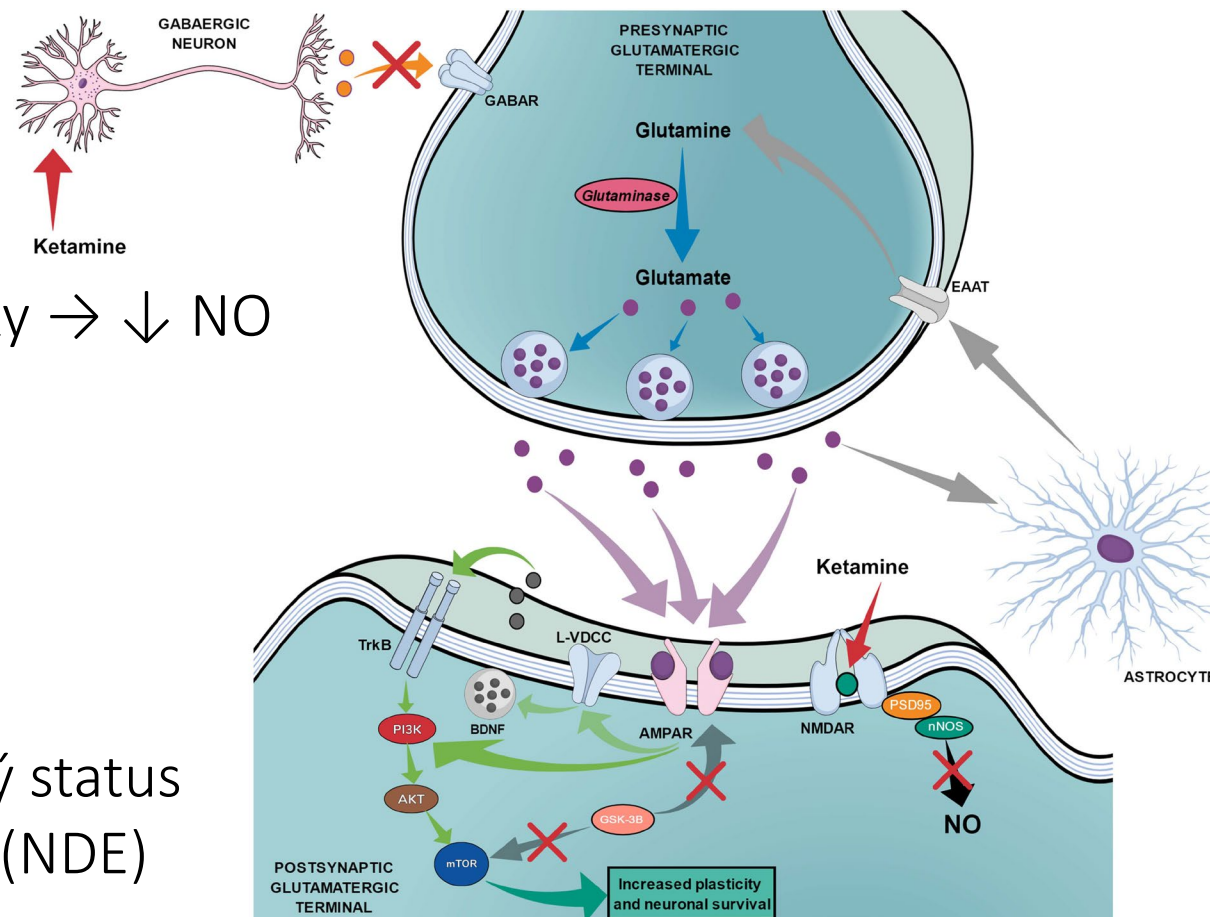
# farmakodynamika

Antagonismus NMDA -  $\downarrow$   $\text{Ca}^{2+}$  do buňky  $\rightarrow$   $\downarrow$  NO  
NO – nocicepční prvek

