

PROSPECTS

IN PHARMACEUTICAL SCIENCES

Prospects in Pharmaceutical Sciences, 22(3), 156-163
<https://prospects.wum.edu.pl/>

Review

RENAISSANCE OF KETAMINE

Kinga Kocur^{*1}, Katarzyna Camlet², Anna Ziobro², Mateusz Ziomek³, Wojciech Kaźmierski⁴, Paulina Lis⁵, Jakub Jurek⁴, Anna Lis⁵

¹ District Hospital in Oświęcim, 32-600, Oświęcim, Poland.

² District Hospital in Zakopane, 34-500, Zakopane, Poland.

³ Military Institute of Medicine - National Research Institute, 04-141, Warsaw, Poland.

⁴ Faculty of Medicine and Health Sciences, Andrzej Frycz Modrzewski Krakow University, 30-705, Krakow, Poland.

⁵ Leszek Giec Upper-Silesian Medical Centre of the Medical University of Silesia in Katowice, 40-635 Katowice, Poland.

Received: 01.07.2024 / Accepted: 30.07.2024 / Published: 18.09.2024

ABSTRACT

The history of ketamine began in the 1960s. Ketamine is a specific anesthetic drug that exhibits analgesia, has a stabilizing impact on the cardiovascular system and does not significantly depress the respiratory system. It is responsible for causing the so-called dissociative effect. The effects of ketamine depend on the dose. Its mechanism of action is based primarily on the blockade of N-methyl D-aspartic acid receptors (NMDA) in the central nervous system. Due to its favorable action profile and small number of contraindications, ketamine is becoming an increasingly popular drug. In medicine, it is commonly used as an analgesic and an anesthetic. Studies conducted over recent years have noted that it can be effective in conditions such as: status epilepticus, status asthmaticus, agitation, alcohol dependence and alcohol withdrawal syndrome, depression, and suicidal thoughts. This paper reviews current reports on the uses of ketamine, beneficial especially to physicians with the specialty in emergency medicine.

KEYWORDS: ketamine, status epilepticus, agitation, analgesia, depression

Article is published under the CC BY license.

1. Wstęp

Historia ketaminy bierze swój początek w II połowie XX wieku. Ketamina jako lek, między innymi o działaniu anestetycznym i przeciwbólowym, została zatwierdzona przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) dokładnie w 1970 roku [1]. Na przestrzeni kolejnych lat stosowanie ketaminy nie wiązało się jednak z powszechną aprobatą w społeczeństwie ze względu na jej niekorzystny profil efektów ubocznych [1-3]. Jak się okazuje, wiele istniejących negatywnych opinii na temat ketaminy było opartych na nie w pełni wiarygodnych badaniach naukowych [2]. W dzisiejszych czasach, po sprostowaniu nieprawdziwych teorii oraz ze względu na udowodniony szereg pożądaných skutków działania ketaminy, można powiedzieć, że ketamina przeżywa aktualnie swój renesans - ma ona bowiem szerokie zastosowanie w wielu dziedzinach medycyny, w tym w medycynie ratunkowej [1].

2. Metodologia

Pracę tworzone w oparciu o przegląd najnowszej literatury dotyczącej ketaminy i jej zastosowań w medycynie, z naciskiem na zakres obejmowany przez medycynę

ratunkową. Swoją uwagę skupiono na publikacjach powstałych w ostatnich 5 latach. Literaturę przeszukano w medycznej bazie PubMed, uwzględniając następujące słowa kluczowe: „ketamine, acute pain, sedation, depression, status epilepticus, status asthmaticus, suicide, agitation”. Liczne streszczenia wyszukanych prac zostały ocenione pod względem przydatności. Następnie wybrane z nich zostały poddane głębszej analizie. W artykule uwzględniono także doniesienia płynące z 2 polskich źródeł, znajdujących się poza bazą PubMed, opracowanych pod kierownictwem specjalistów z medycyny ratunkowej oraz anestezjologii i intensywnej terapii, oraz Wytyczne Europejskiej Rady Resuscytacji. Ostatecznie w oparciu o 69 publikacji został utworzony niniejszy przegląd.

3. Farmakologia ketaminy

Ketamina jest rozpuszczalną w wodzie pochodną fencyklidyny - środka o działaniu silnie uspokajającym i przeciwbólowym. Jest mieszkanką racemiczną, którą tworzą dwa izomery [1,3]. Jej główne działanie opiera się na blokowaniu receptora NMDA w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) [1-3]. Mechanizm działania ketaminy różni się od mechanizmu innych środków anestetycznych,

ponieważ nie wywiera ona wpływu na receptor podtypu A kwasu γ -aminomasłowego (GABA) [3]. W literaturze jest opisywany także wpływ ketaminy na receptory opioidowe [1,4], a także na neuroprzekazniki takie jak serotonina i noradrenalina [1]. W pełni mechanizm działania ketaminy nie jest jeszcze poznany - istnieją doniesienia, że może ona działać także poprzez inne molekuly w ośrodkowym układzie nerwowym, na przykład poprzez kanały potasowe [5]. Ketamina jest lekiem metabolizowanym przez wątrobę i wydalany z organizmu przez nerki [1,2,4]. Ulega szybkiej dystrybucji w organizmie, ze względu na swoją lipofilność [2,4]. Może być podawana doustnie (per os, p.o.), podskórną (subcutaneously, s.c.), dożylną (intravenously, i.v.), doszypkowo (intraosseously, i.o.) i domięśniowo (intramuscularly, i.m.) [1]. Zwraca się uwagę na to, że po podaniu doustnym jej biodostępność jest niewielka [2]. W ciągu ostatnich lat FDA oraz Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency, EMA) zatwierdziły postać donosową ketaminy [6].

3.1. Efekty działania ketaminy

Wpływ działania ketaminy na organizm jest szeroki i nie ogranicza się jedynie do działania anestetycznego i przeciwbólowego. Poprzez ośrodkowy układ nerwowy ketamina poza analgezą wywołuje zaburzenia pamięci, działa halucynogennie. Pobudzając układ współczulny, doprowadza do rozszerzenia oskrzeli. Co ważne, ketamina nie hamuje w istotny sposób napędu oddechowego - po jej podaniu zwykle zachowany jest własny oddech i często także odruchy gardłowe. W literaturze opisuje się jednak możliwy bezdech po jej szybkim wstrzyknięciu. Ketamina nie wywołuje także spadku ciśnienia tętniczego, w przeciwieństwie do innych anestetyków, wręcz powoduje jego wzrost i przyspiesza akcję serca [1,2,4]. Z najnowszych doniesień wynika, że działa ona antydepresyjnie, immunomodulująco i przeciwzapalnie [4]. Negatywne objawy, które mogą się pojawić po zastosowaniu ketaminy to między innymi nadmierne ślinienie się, oczopląs, wzrost napięcia mięśni szkieletowych, laryngospazm, wymioty czy też wysypka. Opisywano także możliwy wzrost ciśnienia śródgałkowego [2,4,7], choć literatura w tym przypadku wydaje się wątpliwa [2]. Aktualnie nie istnieje zbyt wiele nowych badań odnoszących się do tej teorii.

