

Prošlost, sadašnjost i budućnost korištenja ketamina u hitnoj medicini

Delalić, Đidi

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:044062>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-24**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Điđi Delalić

Prošlost, sadašnjost i budućnost korištenja ketamina u hitnoj medicini

Diplomski rad



Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za unutarnje bolesti Kliničke bolnice Merkur pod vodstvom izv. prof. dr. sc. Ingrid Prkačin, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

Popis i objašnjenje kratica korištenih u radu (abecednim redoslijedom):

DSI - engl. delayed sequence intubation; intubacija u odgođenom slijedu

GABA - engl. gamma amino butyric acid; gama aminomaslačna kiselina

KOBI - engl. ketamine only breathing intubation; intubacija korištenjem isključivo ketamina uz održano spontano disanje

NMDA - N-metil-D-aspartat

RH - Republika Hrvatska

RSI - engl. rapid sequence intubation; intubacija u brzom slijedu

Sadržaj

1. Sažetak	
2. Summary	
3. Uvod/Povijesni pregled upotrebe ketamina.....	1
4. Farmakološka svojstva ketamina	
4.1. Farmakodinamska svojstva ketamina.....	3
4.2. Farmakokinetička svojstva ketamina.....	5
4.3. Nuspojave i kontraindikacije za upotrebu ketamina u hitnoj medicini.....	7
5. Pregled i opis upotrebe ketamina prema indikacijama	
5.1. Zbrinjavanje dišnog puta.....	12
5.2. Proceduralna sedacija.....	17
5.3. Analgezija.....	21
5.4. Sedacija akutno agitiranog bolesnika.....	27
5.5. Astma.....	32
5.6. Status epilepticus refraktoran na konvencionalnu medikamentoznu terapiju.....	34
6. Zaključak.....	36
7. Zahvale.....	37
8. Literatura.....	38
9. Životopis.....	50

Sažetak

Prošlost, sadašnjost i budućnost korištenja ketamina u hitnoj medicini

Điđi Delalić

Ketamin, najčešće formuliran kao ketamin hidroklorid, je nebarbituratni disocijativni anestetik. Prema kemijskoj strukturi, ketamin je derivat cikloheksanona. Farmakodinamski, ketamin interagira s više različitih vrsta receptora, ali se najznačajnijom smatra interakcija s N-metil-D-aspartatnim (NMDA) receptorima, koja je po prirodi antagonistička. Ketamin također interagira s opioidnim mu receptorima, zbog čega posjeduje analgetska svojstva. Poznate su i interakcije ketamina sa sigma receptorima, za koje se smatra da za posljedicu imaju smanjenje centralne senzitivacije na bol te ublažavanje "wind-up" fenomena (pojave pri kojoj se bolni podražaji serijski uvećavaju s kontinuiranom manipulacijom ozlijeđenog dijela tijela, npr kod opekline). Navedena svojstva čine ketamin moćnim sredstvom za ublažavanje boli u hitnoj službi. Nadalje, zahvaljujući već spomenutim mnogobrojnim interakcijama s različitim vrstama receptora u ljudskom tijelu, ketamin uz analgetska svojstva posjeduje i moćan sedacijski učinak, djeluje kao bronhidilatator, omogućava očuvanje refleksa dišnog puta pri proceduralnoj sedaciji, ima simpatomimetičko djelovanje te može terminirati status epilepticus refraktoran na konvencionalnu medikamentoznu terapiju. Obzirom na opisana svojstva i djelovanja, ketamin čini neizostavan alat modernog liječnika u hitnoj službi. Literatura vezana uz hitnu medicinu obiluje publikacijama koje dodatno razjašnjavaju upotrebu ketamina za postojeće indikacije ili istražuju nove indikacije za njegovo korištenje te je gotovo sigurno da će ketamin i u budućnosti predstavljati versatilan, pouzdan i dostupan lijek na koji će se liječnici u hitnoj službi oslanjati za zbrinjavanje širokog spektra hitnih stanja.

Ključne riječi: Analgezija; Hitna Medicina; Ketamin

Summary

Past, present and future of ketamine use in emergency medicine

Điđi Delalić

Ketamine, most commonly available as a formulation of ketamine hydrochloride, is a nonbarbiturate dissociative anesthetic agent. Categorized by chemical structure, ketamine is a derivative of cyclohexanone. Pharmacodynamically, ketamine interacts with several different receptor types, however its most significant interaction is the one with the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor, which is an antagonistic interaction. Ketamine is also known to interact with opioid mu receptors, which is why it possesses analgesic properties. Also known are the interaction of ketamine with sigma receptors, which are considered to result in a reduction of central sensitization to pain, as well as the reduction of “wind-up” phenomenon (a phenomenon in which painful stimuli are serially amplified with continuous manipulation of the injured body part, for example in burn patients). The described properties make ketamine a potent analgesic in the emergency department. Furthermore, owing to the already mentioned numerous interactions with multiple receptor types, ketamine is also a potent sedation agent, a bronchodilator, enables maintenance of airway reflexes during procedural sedation, is a sympathomimetic and can terminate status epilepticus refractory to conventional medical therapy. Due to the described effects and properties, ketamine is an essential tool of the modern emergency physician. Emergency medicine literature is rife with publications that further clarify the usage of ketamine for existing indications or investigate new indications for its use and it is almost certain that ketamine will remain a versatile, reliable and easily available medication that emergency physicians will rely on for the management of a wide spectrum of emergencies.

Keywords: Analgesia; Emergency Medicine; Ketamine

Uvod/Povijesni pregled upotrebe ketamina

Povijest ketamina počinje 1956. godine, kada je po prvi puta sintetiziran fenciklidin, derivat cikloheksanona (1). Fenciklidin se prvo testirao na životinjama, gdje je pokazao širok spektar različitih učinaka: kataleptoidna stanja kod golubova, opijenost kod glodavaca, delirij kod pasa te anesteziju kod majmuna. Upravo je ovaj posljednji učinak potaknuo znanstvenike na istraživanje anestetskih učinaka na ljudima. Iako se pokazao kao moćan anestetik pri korištenju na ljudima, njegova je upotreba bila praćena izrazito neugodnom pojavom produljenog delirija pri buđenju, zbog čega se odustalo od redovne upotrebe fenciklidina u humanoj anesteziji (2). Ipak, pouzdana anestezija bez značajnih hemodinamskih nuspojava je predstavljala dovoljno privlačan prospekt da se istraživanja nastave u smjeru sintetiziranja analoga fenciklidina s manje izraženim nuspojavama u vidu delirija pri buđenju. Calvin Stevens, organski kemičar, je 1962. sintetizirao ketamin, tada nazvan CI-581, za potrebe tvrtke Parke Davis (3). Ketamin je tada predstavljen kao strukturni analog fenciklidina sa svega 10% učinkovitosti istog, zbog čega je procijenjen kao potencijalno rješenje za problem fenciklidina i njegovih psihotropnih nuspojava. Prvu su anesteziju ketaminom izveli profesori Domino i Corssen sa Sveučilišta u Michiganu 3.8.1964. Nakon uspješne primjene ketamina u humanoj anesteziji, navedeni su profesori izveli prve pilot studije s većim brojem bolesnika te su 1966. objavili svoja opažanja prilikom anesteziranja 130 pacijenata, raspona dobi od 6 tjedana do 86 godina (4). U svojim su zapažanjima opisali brzu indukciju duboke anestezije pri upotrebi ketamina s jedinstvenim stanjem izmijenjene svijesti te ograničenim vremenskim trajanjem navedenog učinka, koji se može produljiti ponovnom primjenom.

Najvažnije, opisali su gotovo pa izostanak hemodinamskih nuspojava te izostanak produljenog, teškog delirija pri buđenju, kakav se opisivao pri upotrebi fenciklidina. Daljnje su studije dodatno dokazale sigurnost i pouzdanost ketamina u anesteziji te je odobren od strane američke udruge za hranu i lijekove (engl. Food and Drug Administration - FDA) 1970. godine kao Ketalar.