$\text{Mg}^{2+}$  vazebné místo na NMDAR

$\text{H}^+$  - antagonismus na NMDAR

$\downarrow$  pH - acidóza – ischemie – epileptický status  
patofyziologie near-death experiences (NDE)



# farmakodynamika

- $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$ ,  $\sigma$  opiátové receptory (analgetická modulace)
  - monoaminergní systém (noradrenalin, dopamin, serotonin) → hyperadrenergní stav – psychická alterace / anestezie
  - cholinergní systém – inhibičně na muskarinových a nikotinových receptorech – psychická alterace
  - $\text{Ca}^{2+}$  kanály
  - $\text{Na}^+$  kanály – antagonizuje – vlastnosti lokálního anestetika
-

Antagonism/inhibition	Agonism/activation
<i>NMDA receptors</i>	<i>Opioid receptors (particularly <math>\mu</math>, <math>\delta</math>)</i>
– Dissociative anesthesia	– Central antinociception
– Amnesia	<i>AMPA receptor</i>
– Inhibited sensory perception	– Antidepressant
– Analgesia	
<i>HCN channels</i>	<i>GABA<sub>A</sub> receptors</i>
– Hypnosis	– Anesthetic effects
<i>Calcium channels (L type voltage-dependent)</i>	
– Negative cardiac inotropy	
– Airway smooth muscle relaxation	
<i>Voltage-gated sodium channels</i>	
– Decreased parasympathetic activity	
– Local anesthetic effect	
<i>BK channels</i>	
– Analgesic effect on neuropathic pain	

Table used by courtesy of Linda Li and Phillip E. Visides [3] with permission of Frontiers Media SA

*NMDA* N-methyl-D-aspartate, *HCN* hyperpolarization-activated cyclic nucleotide, *BK* large conductance potassium channels, *AMPA*  $\alpha$  amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, *GABA<sub>A</sub>R*  $\gamma$ -aminobutyric acid A receptor



## Ketamine: 50 Years of Modulating the Mind

Linda Li<sup>1</sup> and Phillip E. Visides<sup>2\*</sup>

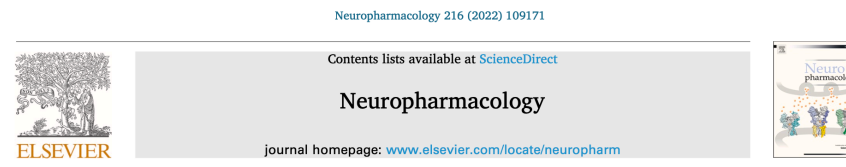
<sup>1</sup> Department of Internal Medicine, St. Joseph Mercy Hospital, Ann Arbor, MI, USA, <sup>2</sup> Department of Anesthesiology, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, MI, USA

# Ketamin – analgetikum na ICU

- Akutní pooperační bolest
  - + snížení množství opioidů (potenciace jejich účinku)
  - + prevence vzniku chronicity
  - + účinný u fantomových bolestí
  
- Dlouhodobá analgosedace na ICU (=dlouhodobé podávání opioidů)
  - prevence vzniku tolerance na opioidy
  - prevence vzniku hyperalgesie indukované opioidy (OIH)

Low dose dávky (0,06) - 0,15 – 0,5 - 1 mg/kg i.v./h (+)

ALE anestetické dávky ketaminu  $\mu$ ,  $\kappa$  opioidní receptory antagonizují



Ketamine; history and role in anesthetic pharmacology

Kazuyoshi Hirota <sup>a,\*</sup>, David G. Lambert <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Department of Anesthesiology, Hiroaki University Graduate School of Medicine, Hiroaki, 036-8562, Japan

<sup>b</sup> Department of Cardiovascular Sciences (Anaesthesia, Critical Care and Pain Management), University of Leicester, Hodgkin Building, Leicester, LE1 9HN, UK