W zależności od zastosowanej dawki efekt działania ketaminy będzie inny [2,8,9]. Przy zastosowaniu małych dawek (zwykle do około 0,3 mg/kg dożylnie) uzyskamy efekt przeciwbólowy, sedatywny, bez zaburzeń świadomości. Wraz ze wzrostem dawki ketaminy narastać będzie splątanie, przy czym początkowo wciąż może być zachowana pamięć czy zdolność do reakcji na bodźce. Pojawiają się także halucynacje - o przyjemnej, bądź znacznie rzadziej o nieprzyjemnej treści. Podając natomiast odpowiednio dużą dawkę ketaminy (zwykle około powyżej 1 mg/kg i.v.) można wprowadzić pacjenta w stan tak zwanej pełnej dysocjacji, wywołując amnezję oraz uzyskując pełny brak reakcji na bodźce bólowe i jakiegokolwiek inne bodźce płynące z zewnątrz [2]. Efekty działania ketaminy, w zależności od zastosowanej ilości leku, zostały schematycznie przedstawione w Tabeli 1.

Tabela 1. Dawka ketaminy i zależne od niej objawy [2,8,9].

Analgeza	Okolo 0,1-0,3 mg/kg i.v.
Splątanie, halucynacje	Okolo 0,3-1 mg/kg i.v.
Pełny stan dysocjacji	Okolo >1mg/kg i.v.

Nie istnieje wiele przeciwskażeń do stosowania ketaminy. Przez kilkadziesiąt ostatnich lat istniały szeroko rozpowszechnione twierdzenia na temat tego, że nie należy jej stosować u pacjentów z urazami głowy (traumatic brain injury, TBI), ponieważ wywołuje ona wzrost ciśnienia śródczaszkowego (Intracranial Pressure, ICP). Okazuje się, że powtarzane teorie były poparte słabymi dowodami naukowymi [1,2,4]. Aktualnie istnieje wiele badań, które potwierdzają bezpieczeństwo stosowania ketaminy u chorych z TBI. Badania wykazują, że ciśnienie perfuzyjne w mózgu (cranial perfusion pressure, CPP) po jej podaniu zostaje utrzymane. Dodatkowo nie dochodzi do wzrostu ICP, a w poszczególnych badaniach zauważono nawet spadek wartości tego wskaźnika [10,11]. Brak szkodliwego wpływu ketaminy odnotowano także w populacji pediatrycznej [12,13]. Nie ma zatem przeciwskażeń do stosowania ketaminy w grupie pacjentów z TBI. Nie powinno się jej natomiast stosować u dzieci poniżej 3 miesięcy, z powodu negatywnego wpływu na rozwijający się OUN [2]. Względny przeciwskażeniem do stosowania ketaminy jest również schizofrenia, ze względu na możliwość nawrotu/zaostżenia choroby. Należy uważać także przy stosowaniu jej u chorych z wysokim ciśnieniem tętniczym oraz z zaburzeniami rytmu z szybką akcją serca. [2,4].

4. Zastosowanie ketaminy w medycynie

Ketamina wykorzystywana jest w leczeniu bólu ostrego i przewlekłego oraz podczas indukcji znieczulenia (także w prokole intubacji w stanie zagrożenia życia (rapid sequence intubation, RSI)). Może być dobrą opcją terapii stanu padaczkowego, astmatycznego i stanów pobudzenia. Ma zastosowanie w leczeniu depresji, a dodatkowo obserwuje się jej wpływ na redukcję myśli samobójczych. Jest także obiecującą formą leczenia zespołów związanych z nadużywaniem alkoholu. Poniżej, w oparciu o badania naukowe, dokładnie opisano wybrane możliwe zastosowania ketaminy. Dodatkowo w Tabeli 2 przedstawiono je w sposób przeglądowy, łącznie z przykładowym dawkowaniem ketaminy w poszczególnych sytuacjach.

Tabela 2. Przykładowe dawkowanie ketaminy w poszczególnych schorzeniach.

Leczenie bólu	0,15-0,3 mg/kg i.v. 0,5-1mg/kg i.m. 1mg/kg i.n.	[15]
Indukcja znieczulenia	1-2 mg/kg i.v.	[26]
Stan padaczkowy	1-2 mg/kg mc. i.v. 1-2 mg/kg mc./h. ciągły wlew dożylny	[40]
Stan astmatyczny	1-2 mg/kg mc., ciągły wlew dożylny z prędkością 0,5 mg/kg mc./min	[45]
Stan pobudzenia organizmu	1-2 mg/kg i.v. 4-5 mg/kg i.m.	[50]
Zespoły odstawienny	0,15-0,3 mg/kg/h ciągły wlew dożylny	[56]
Depresja oporna na leczenie	28-84 mg i.n. 0,2-0,5 mg/kg i.v.	[69]

4.1. Terapia bólu

Jak wiadomo, ból jest jedną z najczęstszych przyczyn wizyt pacjentów w szpitalnych oddziałach ratunkowych [14,15]. Istnieje wiele badań naukowych opisujących

zastosowanie ketaminy w leczeniu bólu, zarówno ostrego jak i przewlekłego. Przy zastosowaniu niskich dawek leku wywołujących analgezę nie obserwuje się istotnych efektów niepożądanych działania ketaminy [16]. Ze względu na stabilność hemodynamiczną po jej podaniu podkreśla się, że jest ona dobrą opcją terapeutyczną u pacjentów z ciężkimi urazami ciała [15]. Potwierdzają to amerykańskie wytyczne dotyczące podtrzymywania życia po urazach w przedszpitalnej medycynie bojowej (Tactical Combat Casualty Care, TCCC), które wymieniają ketaminę jako zalecany środek przeciwbólowy [17]. W metaanalizie przeprowadzonej przez Ying et al. opisywano stosunkowo szybki efekt działania ketaminy - znaczny spadek odczucia bólu po zastosowaniu niskich dawek leku uzyskiwano już do 30 minut od podania ketaminy [18]. W badaniach skuteczność działania ketaminy jest porównywalna [20] lub nawet większa w zestawieniu z opioidami [19]. Ketamina może zapobiegać nadreaktywności układu opioidowego i hamować hiperalgezę i alłodynię [15], za którą mogą być odpowiedzialne opioidy [21]. Zalecane jest rozważenie podania ketaminy u pacjentów nietolerujących opioidów oraz od nich uzależnionych [15]. Opisywano skuteczność zastosowania ketaminy u pacjentów z nowotworami. Wśród tej grupy badanych korzystny był nie tylko efekt przeciwbólowy działania ketaminy, odnotowano także redukcję nieprzyjemnych objawów towarzyszących chorobie takich jak na przykład wymioty. Podkreślono dodatkowo jej pozytywny wpływ antydepresyjny [21]. W literaturze zaleca się także rozważenie podaży ketaminy w terapii bólów pooperacyjnych [22]. Ze względu na możliwość różnych dróg podania ketaminy, w tym poprzez drogę donosową, upatruje się jej zastosowanie jako wygodnego do użycia środka przeciwbólowego wśród dzieci i osób starszych [23,24].