S vremenom su se otkrile brojne druge primjene ketamina osim anestezije, zbog čega je našao mjesto i u hitnoj medicini, grani medicine koja zbrinjava najširi spektar stanja i bolesti te ima osobitu povijest s pružanjem analgezije kao prva postaja u putovanju kroz zdravstveni sustav brojnim pacijentima s akutnim bolnim stanjima. Danas se ketamin koristi za brojne indikacije koje nisu nužno ograničene na jednu granu medicine. Ipak, ovaj će pregledni rad obraditi samo indikacije za upotrebu ketamina u hitnoj medicini, s napomenom da je popis indikacija za medicinske upotrebe ketamina u 2023. godini značajno veći i širi od onog koji je predstavljen u ovom radu. Prije prikaza upotrebe ketamina prema indikacijama u hitnoj medicini, potrebno je sažeto prikazati farmakološka svojstva ketamina radi adekvatnog razumijevanja upotrebe istog za različite indikacije.

Farmakološka svojstva ketamina

Farmakodinamska svojstva ketamina

Ketamin djeluje na brojne receptore u organizmu. U nastavku su opisane najviše istražene i razjašnjene te klinički relevantne interakcije ketamina s različitim vrstama receptora.

Ketamin djeluje kao nekompetitivni antagonist N-metil-D-aspartat (NMDA) receptora dvama različitim mehanizmima. Prvi je mehanizam blokada otvorenog kanala - ketamin se veže na mjesto unutar kanalne pore NMDA receptora te ju fizički zatvara i sprječava prolazak kroz istu. Drugi je mehanizam vezanje za alosterično (mjesto na koje se ne veže ligand, za razliku od ortosteričnog) mjesto na NMDA receptoru te posljedično smanjenje učestalosti otvaranja kanala NMDA receptora (5). Također, za razliku od drugih antagonista NMDA receptora, poput memantina, ketamin ne napušta kanalnu poru NMDA receptora nakon zatvaranja istog, već ostaje unutar pore te dovodi do kontinuirane fizičke blokade kanala (6). Ketamin djeluje inhibitorno na aktivaciju L-tip voltažnih kalcijevih kanala u glatkom mišiću dišnih puteva, čime dovodi do bronhodilatacije (7). Simpatomimetički se učinci ketamina najčešće pripisuju antagonizmu receptora vezanih uz transport monoamina (8). Sedacijski su učinci ketamina, osim antagonizma NMDA receptora, moguća posljedica njegovog inhibitornog djelovanja na hiperpolarizacijom-aktivirane kanale cikličkih nukleotida (HCN) (9). Ketamin djeluje i kao parcijalni agonist mu i delta opioidnih receptora, čime postiže antinociceptivni i analgetski učinak (10). Osim NMDA i opioidnih receptora,

danas se smatra da ketamin svoje analgetske učinke postiže i inhibicijom ponovnog unosa serotonina u presinaptičke neurona (11) te blokadom BK kanala (kalcijem-aktiviranih kalijevih kanala visoke provodljivosti) u leđnoj moždini, čime sprječava pretjeranu aktivaciju spinalnih mikroglia stanica (12).

Valja napomenuti da je većina navedenih interakcija i njihovih opisa izvedeno iz in-vivo studija na životinjskim modelima ili in-vitro na uzgojenim ljudskim stanicama (najčešće neuronima) te je farmakodinamika ketamina i dalje većim dijelom nerazjašnjena te se ketamin stoga s razlogom često opisuje kao "noćna mora farmakologa".

Farmakokinetička svojstva ketamina

Strukturno, ketamin je derivat cikloheksanona, koji se prema kemijskoj klasifikaciji svrstava u arilcikloalkilamine te postoji kao S(+) i R(-) enantiomer. Ketalar, prvi komercijalni oblik ketamina, a i kasniji komercijalni proizvodi najčešće u upotrebi u hitnoj službi, su racemična mješavina S(+) i R(-) enantiomera. U Republici Hrvatskoj (RH) je trenutno dostupan i izolirani S(+) enantiomer ketamina, generičkog naziva esketamin, koji se veže za NMDA receptor sa značajno većim afinitetom te je posljedično 3-4 puta učinkovitiji od racemičnog ketamina (13). Iako su u RH dostupna oba navedena oblika ketamina, u nastavku će se radi jasnoće i jednostavnosti obraditi farmakokinetička svojstva racemičnog ketamina.

Ketamin je topljiv u vodi i lipidima te se može primijeniti na više načina (14-15). Intravenska je primjena ketamina standard u anesteziologiji te hitnoj medicini, obzirom da pruža idealnu bioraspoloživost (100%) te kratko vrijeme do postizanja maksimalne koncentracije u plazmi ($t_{max} = 3$ minute). Intramuskularna je primjena diskretno inferiorna intravenskoj, s bioraspoloživosti od 93% te blago produljenim t_{max} (5-10 minuta). Intranazalna primjena pruža mogućnost atraumatske, neinvazivne upotrebe ketamina u indiciranim stanjima, ali nauštrb bioraspoloživosti (8-45%, ovisno o tehnici primjene) te značajno produljenog t_{max} (10-20 minuta). Poradi izraženog metabolizma prvog prolaska vezanog uz peroralnu primjenu, ketamin se u pravilu ne primjenjuje peroralno, iako postoje publikacije o učinkovitosti peroralne formulacije u obliku 2-u-1 tableta koje kombiniraju acetilsalicilnu kiselinu i ketamin (16). Postojeće farmakokinetičke studije ukazuju na izrazito

varijabilnu bioraspoloživost peroralno primijenjenog ketamina (17-29%) te značajno produljen t_{max} (30 minuta). Kod djece se ketamin može primijeniti i rektalno, iako je bioraspoloživost izrazito niska (11-25%), a t_{max} izrazito prolongiran (30-45 minuta). Iako ne postoji veća količina literature o intraosealnoj primjeni ketamina, ista je opisana u nekoliko anestezioloških studija, koje nisu pokazale značajnu razliku u kvaliteti anestezije između intraosealne i intravenske primjene kod pedijatrijskih pacijenata s prirođenim srčanim greškama, iako su kod intraosealne primjene korištene triput veće doze ketamina (17).

Ketamin je visoko topljiv u lipidima te nije sklon vezanju za serumske proteine. Posljedica opisanih svojstava jest izrazito kratak period od apsorpcije do unosa u centralni živčani sustav i distribucije - smatra se da ketamin ima poluvrijeme distribucije od svega 10 do 15 minuta te volumen distribucije od 3 L/kg (18). Ketamin se metabolizira kroz jetru, primarno u norketamin, aktivni metabolit sa svega 33% potencije ketamina. Neaktivni oblici ketamina, nastali nakon konjugacije u jetri, se izlučuju putem bubrega s eliminacijskim poluvijekom od 2 do 3 sata (19).

Nuspojave i kontraindikacije za upotrebu ketamina u hitnoj službi

Ketamin je siguran lijek s nevelikim brojem nuspojava u praksi. Obzirom na brojne interakcije ketamina s različitim vrstama receptora, moguće nuspojave zahvaćaju više organskih sustava te su u nastavku opisane i navedene neovisno o učestalosti u svakodnevnoj kliničkoj praksi poradi adekvatnog informiranja čitatelja.