# neurofyziologické podklady

- Antagonismus NMDAR + interakce s opioidními receptory
  - zabraňuje desenzitizaci (ztráta funkce) a internalizace opioidních receptorů ( $\beta$  arrestin) – prevence tolerance a OIH
- chronická bolest, neuropatická, fantomová bolest
  - =  $\uparrow$  senzitivace  $\uparrow$  up regulace NMDAR,  $\downarrow$  descendentních inhibičních drah
  - antagonismus NMDA = zabránění dlouhodobé potenciace (LTP) v důsledku bolestivých podnětů vedoucí C vlákny
- Antagonismus NMDA  $\downarrow$  „wind up“ (zprůvanění) fenomén – podráždění NMDAR v míše – rychlé šíření bolesti do neokortexu – velká senzitivace – podat před bolestivým podnětem

[CNS Neurosci Ther. 2013 Jun;19\(6\):370-80. doi: 10.1111/cns.12099. Epub 2013 Apr 10.](#)

---

**Ketamine pharmacology: an update (pharmacodynamics and molecular aspects, recent findings).**

[Mion G<sup>1</sup>](#), [Villeveille T.](#)

# Tolerance a OIH

- Tolerance – dlouhodobé užívání vystavení vysokým dávkám vede ke změnám CNS, jež snižují analgetickou odezvu na opioidy...může se vyskytnout i při akutním vystavení opioidům
  - Opioidy indukovaná hyperalgezie (OIH) – zesílení bolesti v důsledku užívání opioidů ( $\mu$  agonistů)
    - opioidy mohou aktivovat jak neurální mechanismy snižující bolest, tak facilitující
    - bez ohledu na délku, dávku
    - zvyšování dávky nevede k úlevě od bolesti
    - ultrakrátce působící opioidy (remifentanil) mohou indukovat
-

**Table 1.** Features of opioid tolerance vs opioid-induced hyperalgesia

Features	Opioid Tolerance	Opioid-Induced Hyperalgesia
1. Pain characteristics	Typically unchanged from original pain	More diffuse, other locations, whole body allodynia hyperalgesia
2. Pain sensitivity	Unchanged	Decreased
3. Expected response to increased opioid dose	Pain improves	Pain worsens
4. Expected response to decrease in opioid dose	Pain worsens	Pain improves

Adapted from Mitra.<sup>71</sup>

---

**SUMMARY ARTICLES**

---

**Opioid-Induced Hyperalgesia and Burn Pain**

---

Joseph R. Holtman, Jr., MD, PhD, W. Scott Jellish, MD, PhD

---

**Table 2.** Clinical strategies for modulation of opioid-induced hyperalgesia

- 1 Titrate down (decrease) dose of currently administered opioid
- 2 Opioid rotation—e.g., methadone substitution
- 3 Use of adjuvant drugs to modulate OIH—e.g., NMDA antagonist
- 4 Avoid episodes of opioid withdrawal

OIH, opioid-induced hyperalgesia.

**Table 3.** Clinically available drugs for potential modulation of opioid-induced hyperalgesia

Drug Class	Drug
NMDA antagonists	Ketamine
	Dextromethorphan
	Memantine
NSAIDs (COX-2 inhibitor)	Parecoxib
Alpha-2 agonists	Clonidine
	Dexmetomidine
Delta-2 calcium channel antagonist	Gabapentin
	Pregabalin
Serotonin receptor antagonist (5-HT <sub>3</sub> )	Ondansetron
	Dolasetron
Beta-receptor antagonist	Esmolol
	Propranolol

NMDA, N-methyl-D-aspartate; COX, cyclooxygenase, NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

## SUMMARY ARTICLES

# Opioid-Induced Hyperalgesia and Burn Pain

Joseph R. Holtman, Jr., MD, PhD, W. Scott Jellish, MD, PhD



# Doporučení stran low dose ?

do 0,35 mg/kg bolus

do 1 mg/kg/h

0,15 mg/kg/h bez psychomimetických účinků

Can J Anesth/J Can Anesth (2011) 58:911–923  
DOI 10.1007/s12630-011-9560-0

## REPORTS OF ORIGINAL INVESTIGATIONS

**A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia**

**Revue méthodique de l'utilisation de la kétamine intraveineuse pour l'analgésie postopératoire**

Kevin Laskowski, MD · Alena Stirling, MD ·  
William P. McKay, MD · Hyun J. Lim, MD