4.2. Ketamina jako anestetyk

W warunkach przedszpitalnych istotne znaczenie ma zaopatrzenie drożności dróg oddechowych. Preferowaną metodą wykorzystywaną w tym celu jest intubacja w protokole szybkiej sekwencji intubacji (RSI, rapid sequence intubation). Z racji tego, że leki stosowane podczas tej procedury mogą być odpowiedzialne za szereg powikłań, w tym spadek ciśnienia tętniczego, duże znaczenie ma ich odpowiedni dobór. W literaturze podkreślana jest rola ketaminy jako jednego z preferowanych leków (tuż obok etomidatu) wykorzystywanych podczas RSI. Zaleca się ją ze względu na jej korzystny profil hemodynamiczny [25]. Wyniki badań co do przewagi na korzyść ketaminy lub etomidatu są niejednoznaczne [25-28].

Coraz częściej wykorzystuje się ketaminę także w proceduralnej sedacji (procedural sedation and analgesia, PSA). Ma ona na celu podanie leków anestetycznych i przeciwbólowych celem ograniczenia świadomości pacjenta podczas wykonywania krótkich zabiegów, na przykład takich jak bronchoskopia czy kardiowersja. Ketamina w porównaniu z innymi środkami stosowanymi w PSA wykazuje się mniejszą liczbą efektów ubocznych ze strony układu oddechowego [29]. Po jej zastosowaniu odnotowano jednak większe ryzyko wymiotów, nudności, halucynacji i paru innych skutków niepożądanych [30]. W literaturze zwraca się uwagę na skuteczny i bezpieczny efekt działania ketaminy w połączeniu z propofolem (Ketofol) [31, 32]. Wykazano, że w odniesieniu do samego propofolu, po zastosowaniu jego połączenia z ketaminą u pacjentów z TBI uzyskano poprawę stabilności hemodynamicznej oraz

odnotowano mniejsze zapotrzebowanie na dołączenie do leczenia leku wazopresyjnego [33]. Ketofol z powodzeniem stosowany jest także u dzieci [34].

4.3. Terapia kolejnego rzutu w stanie padaczkowym

Na przestrzeni ostatnich lat pojawiły się doniesienia o tym, że ketamina może być skuteczna w terapii opornego na leczenie stanu padaczkowego [35-38]. Aktualnie podstawowym leczeniem w tym ostrym stanie są benzodiazepiny oraz leki przeciwpadaczkowe [39]. W sytuacji, kiedy wymagane jest wdrożenie trzeciej linii leczenia, właśnie ketamina wydaje się być stosownym wyborem spośród reszty leków z grupy anestetyków ze względu na swój profil bezpieczeństwa oraz skuteczność działania. W przeglądzie naukowym przeprowadzonym przez Beshę et al. podkreślono, że ketamina podawana przed zastosowaniem innych środków znieczulających pozwalała w znacznym stopniu ograniczać napady padaczkowe, bez dalszej konieczności stosowania wentylacji mechanicznej [40]. Sugeruje się, że rozsądne jest również połączenie ketaminy z wlewie midazolamu w celu zmniejszenia czynności napadowej [41]. Ketamina wydaje się być dobrą opcją terapeutyczną w sytuacjach, kiedy personel nie ma dostępu do leków drugiej linii stosowanych w stanie padaczkowym - na przykład w warunkach przedszpitalnych [42]. W retrospektywnym badaniu przeprowadzonym przez Garcję-Ruiza et al. podkreślono, że istotne znaczenie ma czas podaży ketaminy od wystąpienia stanu padaczkowego, gdyż jego wydłużenie wiąże się z gorszą odpowiedzią na lek [36]. Zwrócono także uwagę, że zastosowanie ketaminy należy rozważyć u tych pacjentów w stanie padaczkowym, u których mechaniczna wentylacja nie jest zalecana/ wymagana [36]. Z racji tego, że stan padaczkowy jest częstym stanem ostrym pojawiającym się u dzieci, przeanalizowano literaturę dotyczącą zastosowania ketaminy w tej grupie wiekowej [37,43]. W oparciu o szereg badań stwierdzono, że ketamina wydaje się być skuteczna w około 60-70% przypadków opornego na leczenie stanu padaczkowego u dzieci, dodatkowo podkreślono jej profil bezpieczeństwa i synergizm działania ze stosowanymi lekami przeciwpadaczkowymi i benzodiazepinami [37]. Podaż ketaminy w grupie pediatrycznej wiązała się jedynie z niewielkimi skutkami niepożądanymi po jej zastosowaniu, takimi jak nadciśnienie tętnicze czy majaczenie [43]. Aktualnie dowody na temat skuteczności ketaminy w ostrym stanie padaczkowym są wciąż mocno ograniczone - przeważnie do badań retrospektywnych obejmujących małą grupę pacjentów i pojedynczych opisów przypadków. Konieczne jest na pewno dalsze szerzenie wiedzy w tym zakresie.

4.4. Dodatkowa opcja leczenia w stanie astmatycznym

Jeszcze aktualne Wytyczne Europejskiej Rady Resusytucji (European Resuscitation Council, ERC) z 2021 roku, dotyczące postępowania w stanie astmatycznym, uwzględniają zastosowanie ketaminy jedynie jako leku dodatkowego do podstawowej terapii obejmującej tlenoterapię, wziewne leki rozkurczające oskrzela, glikokortykosteroidy i siarczany magnezu [44]. W literaturze uważa się, że ketamina, ze względu na swoje właściwości bronchodylatoryjne, powinna zostać rozważona jako środek anestetyczny gdy zostaje podjęta decyzja o intubacji [45,46]. Ketaminę stosuje się początkowo w bolusie, a następnie we wlewie. W oparciu o przegląd

przeprowadzony przez La Vię et al. dowody jej skuteczności w terapii stanu astmatycznego wydają się jednak nieco wątpliwe [47]. W randomizowanym, jednoosobkowym badaniu przeprowadzonym przez Nedela et al. także zaobserwowano, że ciągły dożylny wlew ketaminy stosowany w ramach poprawy warunków wentylacji nie przynosi istotnych korzyści [48].