Ketamin ima jasne izravne negativne inotropne učinke ukoliko se primijeni u visokim dozama (20mg/kg, standardna anestetska doza je 1-3 mg/kg) (20). Postoje i manje studije s kraja 20. stoljeća koje ukazuju na negativnu inotropiju ketamina primijenjenog u standardnim anestetskim dozama kod kritično bolesnih pacijenata (21) prilikom indukcije u anesteziju. Ipak, te su studije malobrojne, s izrazito niskim brojem uključenih pacijenata te su im suprotstavljene studije koje pokazuju da ketamin sveukupno pozitivno djeluje na hemodinamiku te povećava srednji arterijski tlak do 10% (22). Ovakva se varijabilnost u hemodinamskim učincima tumači brojnim interakcijama ketamina s različitim vrstama receptora: ketamin je istovremeno izravan negativni inotrop, uzrokuje otpuštanje kateholamina, inhibira signalizaciju nervus vagusa te sprječava ponovni unos noradrenalina u presinaptičke neurone perifernih živaca (23).

Obzirom da je strukturni analog fenciklidina, ketamin može izazvati određene psihomimetičke nuspojave, među kojima su halucinacije, privremeni poremećaji vida, noćne more i disforičnost. U literaturi postoji neslaganje oko razine povezanosti ketamina sa psihomimetičkim nuspojavama: Bell i

suradnici su na temelju 37 randomiziranih kliničkih studija izradili sustavni pregled te zaključili da je incidencija psihomimetičkih nuspojava slična između skupina bolesnika koje su primale ketamin i placebo intraoperativno (24), dok su Laskowski i suradnici na temelju 70 studija i vlastitog sustavnog pregleda zaključili da je kod pacijenata koji primaju ketamin za postoperativnu bol veća incidencija noćnih mora i halucinacija (25). Zaključno, unatoč izostanku općeg konsenzusa u dostupnoj literaturi, može se zaključiti da primjena ketamina nije značajno povezana s ozbiljnijim psihomimetičkim nuspojavama poput delirija te je iz tog aspekta sigurna za pacijente.

Obzirom da se ketamin metabolizira u jetri, kronična primjena može dovesti do hepatalnih nuspojava, iako su zabilježeni slučajevi rijetki i ograničeni na prikaze i serije slučajeva ili studije na ljudima koji kronično zlorabe ketamin u rekreativne svrhe (gdje dolazi do mogućeg utjecaja činjenice da ulični ketamin nije čist i adekvatno pohranjen poput bolničkog te stoga rezultati i nalazi takvih istraživanja nisu primjenjivi na bolničke uvjete i širu populaciju). Među zapisima o hepatotoksičnosti ketamina, ističe se samo jedna serija slučajeva, koja prikazuje porast jetrenih enzima kod tri pacijenta koji su primili dvije 100-satne kontinuirane infuzije S(+) ketamina zbog kompleksnog sindroma regionalne boli (26). Jetreni su se enzimi spontano vratili na vrijednosti unutar referentnih intervala nakon 2 mjeseca kod sva 3 pacijenta.

Cistitis je moguća nuspojava ketamina, zabilježen primarno kod ljudi koji kronično zlorabe ketamin za rekreativne svrhe (27). U literaturi je zabilježen samo jedan slučaj ketaminom uzrokovanog cistitisa nevezan uz kroničnu

zloupotrebu istog, kod pedijatrijskog pacijenta koji je primao višestruke infuzije ketamina za analgeziju (28).

Ketamin može uzrokovati mučninu i/ili povraćanje, iako ne postoji konsenzus u literaturi o incidenciji istih. Retrospektivne studije navode incidenciju u rasponu od 2.8 do 6.5% (29). Sustavni pregledi koji uspoređuju ketamin s placeboom pokazuju ili jednake incidencije mučnine i povraćanja između skupina pacijenata ili smanjenu incidenciju kod pacijenata koji primaju ketamin (24,25,30).

Ketamin nema velik broj apsolutnih kontraindikacija. Jedna od apsolutnih kontraindikacija primjeni ketamina jest od ranije poznata reakcija preosjetljivosti na primjenu istog. Ostale su kontraindikacije relativne, poglavito zbog činjenice da se ketamin primjenjuje za više različitih indikacija u širokom rasponu doza te je incidencija određenih nuspojava, kao i rizik za određene skupine pacijenata, ovisan o dozi i načinu primjene.

Jedna od poznatijih relativnih kontraindikacija za upotrebu ketamina jest povišen intrakranijski tlak. Ova se kontraindikacija nekoć smatrala apsolutnom, ali noviji podaci pokazuju da upotreba ketamina nije povezana s povišenjem intrakranijskog tlaka - Cohen i suradnici su izradili sustavni pregled na temelju 8 studija kritičnih bolesnika te pokazali da je upotreba ketamina povezana sa smanjenjem intrakranijskog tlaka u dvjema studijama, blagim povišenjem u drugim dvjema te nije povezana s promjenom vrijednosti intrakranijskog tlaka u preostale četiri. Najvažnije, nijedna od uključenih studija nije zabilježila značajne razlike u moždanom perfuzijskom tlaku,

neurološkim ishodima ili mortalitetu između bolesnika koji su primili ketamin i onih koji su primili neki drugi lijek (31). Nadalje, Zeiler i suradnici su izradili sustavni pregled na temelju 16 studija odraslih i pedijatrijskih bolesnika s netraumatskom bolešću središnjeg živčanog sustava te zaključili da ketamin ne uzrokuje povišenje intrakranijskog tlaka u ovoj skupini bolesnika (32). Uz povišen intrakranijski tlak, povišen intraokularni tlak se također smatra relativnom kontraindikacijom, iako postojeća literatura ukazuje na činjenicu da pri upotrebi ketamina u dozama do 4 mg/kg intravenski, nema promjene u intraokularnom tlaku (33).

Anamneza opterećena određenim psihijatrijskim bolestima je također relativna kontraindikacija za primjenu ketamina. Smatra se da pacijenti s delirijem mogu imati pogoršanje simptoma nakon primjene ketamina, a kod bolesnika za schizofrenijom može doći do ponovne pojave halucinacija i sumanutih misli (34) te se stoga preporuča oprez pri primjeni ketamina kod navedenih skupina pacijenata. Također, obzirom da se halucinacije izazvane ketaminom terminiraju niskodoznim benzodiazepinima (npr intravenski midazolam ili diazepam), ne preporuča se primjena ketamina bolesnicima s kontraindikacijama za upotrebu benzodiazepina (npr upotreba određenih retroviralnih lijekova, miastenia gravis itd).

Angina pectoris se također smatra relativnom kontraindikacijom za primjenu ketamina, obzirom da postoje prikazi slučajeva koji pokazuju pogoršanje angine uz primjenu ketamina (35). Ipak, takvo se pogoršanje najčešće nalazi kod pacijenata koji primaju ketamin višestruko zbog kompleksnih bolova, s malim vremenskim razmacima između primjena. Od ostalih relativnih

kardiovaskularnih kontraindikacija, valja spomenuti nereguliranu arterijsku hipertenziju i visokorizičnu koronarnu arterijsku bolest. Ova su stanja svrstana u relativne kontraindikacije zbog simpatomimetičkog djelovanja ketamina te činjenice da su oba stanja sklona mogućem pogoršanju pri povećanju aktivnosti simpatikusa.

Aktivna kronična zlouporaba opojnih sredstava se također smatra relativnom kontraindikacijom, iako je kod pacijenata s teškim, kompleksnim bolovima ketamin značajno bolji izbor od opioida, koji su često jedina viabilna alternativa za adekvatnu analgeziju.

Ostale relativne kontraindikacije su trudnoća, dekompenzirana jetrena bolest, hipertireoza i feokromocitom (zbog mogućnosti pogoršanja uslijed aktivacije simpatikusa uzrokovane ketaminom).