## REGIONAL ANESTHESIA AND ACUTE PAIN

### SPECIAL ARTICLE

OPEN

**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**

*Eric S. Schwenk, MD,\* Eugene R. Viscusi, MD,\* Asokumar Buvanendran, MD,† Robert W. Hurley, MD, PhD,‡  
Ajay D. Wasan, MD, MSc,§ Samer Narouze, MD, PhD,|| Anuj Bhatia, MD, MBBS,\*\* Fred N. Davis, MD,††  
William M. Hooten, MD,‡‡ and Steven P. Cohen, MD§§*

# Antidepressivum

- role glutamátového systému – antagonizace NMDA – antidepressivní účinek (1990s.)
- ↑ BDNF (brain derived neurotrophic factor)
- rychle účinkující antidepressivum (vč. rezistentní formy)
- PTSD (posttraumatic stress disorder) ↓ Health-Related Quality of Life


# Deprese, PTSD

- jednoznačný výskyt u pacientů dlouhodobě na ICU
- variabilita v podání
- 0,5 – 0,75 mg/kg 1h infuze (3 cykly/3 dny)

*Review of a Large Clinical Series*

## “Novel Management of Depression Using Ketamine in the Intensive Care Unit”

Abhishek R. Giri<sup>1</sup> , Nirmaljot Kaur<sup>1</sup>, Siva Naga S. Yarrarapu<sup>1</sup>, Kathleen A. Rottman Pietrzak<sup>1</sup>, Christian Santos<sup>1</sup>, Philip E. Lowman<sup>1</sup>, Shehzad Niaz<sup>1</sup>, Pablo Moreno Franco<sup>1</sup>, and Devang K. Sanghavi<sup>1</sup>

Journal of Intensive Care Medicine  
2022, Vol. 37(12) 1654-1661  
© The Author(s) 2022  
Article reuse guidelines:  
sagepub.com/journals-permissions  
DOI: 10.1177/08850666221088220  
journals.sagepub.com/home/jic  


## Posttraumatic Stress Disorder (PTSD) After Critical Illness: A Conceptual Review of Distinct Clinical Issues and Their Implications

James C. Jackson  
Vanderbilt University School of Medicine and Veterans Affairs  
Tennessee Valley Geriatric Research, Education and Clinical  
Center, Nashville, Tennessee

Jennifer E. Jutte  
University of Washington School of Medicine

# Protizánětlivé působení ?

Low dose dávky perioperačně snižují CRP, Il-6, Il-10

- podání „low dose“ (0,25mg – 0,5 / kg) před stavem vedoucím k „imunostimulaci“ vede k efektivní „imunomodulaci“, taktéž podání během již probíhající „imunostimulace“ je s efektem
- ketamin - antagonist na cholinergních (muskarinových a nikotinových) receptorech + antagonizace NMDA v nucleus tractus solitarius (NTS) → ↓  
tonus nervu vagu - ↓ protizánětlivé působení

[Acta Anaesthesiol Belg. 2011;62\(1\):47-58.](#)