4.5. Ketamina w stanach ostrego pobudzenia

Okolo 3% pacjentów pojawiających się w szpitalnych oddziałach ratunkowych to pacjenci w stanie pobudzenia, przejawiającego się w postaci nadmiernej aktywności ruchowej lub słownej bądź agresji czy też niepokoju [49]. Etiologia tego stanu może być wieloprzyczynowa. Obejmuje ona między innymi zaburzenia psychiczne, neurologiczne, metaboliczne, infekcje, a także przede wszystkim bycie pod wpływem substancji toksycznych takich jak alkohol czy narkotyki. Pobudzeni, agresywni pacjenci stanowią zagrożenie nie tylko dla samych siebie, ale również dla personelu medycznego. Opieka nad nimi jest wyzwaniem i często może wiązać się z zdarzeniami niepożądanymi/wypadkami w pracy [50]. W podstawowym leczeniu stanu pobudzenia stosowane są benzodiazepiny i leki przeciwpsychotyczne [50,51]. Okazuje się, że dobrą, alternatywną opcją w terapii stanu ostrego pobudzenia może być ketamina. W metaanalizie przeprowadzonej przez Corwella opisywano dużą skuteczność - oscylującą wokół 90% - po podaniu ketaminy domięśniowo, w dawkach około 4 - 5mg/kg. Efekty działania można było zauważyć już w pierwszych pięciu minutach od zastosowania leku [50]. W randomizowanych badaniach przeprowadzonych przez Barbica et al. oraz przez Lina et al. wykazano, że ketamina w zestawieniu z benzodiazepinami i haloperidolem działa znacznie szybciej [52,53]. Pomimo dobrych efektów terapeutycznych podkreśla się, że stosowanie ketaminy może częściej wiązać się z destabilizacją układu oddechowego i częściej może wymagać intubacji dotchawiczej [50,54]. Opiniowano, że zastosowanie mniejszych dawek leku, wynoszących około 2 mg/kg domięśniowo, może jednak minimalizować ryzyko skutków ubocznych bez istotnego wpływu na efekt terapeutyczny [54]. Brak jest jednak wystarczającej ilości badań w tym zakresie.

4.6. Zastosowanie ketaminy w zespole uzależnienia od alkoholu i zespole odstawiennym

Powszechnie wiadomo, jak częste w społeczeństwie są zaburzenia związane ze spożywaniem alkoholu. Aktualnie stosowane metody terapeutyczne w tych zaburzeniach obarczone są miernym skutkiem terapeutycznym [55,56]. W literaturze istnieje kilka odniesień potwierdzających skuteczność ketaminy w leczeniu zespołu uzależnienia od alkoholu oraz w zespole odstawiennym [56-58]. W obszernym przeglądzie naukowym przeprowadzonym przez Garella et al. wykazano, że ketamina może zwiększać wskaźnik abstynencji i wydłużać czas jej trwania [55]. W pojedynczym badaniu zaobserwowano także istotne zmniejszenie odczucia głodu alkoholowego i związany z tym spadek chęci do spożycia alkoholu [55]. Co istotne, skojarzenie ketaminy z benzodiazepinami w terapii opornego na leczenie alkoholowego zespołu odstawiennego pozwalało na redukcję dawki stosowanych benzodiazepin, skracало czas trwania „delirium tremens” i czas pobytu w Oddziałach Intensywnej Terapii [56]. Silnie podkreśla się jednak, że dowody na skuteczność ketaminy w terapii uzależnień są wciąż jednak niewystarczające [56-58].

4.7. Ketamina w psychiatrii - depresja i aktywne myśli samobójcze

Liczba pacjentów, zwłaszcza w grupie młodych dorosłych, zgłaszających się do szpitalnych oddziałów ratunkowych z myślami samobójczymi ciągle wzrasta. Z tego powodu jest silnie podkreślana potrzeba opracowania leczenia, które mogłoby być skuteczne w tym stanie zagrożenia życia [59]. Na przełomie lat 2019/2020 FDA zatwierdziło enancjomer ketaminy, esketaminę, jako lek możliwy do zastosowania w terapii depresji opornej na leczenie (treatment - resistant depression, TRD) oraz w depresji z towarzyszącymi zamiarami/myślami samobójczymi [60,61]. Skuteczność ketaminy została oceniona w wielu badaniach naukowych. Potwierdzono, że donosowa postać leku wywiera korzystny efekt wspomagający podstawową terapię z zastosowaniem doustnych leków przeciwdepresyjnych w wyżej wymienionych schorzeniach [61]. W badaniu przeprowadzonym przez Anzolin et al., obejmującym małą grupę osób, wykazano, że podskórna podaż ketaminy wiąże się z zmniejszeniem objawów depresyjnych, osiągnięciem remisji choroby po kilku sesjach leczenia, a zastosowania terapia ma dobry wpływ na ogólne samopoczucie pacjentów i jest przez nich dobrze tolerowana [62]. W metaanalizie przeprowadzonej przez Shen et al. w bieżącym roku podkreśla się, że po zastosowaniu ketaminy zauważany jest spadek wskaźnika dotyczącego samobójstw [63]. W badaniu przeprowadzonym przez Zolghadrię et al. z wykorzystaniem grupy liczącej 64 pacjentów, po dożylnym podaniu ketaminy redukcję zgłaszanych myśli samobójczych (ocenianych za pomocą skali Becka) odnotowano już po pojedynczym wlewie dożylnym ketaminy wykonanym w szpitalnym oddziale ratunkowym [64]. Dostępne są także badania niewykazujące istotnej skuteczności ketaminy w zmniejszaniu ilości zgłaszanych myśli samobójczych [65]. Dodatkowo w literaturze opisywano zróżnicowany wpływ ketaminy na poszczególne aspekty samobójstwa [66]. W ramach ujednoczenia teorii konieczne jest przeprowadzenie większej ilości badań naukowych w tym zakresie, gdyż użycie ketaminy u pacjentów zgłaszających myśli samobójcze mogłoby się wydawać sensowną opcją podczas oczekiwania na ich dalsze leczenie w oddziale psychiatrycznym.

Należy wspomnieć o tym, że depresja i samobójstwa stanowią duży problem aktualnie także wśród dzieci i młodzieży [67]. W literaturze obserwowano pozytywny wpływ działania ketaminy w leczeniu opisywanych stanów zagrożenia życia w tej grupie wiekowej [67,68].