Pregled i opis upotrebe ketamina prema indikacijama

Zbrinjavanje dišnog puta

Zbrinjavanje dišnog puta je jedna od temeljnih vještina u hitnoj medicini te podrazumijeva širok raspon manevara i zahvata. Ovaj će se segment usredotočiti na endotrahealnu intubaciju, zahvat kojim se postavljanjem endotrahealnog tubusa u traheju osigurava definitivan dišni put pacijentu koji ne može samostalno održati vlastiti dišni put otvorenim i/ili ne može održati adekvatnu ventilaciju pluća spontanom disanjem te je stoga indicirana upotreba invazivne mehaničke ventilacije. Izuzev konteksta srčanog aresta, gdje se endotrahealna intubacija vrši bez upotrebe lijekova obzirom na činjenicu da bolesnik nije pri svijesti i ne diše spontano, u svim drugim situacijama endotrahealna intubacija kao zahvat podrazumijeva primjenu sedativa za takozvanu indukciju (promjenu pacijentovog kvantitativnog stanja svijesti) te mišićnog relaksansa za paralizu (radi postizanja boljeg pogleda na glasnice i lakšeg plasiranja endotrahealnog tubusa prilikom laringoskopije). Ovakav se način endotrahealne intubacije naziva intubacija u brzom slijedu (engl. rapid sequence intubation - RSI). Ketamin se tijekom RSI koristi u svojstvu sedativa za indukciju. Jedna od najznačajnijih prednosti ketamina naspram drugih lijekova za indukciju (poput propofola i tiopentala) jest činjenica da ketamin ne uzrokuje značajan pad hemodinamske funkcije i parametara nakon primjene (36). Naime, sam zahvat endotrahealne intubacije je visokorizičan te negativno djeluje na bolesnikovu hemodinamiku. Do negativnog učinka endotrahealne intubacije na bolesnikove hemodinamske parametre dolazi iz nekoliko razloga. Prvo, endotrahealnom intubacijom spontano disanje pod negativnim tlakom prelazi u kontrolirano disanje pod

pozitivnim tlakom uz pomoć mehaničkog ventilatora. Ovakva promjena značajno mijenja međudnose tlakova u prsnom košu te za sumarnu posljedicu ima sniženje srednjeg arterijskog tlaka, čime se smanjuje perfuzija čitavog organizma. Drugo, sami lijekovi za indukciju često uzrokuju pad srednjeg arterijskog tlaka i ostalih relevantnih hemodinamskih parametara poradi njihovih interakcija s receptorima i sustavima koji moduliraju hemodinamsku funkciju. Nadalje, bolesnici koji bivaju endotrahealno intubirani u hitnoj službi su najčešće kritično bolesni i fiziološki krhki te su negativni učinci endotrahealne intubacije na hemodinamiku značajno izraženiji nego kod pacijenata koji su kandidati za elektivnu anesteziju. Ova je tvrdnja potvrđena i kvantitativno opisana u jednoj od do sada najvećih studija rizika i neželjenih događaja vezanih uz endotrahealnu intubaciju - INTUBE studiji (37). U toj su studiji Russotto i suradnici bilježili neželjene događaje vezane uz endotrahealnu intubaciju ukupno 2964 kritična bolesnika, u 197 ustanova iz 29 zemalja svijeta. Rezultati studije su pokazali da je kardiovaskularni instabilitet bio prisutan kod 42.6% svih hitnih intubacija (kardiovaskularni instabilitet je u studiji definiran kao pad sistoličkog arterijskog tlaka ispod 65 mmHg jednom, sistolički arterijski tlak niži od 90 mmHg kroz period dulji od 30 minuta, potreba za uvođenjem ili povećanjem doze vazopresora ili bolusa tekućine većeg od 15 mL/kg), a u 3.1% intubacija je došlo do srčanog aresta. Ovakvi rezultati zorno prikazuju potrebu i korist od upotrebe indukcijskog lijeka koji ima što manje negativnih učinaka na hemodinamiku. Postoje brojni dokazi u literaturi za hemodinamski povoljne učinke ketamina tijekom RSI. Price i suradnici su retrospektivnom analizom endotrahealnih intubacija izvršenih u helikopterskoj hitnoj medicinskoj službi došli do saznanja da

ketamin i etomidat (još jedan često korišten indukcijski lijek) ne dovode do značajnog smanjenja sistoličkog arterijskog tlaka 30 minuta i 5 mjerenja nakon intubacije u odnosu na preintubacijski period (38). Jabre i suradnici su istražili hemodinamske učinke ketamina i etomidata tijekom endotrahealne intubacije u randomiziranoj kliničkoj studiji na 469 kritičnih bolesnika (39). Prilikom upotrebe ketamina za indukciju, zabilježen je prosječan pad sistoličkog arterijskog tlaka od svega 10 mmHg (5 mmHg prilikom upotrebe etomidata, ali razlika nije statistički značajna), čime je dodatno dokazan povoljan hemodinamski profil ketamina tijekom RSI. Važno je naglasiti da je u ovoj studiji incidencija adrenalne insuficijencije bila značajno viša kod bolesnika koji su primili etomidat (adrenalna insuficijencija je dobro poznata nuspojava etomidata) u odnosu na bolesnike koji su primili ketamin, što dodatno kvalificira ketamin kao lijek izbora za kratkoročnu i dugoročnu hemodinamsku stabilnost uslijed RSI.

Osim povoljnog profila hemodinamskih učinaka, ketamin je kao indukcijski lijek specifičan na nekoliko načina. Prije svega, ketamin (za razliku od propofola i etomidata) omogućava očuvanje refleksa nužnih za održavanje dišnog puta te održavanje spontanog disanja čak i kada se primijeni u standardnim anestetskim dozama (1-3 mg/kg intravenski) (40). Ovo svojstvo ketamina omogućava postojanje većeg vremenskog razmaka između primjene sedativa i paralitika, čime liječnik koji intubira dobiva dragocjeno vrijeme za dodatno preoksigenirati bolesnika, optimizirati bolesnikov položaj, primijeniti intervencije nužne za povećanje arterijskog tlaka (niskodozni vazopresori u bolusu, bolus intravenske tekućine) te optimizirati pogled na glasnice dobiven laringoskopijom. Ovakav se način endotrahealne intubacije

naziva intubacija u odgođenom slijedu (engl. delayed sequence intubation - DSI) te je prvi puta opisan 2011. u članku Scotta Weingarta (41). Nekoliko objavljenih studija pokazuje korisnost DSI u hitnoj službi. Jarvis i suradnici su proveli retrospektivnu studiju koja je za cilj imala istražiti učinke uvođenja DSI, optimizacije položaja bolesnika i apneičke oksigenacije na incidenciju peri-intubacijske hipoksije u izvanbolničkim uvjetima (42). Rezultati njihove studije su pokazali da je uvođenje gore navedenih intervencija dovelo do apsolutnog smanjenja incidencije peri-intubacijske hipoksije (definirane kao periferna saturacija krvi kisikom manja od 90%) za 40.7% te do povišenja prosječne peri-intubacijske vršne vrijednosti periferne saturacije krvi kisikom s 93% na 100%. Waack i suradnici su proveli retrospektivnu analizu učinkovitosti DSI u helikopterskoj hitnoj medicinskoj službi na uzorku od 32 bolesnika: prosječna periferna saturacija krvi kisikom je bila 98%, kod jednog je bolesnika zabilježena bradikardija nakon intubacije (< 60 otkucaja u minuti), dva su bolesnika imala pad u sistoličkom arterijskom tlaku veći od 20 mmHg, jedan je bolesnik imao porast frekvencije srčanog pulsa za više od 20 otkucaja u minuti, a dva su bolesnika imala prolazan pad periferne saturacije krvi kisikom ispod 85%. Sveukupno, značajnijih nuspojava, nije bilo, svi su bolesnici uspješno intubirani, a srednja vrijednost periferne saturacije krvi kisikom nakon intubacije je bila 100% (43). Nedavno provedena randomizirana klinička studija je proučavala učinak DSI naspram RSI kod agitiranih kritično ozlijeđenih trauma bolesnika. Rezultati iste su pokazali statistički značajno apsolutno smanjenje incidencije peri-intubacijske hipoksije za 27% te porast incidencije uspješne intubacije iz prvog pokušaja za 14% u grupi bolesnika kod kojih je izvedena DSI umjesto RSI (44).