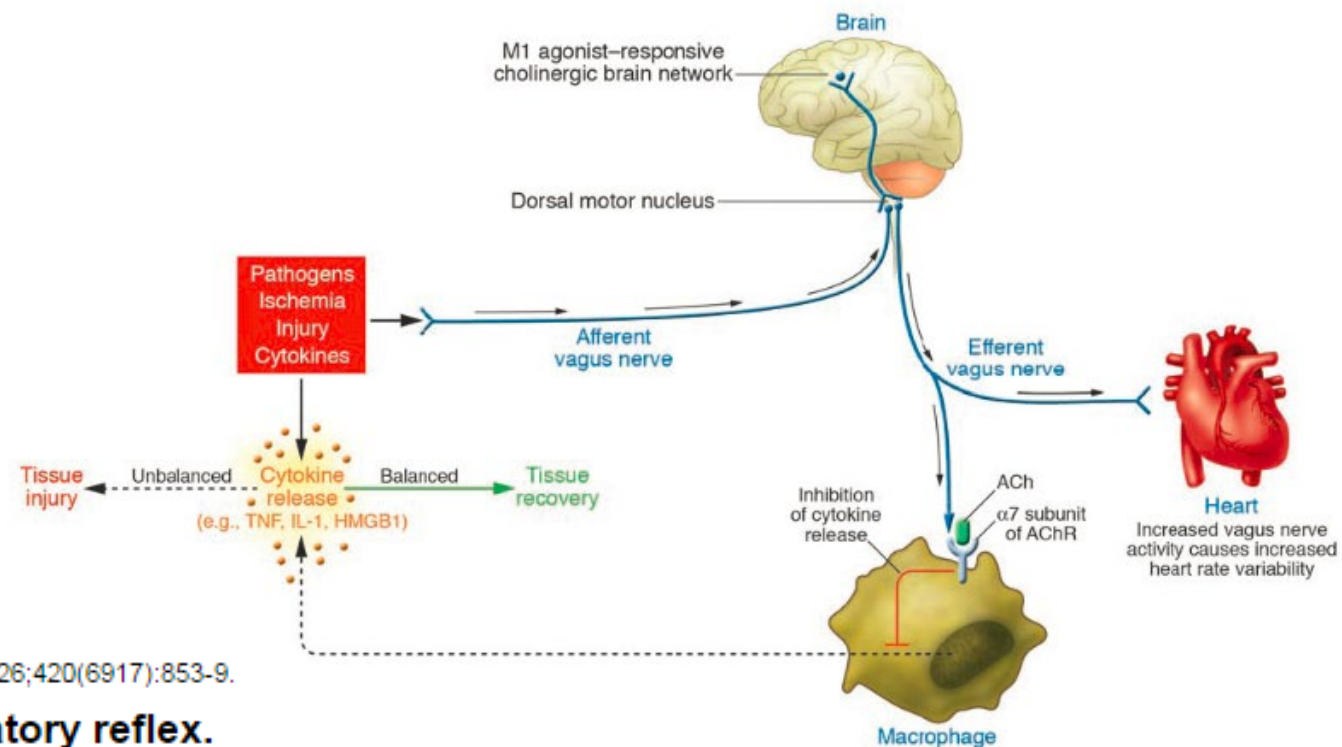
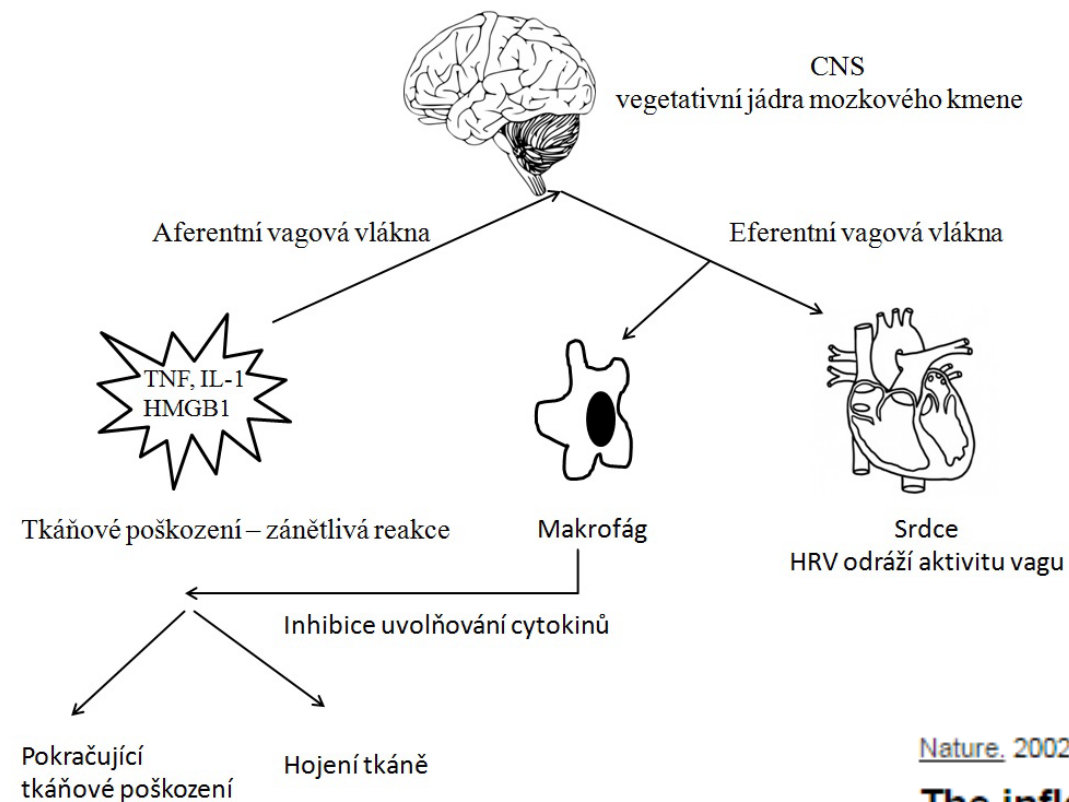
**The anti-inflammatory effects of ketamine: state of the art.**