5. Podsumowanie

Pomimo tego, że ketamina jest lekiem wykorzystywanym od lat 60. zeszłego wieku, ciągle nie jest w pełni poznany mechanizm jej działania. Na przestrzeni lat pojawiały się badania ujawniające jej nowe właściwości, co było i jest podstawą rozszerzania zakresu wskazań do stosowania ketaminy. Brak lub niewielki wpływ na depresję układu oddechowego, stabilizacja układu krążenia oraz działanie analgetyczne są cechami, które wyróżniają ketaminę na tle innych leków anestetycznych i są szczególnie korzystne w zastosowaniu u pacjentów urazowych. Istnieje niewiele przeciwwskazań do użycia ketaminy. Co istotne, nie widnieje już wśród nich stan po urazie czaszkowo-mózgowym. Ketamina okazuje się być

dobrą do rozważenia opcją w przypadku konieczności wdrożenia leczenia przeciwbólowego czy przeprowadzania procedury intubacji. Korzyści z jej stosowania zostały zauważone w terapii stanu padaczkowego i astmatycznego oraz po podaży u pacjentów pobudzonych i prezentujących zaburzenia psychiatryczne takie jak depresja czy myśli samobójcze. Można pokusić się o stwierdzenie, że dzięki szerokiemu profilowi działania aktualnie jest ona jednym z bardziej popularnych leków stosowanych w medycynie, w tym w specjalności jaką jest medycyna ratunkowa.

Dalsze poznawanie właściwości ketaminy pozwoli uściślić wskazania do jej stosowania. Niezbędne zatem jest kontynuowanie i przeprowadzanie kolejnych badań naukowych w tym zakresie.

Wkład autora: Konceptualizacja, K.K. i K.C.; metodologia, K.K.; walidacja, A.Z, M.Z. i W.K.; badanie, A.L.; zasoby, J.J.; opieka nad danymi, A.L.; pisanie - przygotowanie oryginalnej wersji roboczej, K.K.; pisanie - recenzja i edycja, K.K.; wizualizacja, K.C.; nadzór, P.L.; administracja projektem, A.Z. Wszyscy autorzy przeczytali i zgodzili się na opublikowaną wersję manuskryptu.

Konflikt interesów: Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

- Midega, T.D.; Chaves, R.C.F.; Ashihara, C.; Alencar, R.M.; Queiroz, V.N.F.; Zelezoglo, G.R.; Vilanova, L.C.D.S.; Olivato, G.B.; Cordioli, R.L.; Bravim, B.A.; Corrêa, T.D. Ketamine use in critically ill patients: a narrative review. *Rev. Bras. Ter. Intensiva* **2022**, *34*(2), 287-294. DOI: 10.5935/0103-507X.20220027-pt.
- Bohatyrewicz, M.; Dudek, M.; Rak, M. Ketalicja w krainie czarów. In *Polowanie na goryle... czyli nieoczywista medycyna ratunkowa*; PZWL Wydawnictwo lekarskie, Polska, **2019**; 211-234, ISBN 978-83-200-5843-7.
- Hirota, K.; Lambert, D.G. Ketamine; history and role in anesthetic pharmacology. *Neuropharmacology* **2022**, *216*, Art. No: 109171. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2022.109171.
- Zastosowanie ketaminy na oddziale intensywnej terapii (OIT). Available online: <https://intensywna.pl/zastosowanie-ketaminy-na-oddziale-intensywnej-terapii-oit/> (accessed on 29.06.2024).
- Voss, L.J.; Harvey, M.G.; Sleigh, J.W. Non-NMDA Mechanisms of Analgesia in Ketamine Analogs. *Front. Pain Res. (Lausanne)* **2022**, *3*, Art. No: 827372. DOI: 10.3389/fpain.2022.827372.
- Feeney, A.; Papakostas, G.I. Pharmacotherapy: Ketamine and Esketamine. *Psychiatr. Clin. North Am.* **2023**, *46*(2), 277-290. DOI: 10.1016/j.psc.2023.02.003.
- Thanapaisal S.; Oatts J.; Zhao J.; Perez C.I.; Yang Y.; Porco T.C.; Singh K.; Han Y. Effect of general anaesthesia on intraocular pressure in paediatric patients: a systematic review. *Eye* **2021**, *35*, 1205-1212. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41433-020-1093-8>.
- Silverstein, W.K.; Juurlink, D.N.; Zipursky, J.S.; Ketamine for the treatment of acute pain. *CMAJ* **2021**, *193*(43), Art. No: E1663. DOI: 10.1503/cmaj.210878.
- Update from the K-hole. Available online: <https://emottawablog.com/2018/07/update-from-the-k-hole-ketamine-in-the-ed/> (accessed on 29.06.2024).
- Zanza, C.; Piccolella, F.; Racca, F.; Romenskaya, T.; Longhitano, Y.; Franceschi, F.; Savioli, G.; Bertozzi, G.; De Simone, S.; Cipolloni, L.; La Russa, R. Ketamine in Acute Brain Injury: Current Opinion Following Cerebral Circulation and Electrical Activity. *Healthcare (Basel)* **2022**, *10*(3), Art. No: 566. DOI: 10.3390/healthcare10030566.
- Dengler, B.A.; Karam, O.; Barthol, C.A.; Chance, A.; Snider, L.E.; Mundy, C.M.; Bounajem, M.T.; Johnson, W.C.; Maita, M.M.; Mendez-Gomez, P.M.; Seifi, A.; Hafeez, S. Ketamine Boluses Are Associated with a Reduction in Intracranial Pressure and an Increase in Cerebral Perfusion Pressure: A Retrospective Observational Study of Patients with Severe Traumatic Brain Injury. *Crit. Care Res. Pract.* **2022**, *2022*, Art. No: 834165. DOI: 10.1155/2022/3834165.
- Laws, J.C.; Vance, E.H.; Betters, K.A.; Anderson, J.J.; Fleishman, S.; Bonfield, C.M.; Wellons, J.C.; Xu, M.; Slaughter, J.C.; Giuse, D.A.; Patel, N.; Jordan, L.C.; Wolf, M.S. Acute Effects of Ketamine on Intracranial Pressure in Children With Severe Traumatic Brain Injury. *Crit. Care Med.* **2023**, *51*(5), 563-572. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005806.
- Mazandi, V.M.; Lang, S.S.; Rahman, R.K.; Nishisaki, A.; Beaulieu, F.; Zhang, B.; Griffis, H.; Tucker, A.M.; Storm, P.B.; Heuer, G.G.; Gajjar, A.A.; Ampah, S.B.; Kirsch, M.P.; Topjian, A.A.; Yuan, I.; Francoeur, C.; Kilbaugh, T.J.; Huh, J.W. Co-administration of Ketamine in Pediatric Patients with Neurologic Conditions at Risk for Intracranial Hypertension. *Neurocrit. Care* **2023**, *38*(2), 242-253. DOI: 10.1007/s12028-022-01611-2.
- Motov, S.M.; Vlasica, K.; Middlebrook, I.; LaPietra, A. Pain management in the emergency department: a clinical review. *Clin. Exp. Emerg. Med.* **2021**, *8*(4), 268-278. DOI: 10.15441/ceem.21.161.
- Riccardi, A.; Guarino, M.; Serra, S.; Spampinato, M.D.; Vanni, S.; Shiffer, D.; Voza, A.; Fabbri, A.; De Iaco, F. Study and Research Center of the Italian Society of Emergency Medicine. Narrative Review: Low-Dose Ketamine for Pain Management. *J. Clin. Med.* **2023**, *12*(9), Art. No: 3256. DOI: 10.3390/jcm12093256.
- Parvizrad, R.; Nikfar, S. Low-dose ketamine as an analgesic agent in the emergency department: Efficacy and safety. *J. Family Med. Prim. Care* **2022**, *11*(10), 6464-6471. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_511_22.
- Torres, A.C.; Bebar, V.S.; April, M.D.; Maddry, J.K.; Herson, P.S.; Bebar, E.K.; Schauer, S. Ketamine Administration in Prehospital Combat Injured Patients With Traumatic Brain Injury: A 10-Year Report of Survival. *Cureus* **2020**, *12*(7), Art. No: e9248. DOI: 10.7759/cureus.9248.
- Ying, M.; Zuo, Y. Efficacy of Low-dose Ketamine for Control of Acute Pain in the Emergency Setting: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *West J. Emerg. Med.* **2023**, *24*(3), 644-653. DOI: 10.5811/westjem.2023.2.58368.