Napretkom tehnologije te povećanjem dostupnosti videolaringoskopije u hitnim prijemima, došlo je do otkrića još jednog modaliteta endotrahealne intubacije vezanog uz ketamin - intubacije uz upotrebu isključivo ketamina s očuvanjem spontanog disanja (engl. ketamine only breathing intubation - KOB). Iako je česta tema na aktualnim skupovima hitne medicine, podcastima i blogovima, ne postoji značajnija količina literature koja opisuje učinkovitost ove tehnike. Autori koji ju zagovaraju preporučuju primjenu KOB kod bolesnika koji imaju anatomske otežane dišne puteve, bolesnika koji ne toleriraju ni kratke periode apneje (npr. bolesnici s visokim deficitom oksigenacije) te kod bolesnika s izraženom acidozom (npr. dijabetička ketoacidoza, unos toksičnih alkohola, laktacidoza). Driver i suradnici su analizom podataka iz američkog nacionalnog registra dišnih puteva u hitnoćama proučavali učinkovitost KOB te pronašli veću incidenciju hipoksemije, nižu incidenciju uspješne intubacije iz prvog pokušaja te veću incidenciju intubacija s više od jednog neželjenog događanja kod primjene KOB naspram RSI (45).

Proceduralna sedacija

Proceduralna sedacija kao intervencija podrazumijeva primjenu umjerene do duboke sedacije u svrhu lakšeg i bezbolnijeg izvođenja određenih medicinskih zahvata, najčešće manjih kirurških intervencija (npr uklanjanje vanjskih hemoroida, incizija i drenaža apscesa, redukcija i repozicija zatvorenih prijeloma ili dislokacija itd), invazivnih pretraga (npr ezofagogastroduodenoskopija, endoskopska retrokolepankreatografija, kolonoskopija itd) ili kardioloških intervencija (transvenski pacing, sinkronizirana kardioverzija električnom energijom). Proceduralna se sedacija kao takva u hitnoj službi često primjenjuje te kliničari na raspolaganju trenutno imaju širok raspon mogućih lijekova za provođenje iste (etomidat, propofol, ketamin, deksmedetomidin, midazolam i različite kombinacije istih). Ketamin se u proceduralnoj sedaciji koristi barem 25 godina - prve preporuke za upotrebu ketamina u proceduralnoj sedaciji su objavljene 1990. godine (46), a ticale su se proceduralne sedacije pedijatrijskih pacijenata. Ketamin je izrazito moćan sedacijski agens s jedinstvenim načinom djelovanja - smatra se da je sedacija uzrokovana ketaminom posljedica disocijacije talamokortikalnog i limbičkog sustava, čime se postiže disocijacija središnjeg živčanog sustava od vanjskih podražaja (npr boli, zvukova, slika). Pacijent nije "uspavan", kako bi se kolokvijalno opisala proceduralna sedacija, već je senzorički izoliran - budan s očuvanim spontanom disanjem i refleksima nužnim za održavanje dišnog puta i održane hemodinamike, ali ne registrira te ne reagira na vanjske podražaje (47). Ova specifična vrsta sedacije, koja kombinira disocijaciju, analgeziju i amneziju, predstavlja izrazito pogodan modalitet sedacije za provođenje izrazito bolnih i neugodnih postupaka bez značajne nelagode za

bolesnika. Još jedna pojava specifična za primjenu ketamina jest da potpuna disocijacija uzrokovana ketaminom nastupa kada se prijeđe “doza praga”, najčešće 1-1.5mg/kg intravenski te dodatna primjena ili povećanje doze ketamina ne produbljuju razinu sedacije, već samo produljuju njeno trajanje (46). Obzirom na specifičan način na koji ketamin sedira bolesnika, tradicionalne definicije poput “umjerene” ili “duboke” sedacije se ne mogu primijeniti na sedaciju ketaminom, stoga je predloženo da se sedacija ketaminom tretira kao zaseban klinički entitet nazvan disocijativna sedacija, a opisan kao kataleptično stanje nalik transu obilježeno dubokom analgezijom i amnezijom s očuvanjem zaštitnih refleksa dišnog puta, spontanog disanja i kardiopulmonalne stabilnosti (48). Učinkovitost i sigurnost ketamina u proceduralnoj sedaciji su dobro istražene. Newton i Fitton su istražili učinkovitost i sigurnost ketamina za proceduralnu sedaciju 92 bolesnika. Zabilježili su pojavu neželjenih događaja kod 21.7% bolesnika - većina opisanih neželjenih događaja (60% svih zabilježenih) je bila vezana uz agitiranost pri buđenju iz sedacije. Također su zabilježene kloničke kretnje, povraćanje i hipersalivacija, ali u značajno manjim proporcijama. Važno je naglasiti da je od 12 bolesnika koji su pri buđenju bili agitirani petero doživjelo spontani oporavak u kratkom periodu nakon buđenja, dok je kod ostalih 7 agitiranost uspješno ublažena i terminirana primjenom intravenskog midazolama (49). Vardy i suradnici su također istraživali sigurnost primjene ketamina u proceduralnoj sedaciji i dobili slične rezultate - 14.6% pacijenata na kojima je primijenjen ketamin je imalo neželjene događaje, najčešće epizode hipertenzije i mišićnog hipertoniciteta. Također, 19.5% pacijenata koji su sedirani ketaminom je imalo agitiranost pri buđenju, ali su se spontano

vratili u stanje pune orijentiranosti bez vidljivih nuspojava s održanim fiziološkim i kognitivnim funkcijama (50).

Što se tiče kontraindikacija za proceduralnu sedaciju, nema većih razlika između općenitih kontraindikacija za primjenu ketamina i kontraindikacija za primjenu ketamina u svrhu proceduralne sedacije. Apsolutnom se kontraindikacijom smatra primjena kod djece mlađe od 3 mjeseca zbog povećanog rizika od laringospazma (51). Valja napomenuti da ovaj rizik nije specifičan za ketamin, već je inherentan svojstvenoj anatomiji i povećanoj laringealnoj ekscitabilnosti koje se nalaze kod dojenčadi. Druga je apsolutna kontraindikacija već ranije spomenuta schizofrenija, poradi povećanog rizika od pojave halucinacija i/ili sumanutih misli. U relativne kontraindikacije spadaju bolesti štitnjače, koronarna bolest srca, neregulirana arterijska hipertenzija, porfirije te dodatno kod djece: aktivna infekcija gornjeg dišnog puta i aktivna astma [povećavaju rizik od laringospazma (51)] te zahvati koji uključuju opsežnu laringealnu i faringealnu stimulaciju (npr ezofagogastroduodenoskopija) (52).

Tijekom proceduralne sedacije ketaminom, preporuča se monitorirati pacijentov arterijski tlak (neinvazivnim cuffom), perifernu saturaciju krvi kisikom (pulsnim oksimetrom) te frekvenciju srčanog pulsa i srčani ritam (transkutanim elektrodama) (53). Također se preporuča i upotreba izdisajne kapnografije za monitoring tijekom sedacije, obzirom na činjenicu da može proći i do nekoliko minuta dok se apneja ne registrira kroz pad periferne saturacije krvi kisikom (54).

Kako je već spomenuto, preferirani način primjene ketamina kod proceduralne sedacije je intravenski, poradi mogućnosti ponovnog doziranja ukoliko je potrebno te primjene intravenskih benzodiazepina ukoliko dođe do refraktorne agitiranosti prilikom buđenja iz sedacije. Primjenjuje se puna disocijativna doza od 1.5 do 2 mg/kg te je ista dovoljna za 20-30 minuta pune disocijativne sedacije.