[Loix S<sup>1</sup>](#), [De Kock M](#), [Henin P](#).

---

# Neuro – imunitní propojení

## The Cholinergic Anti – inflammatory Pathway



[Nature](#). 2002 Dec 19-26;420(6917):853-9.

**The inflammatory reflex.**

[Tracey KJ](#)<sup>1</sup>.

# neuroprotektce ?

prevence excitotoxicity, neurodegenerace ?

- glutamátový systém / NMDA receptory → vývoj + plasticita mozku
  - ischemie → selhání transportních membránových systémů → ↑ glutamát extracelulárně → ↑ stimulace NMDA → ↑  $\text{Ca}^{2+}$  intracelulárně → apoptóza selhání  $\text{Na}^+$  /  $\text{K}^+$  pumpy
  - glutamátová excitotoxicita hraje roli v patogenezi neurologických degenerativních onemocnění (Alzheimerova n., Parkinsonova n., ALS, Huntingtonova n.)
  - Memantine (antagonista NMDA) – adjuvantní léčba Alzheimerovy n.
-

# antikonvulzivum

- Status epilepticus (SE) - křeče > 30 min → Refrakterní SE - křeče > 60 min + rezistentní na kombinaci antiepileptik (benzodiazepinů - fenytoinu – valproátu – barbiturátu) mortalita > 30%
- ↓ GABA receptorů + ↑ NMDA receptorů → ↑ RSE → poškození neuronů
- ketamin – antagonist NMDA + antiinflamatorní + antioxidační → neuroprotektce
- Dávka ? : 1 – 2 mg/kg iv bolus + 0,5 - 1 – 2 mg/kg/h

[Seizure](#). 2015 Aug;30:14-20. doi: 10.1016/j.seizure.2015.05.010. Epub 2015 May 19.

**Ketamine for the treatment of refractory status epilepticus.**

Fang Y<sup>1</sup>, Wang X<sup>2</sup>.

---

# antiastmatikum

- NMDAR v dýchacích cestách – antagonismus bronchodilatace
- Blok re-uptaku noradrenalinu – ↑  $\beta_2$  receptory – bronchodilatace
  
- Dávka 0,5 – 1,5 – 2 mg iv (im)  
0,15 – 2,5 mg/kg/h

Therapeutics and Clinical Risk Management

Dovepress

open access to scientific and medical research

 Open Access Full Text Article

REVIEW

## Is ketamine a lifesaving agent in childhood acute severe asthma?

This article was published in the following Dove Press journal:  
Therapeutics and Clinical Risk Management  
22 February 2016  
[Number of times this article has been viewed](#)