19. Shi, X.; Zhou, J.; Jiang, H.; Xie, K. Ketamine in the Management of Acute Pain: A Comprehensive Meta-Analysis. *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* **2024**, *34(1)*, 78-85. DOI: 10.29271/jcsp.2024.01.78.
20. Altirkistani, B.A.; Ashqar, A.A.; Bahathiq, D.M.; Bougis, S.M.; Aljabri, A.M.; Hanafi, S. The Effectiveness of Ketamine Versus Opioids in Patients With Acute Pain in the Emergency Department: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus* **2023**, *15(3)*, Art. No: e36250. DOI: 10.7759/cureus.36250.
21. Jiao, J.; Fan, J.; Zhang, Y.; Chen, L. Efficacy and Safety of Ketamine to Treat Cancer Pain in Adult Patients: A Systematic Review. *J. Pain Symptom Manage.* **2024**, *67(3)*, e185-e210. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2023.11.004.
22. Orhurhu, V.J.; Robert, J.S.; Ly, N.; Cohen, S. P. Ketamine in Acute and Chronic Pain Management. In *StatPearls*; StatPearls Publishing; Internet, **2024**. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539824/> (accessed on 29.06.2024).
23. Prescott, M.G.; Iakovleva, E.; Simpson, M.R.; Pedersen, S.A.; Munblit, D.; Vallersnes, O.M.; Austad, B. Intranasal analgesia for acute moderate to severe pain in children - a systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatr.* **2023**, *23(1)*, Art. No: 405. DOI: 10.1186/s12887-023-04203-x.
24. Almodibeg, B.; Forget, P. Challenges of acute pain management in older patients. *Age Ageing* **2024**, *53(4)*, Art. No: afae061. DOI: 10.1093/ageing/afae061.
25. Kunkel, S.; Lenz, T. Hemodynamics in Helicopter Emergency Medical Services (HEMS) Patients Undergoing Rapid Sequence Intubation With Etomidate or Ketamine. *J. Emerg. Med.* **2022**, *62(2)*, 163-170. DOI: 10.1016/j.jemermed.2021.10.004.
26. Kim, J.; Jung, K.; Moon, J.; Kwon, J.; Kang, B.H.; Yoo, J.; Song, S.; Bang, E.; Kim, S.; Huh, Y. Ketamine versus etomidate for rapid sequence intubation in patients with trauma: a retrospective study in a level 1 trauma center in Korea. *BMC Emerg. Med.* **2023**, *23(1)*, Art. No: 57. DOI: 10.1186/s12873-023-00833-7.
27. Stanke, L.; Nakajima, S.; Zimmerman, L.H.; Collopy, K.; Fales, C.; Powers, W. 4th. Hemodynamic Effects of Ketamine Versus Etomidate for Prehospital Rapid Sequence Intubation. *Air Med. J.* **2021**, *40(5)*, 312-316. DOI: 10.1016/j.amj.2021.05.009.
28. Sharda, S.C.; Bhatia, M.S. Etomidate Compared to Ketamine for Induction during Rapid Sequence Intubation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Indian J. Crit. Care Med.* **2022**, *26(1)*, 108-113. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-24086.
29. Sharif, S.; Kang, J.; Sadeghirad, B.; Rizvi, F.; Forestell, B.; Greer, A.; Hewitt, M.; Fernando, S.M.; Mehta, S.; Eltorki, M.; Siemieniuk, R.; Duffett, M.; Bhatt, M.; Burry, L.; Perry, J.J.; Petrosioniak, A.; Pandharipande, P.; Welsford, M.; Rochweg, B. Pharmacological agents for procedural sedation and analgesia in the emergency department and intensive care unit: a systematic review and network meta-analysis of randomised trials. *Br. J. Anaesth.* **2024**, *132(3)*, 491-506. DOI: 10.1016/j.bja.2023.11.050.
30. Zaki, H.A.; Ibrahim, T.; Osman, A.; Elnabawy, W.A.; Gebril, A.; Hamdi, A.H.; Mohamed, E.H. Comparing the Safety and Effectiveness of Ketamine Versus Benzodiazepine/Opioid Combination for Procedural Sedation in Emergency Medicine: A Comprehensive Review and Meta-Analysis. *Cureus* **2023**, *15(3)*, Art. No: e36742. DOI: 10.7759/cureus.36742.
31. Zaki, H.A.; Shallik, N.; Shaban, E.; Bashir, K.; Iftikhar, H.; Mohamed Khair, Y.; Abdelrahim, M.G.; Fayed, M.; Hendy, M.; Salem, E.E.; Elmoheen, A. An Analytical Comparison Between Ketamine Alone and a Combination of Ketamine and Propofol (Ketofol) for Procedural Sedation and Analgesia From an Emergency Perspective: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus* **2022**, *14(7)*, Art. No: e27318. DOI: 10.7759/cureus.27318.
32. Choi, E.J.; Kim, C.H.; Yoon, J.Y.; Kim, E.J. Ketamine-propofol (ketofol) in procedural sedation: a narrative review. *J. Dent. Anesth. Pain Med.* **2023**, *23(3)*, 123-133. DOI: 10.17245/jdapm.2023.23.3.123.
33. Maheswari, N.; Panda, N.B.; Mahajan, S.; Luthra, A.; Pattnaik, S.; Bhatia, N.; Karthigeyan, M.; Kaloria, N.; Chauhan, R.; Soni, S.; Jangra, K.; Bhagat, H. Ketofol as an Anesthetic Agent in Patients With Isolated Moderate to Severe Traumatic Brain Injury: A Prospective, Randomized Double-blind Controlled Trial. *J. Neurosurg. Anesthesiol.* **2023**, *35(1)*, 49-55. DOI: 10.1097/ANA.0000000000000774.
34. Biliškov, A.N.; Ivančev, B.; Pogorelič, Z. Effects on Recovery of Pediatric Patients Undergoing Total Intravenous Anesthesia with Propofol versus Ketofol for Short-Lasting Laparoscopic Procedures. *Children (Basel)* **2021**, *8(7)*, Art. No: 610. DOI: 10.3390/children8070610.
35. Strayer, R.J. Current concepts in ketamine therapy in the emergency department. *Emerg. Med. Pract.* **2024**, *26(5)*, 1-24.
36. García-Ruiz, M.; Rodríguez, P.M.; Palliotti, L.; Lastras, C.; Romeral-Jiménez, M.; Morales, I.G.; Rey, C.P.; Rodrigo-Gisbert, M.; Campos-Fernández, D.; Santamarina, E.; Carbonell, B.P. Ketamine in the treatment of refractory and super-refractory status epilepticus: Experience from two centres. *Seizure* **2024**, *117*, 13-19. DOI: 10.1016/j.seizure.2024.01.013.
37. Buratti, S.; Giacheri, E.; Palmieri, A.; Tibaldi, J.; Brisca, G.; Riva, A.; Striano, P.; Mancardi, M.M.; Nobili, L.; Moscatelli, A. Ketamine as advanced second-line treatment in benzodiazepine-refractory convulsive status epilepticus in children. *Epilepsia* **2023**, *64(4)*, 797-810. DOI: 10.1111/epi.17550.
38. Espinosa, L.; Gomez, M.; Zamora, A.; Molano-Franco, D. Refractory and super-refractory status epilepticus and evidence for the use of ketamine: a scope review. *J. Neurocrit. Care* **2023**, *16(1)*, 1-9. DOI: 10.18700/jnc.230003.
39. Heuser, K.; Olsen, K.B.; Ulvin, L.B.; Gjerstad, L.; Erik Taubøll, E. Modern Treatment of Status Epilepticus in Adults. In: Czuczwar SJ, editor. *Epilepsy [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications; 2022 Apr 2. Chapter 5. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>*