Iako su kroz povijest primjenjivani brojni "pomoćni lijekovi" tijekom sedacije ketaminom, uključujući profilaktičke benzodiazepine, antiemetike i antikolinergike, postojeća literatura nije dokazala njihovu učinkovitost ili opravdala primjenu istih (55).

Najčešće nuspojave ketamina tijekom i nakon sedacije jesu prolazna respiratorna insuficijencija, povraćanje (ponekad i do nekoliko sati nakon sedacije) (55), agitiranost pri buđenju (56). Iako se često govori o laringospazmu kao mogućoj nuspojavi, poglavito kod djece, stvarna incidencija istog iznosi oko 0.3% te se u većini slučajeva uspješno terminira primjenom suplementarnog kisika na masku i Larsonovog manevra (57). Povraćanje je češće kod odraslih bolesnika i djece u ranoj adolescenciji. Incidencija povraćanja kod odraslih iznosi između 5 i 15% (58).

Postoje indicije da je agitiranost pri buđenju povezana s vanjskim podražajima poput buke, jakog svjetla itd te se preporuča pacijenta probuditi iz sedacije u tihoj, mračnoj prostoriji uz prisutnost liječnika i/ili tehničara koji će mu pomoći u orijentaciji.

Analgezija

Analgezija, odnosno obezboljenje, podrazumijeva ublažavanje ili uklanjanje osjećaja boli kod bolesnika. Hitna medicina ima posebnu povijesnu povezanost s analgezijom, obzirom na činjenicu da je hitni prijem prva postaja velikom broju pacijenata s akutnim ili kroničnim bolnim stanjima koji traže pomoć od zdravstvenog sustava. Ketamin predstavlja viabilnu analgetsku opciju, kako za akutnu, tako i za kroničnu bol.

Za razliku od sedacije, gdje se ketamin koristi u punoj disocijativnoj/anestetskoj dozi, za analgeziju se koriste značajno niže doze ketamina koje ne uzrokuju disocijaciju te djeluju isključivo analgetski (0.1-0.3 mg/kg intravenski) (59).

Poput brojnih drugih koncepata i modaliteta liječenja, hitna je medicina upotrebu niskodoznog ketamina za analgeziju preuzela od anesteziologije. Anesteziolozi istražuju i primjenjuju niskodozni ketamin za zbrinjavanje postoperativne boli više od 20 godina - prvi su pregledni radovi objavljeni kasnih 1990-ih godina (60). Važno je napomenuti da, iako se tadašnje doziranje smatralo "niskodoznim" ili "subanestetskim", postojao je velik stupanj varijabilnosti u primijenjenim dozama i definicijama istinske "niske, analgetske" doze ketamina: Elia i Tramer su 2005. objavili sustavni pregled radova koji istražuju analgetske učinke ketamina za liječenje postoperativne boli, a prosječna primijenjena doza u studijama je bila 0.4 mg/kg intravenski (30). Laskowski i suradnici su 2011. u svome sustavnom pregledu analizirali radove u kojima je prosječna doza primijenjenog ketamina bila <1 mg/kg

intravenski, a Gorlin i suradnici u svome narativnom pregledu literature 2016. navode da subanestetska doza ketamina podrazumijeva dozu od 0.1-0.3 mg/kg intravenski (61). Posljedično navedenoj varijabilnosti u primijenjenim dozama te činjenici da se u dozama iznad 0.3 mg/kg značajno povećava incidencija psihotropnih nuspojava ketamina (62), nije jednostavan zadatak uniformno evaluirati analgetsku učinkovitost, sigurnost i profil nuspojava niskodoznog ketamina.

Prve publikacije o upotrebi niskodoznog ketamina u hitnoj medicini pojavljuju se ranih 2010-ih. Ahern i suradnici 2013. godine objavljuju prospektivnu opservacijsku studiju s 30 sudionika u kojoj evaluiraju analgetske učinke kombinacije niskodoznog ketamina i niskodoznog hidromorfona (63). Od 30 bolesnika uključenih u studiju s prosječnom početnom numeričkom ocjenom boli 9 (skala od 1 do 10, 1 predstavlja gotovo pa neprimjetnu bol, 10 najintenzivniju bol koju je pacijent ikad doživio), 14 je doživjelo potpuno obezboljenje (numerička ocjena 0) unutar 5 minuta. Nakon 15 minuta, prosječno smanjenje boli je iznosilo 5 bodova na numeričkoj skali (relativno smanjenje od 56%). 80% bolesnika se žalilo na blage do umjerene nuspojave, a 90% bolesnika je izjavilo da bi ponovno primili istu kombinaciju lijekova u slučaju epizode akutne boli. Iako je ova studija uključivala primjenu ketamina u hitnoj službi, primijenjena doza nije bila definirana po kilaži pacijenta, već je upotrijebljena fiksna doza od 15mg, što je ekvivalent 0.2mg/kg ako bolesnik ima 70kg.

Beaudoin i suradnici su 2014. objavili randomiziranu kliničku studiju kontroliranu placebom u koju su uključili bolesnike s akutnom boli (bol trajanja

manje od 7 dana) intenziteta od 5 na numeričkoj skali na više (64). Bolesnici su podijeljeni u 3 skupine te su dobili infuziju morfija i fiziološke otopine, morfija i 0.15 mg/kg ketamina ili morfija i 0.3 mg/kg ketamina. Uključeno je ukupno 60 bolesnika, po 20 u svakoj skupini. Bolesnici iz skupina koje su primile kombinaciju morfija i ketamina su doživjele veće smanjenje na numeričkoj skali boli (prosječno smanjenje 7 bodova u skupinama s ketaminom naspram 4 boda u skupini s fiziološkom otopinom). Nadalje, bolesnici u skupini s primljenom višom dozom ketamina (0.3 mg/kg) su imali dulje trajanje obezboljenja (više od 2 sata nakon primjene) naspram bolesnika u ostalim skupinama (do sat vremena nakon primjene). Iako je ova studija metodološki dobro izvedena, i dalje se nije došlo do točke u kojoj se ketamin istražuje kao samostalan analgetik.

Godinu dana kasnije, Motov i suradnici su publicirali randomiziranu kliničku studiju u kojoj uspoređuju ketamin u dozi 0.3 mg/kg intravenski s morfijem 0.1 mg/kg intravenski za obezboljenje bolesnika. Uključeni su bolesnici s umjerenom do jakom muskuloskeletnom boli (numerička skala boli 5 bodova na više). Ukupno je uključeno 90 bolesnika. Prosječno smanjenje boli je iznosilo 4 boda na numeričkoj skali boli (47% relativno smanjenje) nakon 30 minuta za obje skupine bolesnika. Ni u jednoj skupini nisu zapažene statistički značajne ili klinički zabrinjavajuće promjene vitalnih znakova, kao ni ozbiljnije nuspojave primijenjenih lijekova (65).

Iste godine, Ahern i suradnici objavljuju retrospektivnu studiju koja analizira ishode i nuspojave prvih 500 bolesnika koji su primili niskodozni ketamin za analgeziju (66). Niskodozni ketamin autori definiraju kao dozu od 0.1 mg/kg

do 0.3 mg/kg. Obradeni su i prikazani podaci ukupno 530 bolesnika, prosječne dobi 41 godine. Najčešći komorbiditeti bolesnika su bili arterijska hipertenzija (26% bolesnika), psihijatrijska bolest (12% bolesnika), opstruktivna bolest dišnih puteva (11% bolesnika) te koronarna bolest srca (4% bolesnika). Nisu zabilježene značajne promjene u frekvenciji srčanog pulsa ili sistoličkom arterijskom tlaku prije i nakon primjene ketamina. Sveukupno 6% bolesnika je imalo nuspojavu na primjenu lijeka, od čega više od pola psihomimetičku reakciju, četvrtina prolaznu hipoksiju i šestina povraćanje. Kod niti jednog od 530 bolesnika nije zabilježena ozbiljnija nuspojava u vidu respiratorne depresije, laringospazma ili srčanog zastoja.