- books/NBK580620/ DOI: 10.36255/exon-publications-epilepsy-status-epilepticus.
40. Basha, A.; Adamu, Y.; Mulugeta, H.; Zemedkun, A.; Destaw, B. Evidence-based guideline on management of status epilepticus in adult intensive care unit in resource-limited settings: a review article. *Ann. Med. Surg. (Lond.)* **2023**, *85*(6), 2714-2720. DOI: 10.1097/MS9.0000000000000625.
 41. What is the role of ketamine in the management of status epilepticus? Available online: <https://dig.pharmacy.uic.edu/faqs/2023-2/december-2023-faqs/what-is-the-role-of-ketamine-in-the-management-of-status-epilepticus/> (accessed on 29.06.2024).
 42. Williams, N.C.; Morgan, L.A.; Friedman, J.; Siegler, J. Ketamine Efficacy for Management of Status Epilepticus: Considerations for Prehospital Clinicians. *Air Med. J.* **2024**, *43*(2), 84-89. DOI: 10.1016/j.amj.2023.09.011.
 43. Jacobwitz, M.; Mulvihill, C.; Kaufman, M.C.; Gonzalez, A.K.; Resendiz, K.; MacDonald, J.M.; Francoeur, C.; Helbig, I.; Topjian, A.A.; Abend, N.S. Ketamine for Management of Neonatal and Pediatric Refractory Status Epilepticus. *Neurology* **2022**, *99*(12), e1227-e1238. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000889.
 44. Van de Voorde, P.; Turner, N.M.; Djakow, J.; de Lucas, N.; Martinez-Mejias, A.; Biarent, D.; Bingham, R.; Brissaud, O.; Hoffmann, F.; Johannesdottir, G.B.; Lauritsen, T.; Maconochie, I. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Paediatric Life Support. *Resuscitation* **2021**, *161*, 327-387. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2021.02.015
 45. Chakraborty, R.K.; Chen, R.J.; Basnet, S. Status Asthmaticus. 2024 Feb 9. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; **2024** Jan-. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526070/> (accessed on 29.06.2024).
 46. Garner, O.; Ramey, J.S.; Hanania, N.A. Management of Life-Threatening Asthma: Severe Asthma Series. *Chest* **2022**, *162*(4), 747-756. DOI: 10.1016/j.chest.2022.02.029.
 47. La Via, L.; Sanfilippo, F.; Cuttone, G.; Dezio, V.; Falcone, M.; Brancati, S.; Crimi, C.; Astuto, M. Use of ketamine in patients with refractory severe asthma exacerbations: systematic review of prospective studies. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2022**, *78*, 1613-1622. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00228-022-03374-3>.
 48. Nedel, W.; Costa, R.; Mendez, G.; Marin, L.; Vargas, T.; Marques, L. Negative results for ketamine use in severe acute bronchospasm: a randomised controlled trial. *Anaesthesiol. Intensive Ther.* **2020**, *52*(3), 215-218. DOI: 10.5114/ait.2020.97765.
 49. Simon, E.L.; Smalley, C.M.; Muir, M.; Mangira, C.M.; Pence, R.; Wahli-Singh, B.; Delgado, F.; Fertel, B.S. Agitation Management in the Emergency Department with Physical Restraints: Where Do These Patients End Up? *West J. Emerg. Med.* **2023**, *24*(3), 454-460. DOI: 10.5811/westjem.59466.
 50. Corwell, B.N.; Motov, S.M.; Davis, N.L.; Kim, H.K. Novel uses of ketamine in the emergency department. *Expert Opin. Drug Saf.* **2022**, *21*(8), 1009-1025. DOI: 10.1080/14740338.2022.2100883.
 51. Curry, A.; Malas, N.; Mroczkowski, M.; Hong, V. Nordstrom K.; Terrell C. Updates in the Assessment and Management of Agitation. *Focus (Am. Psychiatr. Publ.)* **2023**, *21*(1), 35-45. DOI: 10.1176/appi.focus.20220064
 52. Barbic, D.; Andolfatto, G.; Grunau, B.; Scheuermeyer, F.X.; Macewan, B.; Qian, H.; Wong, H.; Barbic, S.P.; Honer, W.G. Rapid Agitation Control With Ketamine in the Emergency Department: A Blinded, Randomized Controlled Trial. *Ann. Emerg. Med.* **2021**, *78*(6), 788-795. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2021.05.023.
 53. Lin, J.; Figuerado, Y.; Montgomery, A.; Lee, J.; Cannis, M.; Norton, V.C.; Calvo, R.; Sikand, H. Efficacy of ketamine for initial control of acute agitation in the emergency department: A randomized study. *Am. J. Emerg. Med.* **2021**, *44*, 306-311. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.04.013.
 54. Kim, H. K.; Leonard, J. B.; Corwell, B. N.; Connors, N. J. Safety and efficacy of pharmacologic agents used for rapid tranquilization of emergency department patients with acute agitation or excited delirium. *Expert Opin. Drug Saf.* **2021**, *20*(2), 123-138. DOI: 10.1080/14740338.2021.1865911.
 55. Garel, N.; McNulty, C.; Greenway, K.T.; Lesperance, P.; Miron, J.P.; Rej, S.; Richard-Devantoy, S.; Jutras-Aswad, D. Efficacy of ketamine intervention to decrease alcohol use, cravings, and withdrawal symptoms in adults with problematic alcohol use or alcohol use disorder: A systematic review and comprehensive analysis of mechanism of actions. *Drug Alcohol Depend.* **2022**, *239*, Art. No: 109606. DOI:10.1016/j.drugalcdep.2022.109606.
 56. Goldfine, C.E.; Tom, J.J.; Im, D.D.; Yudkoff, B.; Anand, A.; Taylor, J.J.; Chai, P.R.; Suzuki, J. The therapeutic use and efficacy of ketamine in alcohol use disorder and alcohol withdrawal syndrome: a scoping review. *Front. Psychiatry* **2023**, *14*, Art. No: 1141836. DOI: 10.3389/fpsy.2023.1141836.
 57. Kelson, M.; Burnett, J.M.; Matthews, A.; Juneja, T. Ketamine Treatment for Alcohol Use Disorder: A Systematic Review. *Cureus* **2023**, *15*(5), Art. No: e38498. DOI: 10.7759/cureus.38498.
 58. Tran, K.; MacDougall, D. Ketamine for Adults With Substance Use Disorders: Rapid Review [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2024 Feb. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK602506/> (accessed on 29.06.2024)
 59. Sajid, S.; Lawrence, R.E.; Galfalvy, H.C.; Keilp, J.G.; Moitra, V.K.; Mann, J.J.; Grunebaum, M.F. Intramuscular ketamine vs. midazolam for rapid risk-reduction in suicidal, depressed emergency patients: Clinical trial design and rationale. *J. Affect. Disord. Rep.* **2024**, *15*, Art. No: 100690. DOI: 10.1016/j.jadr.2023.100690.
 60. Whitaker, T.; Farrand, K.F.; Thase, M.E. A Phase 2 Open Label Study of Efficacy, Safety, and Tolerability of SLS-002 (Intranasal Racemic Ketamine) in Adults with MDD at Imminent Risk of Suicide. *Psychopharmacol. Bull.* **2024**, *54*(1), 8-17.
 61. Kumari, S.; Chaudhry, H.A.; Sagot, A.; Dumas, S.; Abdullah, H.; Alcera, E.; Solhkhah, R.; Afzal, S.

Exploring Esketamine's Therapeutic Outcomes as an FDA-Designated Breakthrough for Treatment-Resistant Depression and Major Depressive Disorder With Suicidal Intent: A Narrative Review. *Cureus* **2024**, *16*(2), Art. No: e53987. DOI: 10.7759/cureus.53987.

62. Anzolin, A.P.; Baldez, D.P.; Montezano, B.B.; Kapczynski, F.; de Abreu, P.B.; Kauer-Sant'Anna, M. Subcutaneous ketamine reduces suicide risk and improves functioning in depression: A proof-of-concept study. *Psychiatry Res.* **2024**, *337*. Art. No: 115915. DOI: 10.1016/j.psychres.2024.115915.
63. Shen, Z.; Gao, D.; Lv, X.; Wang, H.; Yue W. A meta-analysis of the effects of ketamine on suicidal ideation in depression patients. *Transl. Psychiatry* **2024**, *14*(1), Art. No: 248. DOI: 10.1038/s41398-024-02973-1.
64. Zolghadriha, A.; Anjomshoaa, A.; Jamshidi, M.R.; Taherkhani, F. Rapid and sustained antidepressant effects of intravenous ketamine in treatment-resistant major depressive disorder and suicidal ideation: a randomized clinical trial. *BMC Psychiatry* **2024**, *24*(1), Art. No: 341. DOI: 10.1186/s12888-024-05716-0.
65. Wang, Y.T.; Wang, X.L.; Lei, L.; Guo, Z.Y.; Kan, F.F.; Hu, D.; Gai, C.; Zhang, Y. A systematic review and meta-analysis of the efficacy of ketamine and esketamine on suicidal ideation in treatment-resistant depression. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2024**, *80*(2), 287-296. DOI: 10.1007/s00228-023-03605-1.
66. McIntyre, R.S.; Mansur, R.B.; Rosenblat, J.D.; Teopiz, K.M.; Kwan, A.T.H. The association between ketamine and esketamine and suicidality: reports to the Food And Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS). *Expert Opin. Drug Saf.* **2024**, 1-6. DOI: 10.1080/14740338.2024.2368827.
67. Bruton, A.M.; Wesemann, D.G.; Machingo, T.A.; Majak, G.; Johnstone, J.M.; Marshall, R.D. Ketamine for mood disorders, anxiety, and suicidality in children and adolescents: a systematic review. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* **2024**. DOI: 10.1007/s00787-024-02458-y.
68. Emslie, G.J. Editorial: Novel Approaches to the Treatment of Suicidality and Depression in Youth. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* **2024**, *63*(5), 500-501. DOI: 10.1016/j.jaac.2023.06.019.
69. Seshadri, A.; Prokop, L.J.; Singh, B. Efficacy of intravenous ketamine and intranasal esketamine with dose escalation for Major depression: A systematic review and meta-analysis. *J. Affect. Disord.* **2024**, *356*, 379-384. DOI: 10.1016/j.jad.2024.03.137.