Do kraja 2015. je bilo jasno i očito da je niskodozni ketamin primijenjen intravenski učinkovit analgetik te ga je sve veći udio zajednice hitne medicine počeo usvajati i primjenjivati. S većim brojem liječnika koji propisuju ketamin, došlo je i do novih ideja vezanih uz sam način primjene. Naime, do tada se ketamin primjenjivao ili kao intravenski bolus ili kao kratka infuzija u trajanju od 10 do 30 minuta.

Ahern i suradnici su, potaknuti pitanjem viabilnosti primjene niskodoznog ketamina u infuziji, proveli studiju na 38 bolesnika prosječne numeričke ocjene boli 9. Bolesnicima je primijenjeno 15 mg ketamina intravenski u bolusu, zatim u infuziji protoka 20 mg/h kroz sat vremena. 10 minuta nakon primjene ketamina, 18% bolesnika je javilo potpuno obezboljenje (numerička skala boli 0), a prosječno smanjenje boli je iznosilo 4 boda na numeričkoj skali (relativno smanjenje od 44%). 2 sata nakon primjene, 68% bolesnika je zapazilo klinički značajno smanjenje boli (smanjenje za više od 3 boda na

numeričkoj skali). Ni kod jednog bolesnika nisu zabilježene značajne promjene frekvencije srčanog pulsa, arterijskog tlaka ili periferne saturacije krvi kisikom. Prijavljene nuspojave su bile vrtoglavica, umor i glavobolja, ali nijedna ozbiljna nuspojava nije zapažena. 85% bolesnika je navelo da bi ponovno primili isti terapijski režim u slučaju ponovne epizode akutne boli (67).

Nakon gore navedenih početnih uspjeha s primjenom niskodoznog ketamina intravenski za liječenje boli, bilo u bolusu, kratkoj infuziji ili kontinuiranoj infuziji, upotreba ketamina je značajno porasla, poglavito u anglosaksonskim zemljama. Proširile su se indikacije te se danas ketamin primjenjuje za širok raspon bolnih stanja, od bolova u abdomenu preko kriza srpastih stanica do muskuloskeletnih bolova i glavobolja.

U nedavno objavljenoj meta-analizi, Ying i Zuo su analizirali randomizirane kliničke studije koje uspoređuju učinkovitost i nuspojave ketamina s opioidnim analgeticima. Analizirano je ukupno 15 studija sa 1613 sudionika. Rezultati analize su pokazali da je niskodozni ketamin (u ovoj meta-analizi) ekvivalentan opioidima (najčešće morfiju) prema analgetskom učinku 15,45 i 60 minuta od trenutka primjene te superioran opioidima 30 minuta od trenutka primjene. Razlike u nuspojavama vezanim uz kardiovaskularni, gastrointestinalni i neurološki sustav između ketamina i opioida nisu statistički značajne, kao ni razlike u psihotropnim nuspojavama (68).

Osim intravenske primjene, u novije se vrijeme istražuje i primjena nebuliziranog (69) te intranazalnog (70) ketamina.

Dove i suradnici su proveli randomizirani kliničku studiju u kojoj su usporedili učinkovitost 3 različite doze nebuliziranog ketamina: 0.75 mg/kg, 1 mg/kg i 1.5 mg/kg. Uključeno je 120 bolesnika, po 40 u svakoj skupini. Prosječno smanjenje boli nakon 120 minute je bilo 5 bodova na numeričkoj skali boli (skala od 1 do 11, gdje 1 predstavlja gotovo pa neprimjetnu, a 11 najintenzivniju bol koju je pacijent ikada osjetio), odnosno relativno smanjenje od 58% (8.7 - 3.7) za sve tri skupine (69).

Frey i suradnici su ispitali učinkovitost intranazalnog ketamina (doza 1.5 mg/kg) naspram intranazalnog fentanila (2 mcg/kg) za obezboljenje djece s ozljedama ekstremiteta. Uključili su 90 djece u studiju, po 45 u svakoj skupini. Nije bilo statistički značajne razlike u smanjenju subjektivne ocjene boli (30 mm na vizualnoj analognoj skali od 0 do 100mm, gdje je 0 izostanak boli, a 100mm najintenzivnija bol koju je dijete ikada osjetilo) između skupina. Nuspojave su bile češće u skupini koja je primila ketamin, a najčešće su nuspojave bile vrtoglavica i pospanost te su se spontano razriješile bez trajnih posljedica (70).

Sedacija akutno agitiranog bolesnika

Ketamin je, zahvaljujući interakcijama s NMDA receptorima i receptorima gama aminomaslačne kiseline (engl. gamma amino butyric acid - GABA), moćno sredstvo za sedaciju akutno agitiranog bolesnika.

Prva veća i ozbiljnija istraživanja upotrebe ketamina za sedaciju akutno agitiranih bolesnika započela su sredinom 2010-ih godina, kada su Hopper i suradnici proveli retrospektivnu analizu podataka i ishoda bolesnika koji su u hitnoj službi primili ketamin poradi akutne agitacije. Pronašli su podatke o 27 bolesnika kojima je primijenjen ketamin za agitiranost. Kod bolesnika je došlo do prosječnog porasta sistoličkog arterijskog tlaka za 17 mmHg te porasta frekvencije srčanog pulsa za 8 otkucaja/min. Nijedan bolesnik nije postao hipoksičan nakon primjene ketamina, 62.5% bolesnika je trebalo dodatne lijekove za postizanje adekvatne razine sedacije, a 40.6% bolesnika je bilo agitirano posljedično konzumaciji alkoholnih pića ili droge (71).

Iako postoji nekoliko predloženih standardnih protokola primjene ketamina za sedaciju akutno agitiranih bolesnika, doza i način primjene ovise o zdravstvenom sustavu u kojem se liječnik nalazi te osobnim preferencijama samog liječnika. Ipak, u većini anglosaksonskih studija standardna primijenjena doza je 5 mg/kg te se primjenjuje intramuskularno.

Intramuskularna primjena ketamina za sedaciju akutno agitiranih pacijenata je pronašla svoju upotrebu poglavito u izvanbolničkim uvjetima. Cole i suradnici su proveli prospektivnu opservacijsku studiju na uzorku od 49 akutno

agitiranih bolesnika pregledanih od strane izvanbolničke hitne službe. Prosječno vrijeme od primjene 5 mg/kg ketamina intramuskularno do nastupa sedacije je bilo svega 4.2 minute. 90% bolesnika je ostalo adekvatno sedirano do predaje u bolnicu. 57% bolesnika je intubirano nakon sedacije, a 96% bolesnika je odvojeno od mehaničke ventilacije nakon manje od 48 sati. Najučestalije zabilježene nuspojave ketamina su bile hipersalivacija (18% bolesnika), povraćanje (6% bolesnika) i agitiranost pri buđenju (4% bolesnika) (72).

Zahvaljujući brzom uspostavljanju sedacije, ketamin se koristi i za sedaciju akutno agitiranih bolesnika opasnih za okolinu i u bolničkoj hitnoj službi, obzirom da većina alternativnih sredstava za sedaciju (najčešće kombinacija benzodiazepina i haloperidola) počne djelovati tek 15 minuta od početka primjene. Upotreba ketamina za ovu indikaciju je dobro istražena te postoji više kvalitetnih studija koje opisuju njegovu učinkovitost i sigurnosni profil pri sedaciji akutno agitiranih bolesnika.

Barbic i suradnici su proveli randomiziranu kliničku studiju u kojoj su usporedili učinkovitost intramuskularnog ketamina (5 mg/kg) s kombinacijom midazolama i haloperidola (5mg svaki), također primijenjenom intramuskularno, za sedaciju akutno agitiranog bolesnika. Uključili su 80 bolesnika. Prosječno vrijeme do nastupa sedacije je iznosilo 14.7 minuta za kombinaciju midazolama i haloperidola naspram 5.8 minuta za ketamin. 12.5% bolesnika koji su primili ketamin i 5% bolesnika koji su primili kombinaciju midazolama i haloperidola je iskusilo ozbiljne neželjene događaje (razlika nije statistički značajna). Najčešće zabilježeni neželjeni događaji u

skupini koja je primila ketamin su bili apneja (5% bolesnika), laringospazam (2.5% bolesnika), distonija (2.5% bolesnika) i potreba za suplementarnim kisikom (2.5% bolesnika) (73).

Sličnu su studiju proveli Lin i suradnici, koji su uspoređivali učinkovitost ketamina (1 mg/kg intravenski ili 4 mg/kg intramuskularno) s kombinacijom lorazepama (1-2 mg intravenski ili intramuskularno) i haloperidola (5-10 mg intravenski ili intramuskularno) za sedaciju akutno agitiranih bolesnika. Uključili su ukupno 93 bolesnika. 22% bolesnika koji su primili ketamin je sedirano unutar 5 minuta (naspram 0% bolesnika koji su primili haloperidol/lorazepam), a 66% unutar 15 minuta (naspram 7% bolesnika koji su primili haloperidol/lorazepam). Prosječno vrijeme do nastupa sedacije je bilo 15 minuta za bolesnike koji su primili ketamin, a 36 minuta za bolesnike koji su primili haloperidol/lorazepam. Kod bolesnika koji su primili ketamin su zabilježene značajne, ali prolazne epizode tahikardije i arterijske hipertenzije (74).

Prije donošenja odluke o primjeni ketamina za sedaciju akutno agitiranog pacijenta, treba uzeti u obzir moguće komplikacije vezane uz dišni put - doze ketamina koje se koriste za sedaciju u kontekstu akutne agitiranosti su disocijacijske/anestetske te je bolesnika potrebno adekvatno monitorirati, pratiti perifernu saturaciju krvi kisikom, arterijski tlak i srčani ritam te frekvenciju srčanog pulsa, po mogućnosti uvesti i izdisajnu kapnografiju. Također je nužno da blizu bolesnika bude liječnik koji posjeduje potrebne vještine za zbrinjavanje dišnog puta te izvođenje potencijalne endotrahealne intubacije i uspostavljanje mehaničke ventilacije.

Nekoliko studija jasno pokazuje nužnost opreza vezanog uz potencijalnu respiratornu depresiju kod ove skupine pacijenata nakon primjene intramuskularnog ketamina u disocijacijskoj dozi.

Parks i suradnici su proveli retrospektivnu kohortnu studiju u kojoj su analizirali podatke i ishode bolesnika koji su primili ketamin za akutnu agitaciju. Prikupljeni su podaci o 86 bolesnika, od kojih je 14 endotrahealno intubirano (16.3%) (75). Coffrey i suradnici su proveli sličnu studiju u izvanbolničkom okruženju. Prikupili su podatke o 78 akutno agitiranih bolesnika koji su primili ketamin u izvanbolničkoj hitnoj službi, od kojih je 12% endotrahealno intubirano (44% zbog agitacije, 44% zbog nespecificirane potrebe za zaštitom dišnog puta te 12% zbog respiratorne insuficijencije) (76). Pouzdanost rezultata pojedinačnih studija potvrđuje i meta-analiza Lipscombea i suradnika, koji su analizirali 18 studija s 3476 sudionika koji su primili ketamin zbog akutne agitacije. Prema rezultatima njihove analize, ukupna incidencija endotrahealne intubacije iznosi 16%, s visokim stupnjem varijabilnosti incidencije intubacije između studija (0-7.9% u kolima izvanbolničke hitne službe, 0-60% na hitnom prijemu). Najčešće navedene indikacije za endotrahealnu intubaciju su respiratorna insuficijencija i zaštita dišnog puta (77).

Pri tumačenju rezultata citiranih studija, važno je prepoznati nekoliko činjenica. Prvo, agitirani pacijenti, kako je i prikazano u nekim od gore navedenih studija, su često agitirani posljedično konzumaciji alkoholnih pića ili droga. Sam etanol, kao i određene droge, mogu imati negativan utjecaj na respiratornu funkciju pojedinca te primjena lijekova za sedaciju može služiti kao točka prevrtanja pri

kojoj dolazi do toliko teškog stupnja respiratorne insuficijencije ili izostanka refleksa za održanja dišnog puta da je indicirana endotrahealna intubacija. Drugo, odluka o endotrahealnoj intubaciji je subjektivna i ovisna o stavovima, iskustvu i edukaciji pojedinog liječnika, što znači da postoje centri u kojima će većina bolesnika oporaviti respiratornu funkciju uz osnovne manevre održavanja dišnog puta i suplementarni kisik bez potrebe za intubacijom, dok isto tako postoje centri u kojima liječnik "profilaktički" ili preventivno odlučuje intubirati bolesnika relativno rano u tijeku njegovog boravka (ovo je zapažanje vidljivo i u gore navedenoj meta-analizi, gdje postotak intubiranih bolesnika varira od 0 do 60%, ovisno o studiji i ustanovi u kojoj je studija provedena).

Astma

Obzirom na činjenicu da inhibitorno interagira s L-tip voltažnim kalcijским kanalima stanica glatkog mišićnog tkiva dišnih puteva, čime uzrokuje bronhodilataciju, ketamin je kroz posljednjih 25 godina u više navrata proučavan i istraživao kao potencijalan terapijski modalitet za akutne egzacerbacije astme refraktorne na standardno medikamentozno liječenje.

Jedna od najranijih studija učinaka ketamina u akutnim egzacerbacijama astme je provedena još 1996. godine, kada su Howton i suradnici objavili randomiziranu kliničku studiju na 44 bolesnika s akutnom egzacerbacijom astme. Svi su bolesnici u terapiji primili suplementarni kisik, kontinuirane inhalacije nebuliziranog albuterola te intravensku infuziju metilprednizolona. Zatim je polovina bolesnika primila 0.2 mg/kg ketamina intravenski u bolusu, potom 0.5 mg/kg/h infuziju ketamina kroz 3 sata, a druga je polovina bolesnika primila placebo. Nije zamijećena statistički značajna razlika u učinku terapije između dviju skupina, kao ni u incidenciji hospitalizacije. Bolesnici koji su primili ketamin su pozitivnije ocijenili svoje iskustvo s terapijom od onih koji su primili placebo (78).

Iduću su veću studiju proveli Esmailian i suradnici više od 20 godina nakon gore navedene. Studija je prema vrsti bila randomizirana klinička placebo kontrolirana studija, koja je proučavala učinke ketamina u različitim intravenskim dozama (0.3 mg/kg, 0.4 mg/kg, 0.5 mg/kg - svaka od navedenih doza je odgovarajućoj skupini pacijenata primijenjena prvo kao bolus, zatim kao kontinuirana infuzija kroz 30 minuta). Uključena su 92 bolesnika, od kojih

je 15 liječeno ketaminom u dozi 0.3 mg/kg, 14 ketaminom u dozi 0.4 mg/kg i 16 ketaminom u dozi 0.5 mg/kg. Vršni izdisajni protok je bio značajno viši u skupini koja je primila ketamin u odnosu na skupinu koja je primila placebo (415.8 litara naspram 352.1 litra, razlika statistički značajna). Primjena ketamina u višim dozama (0.4 mg/kg i 0.5 mg/kg) je dovela do veće pozitivne razlike u vršnom izdisajnom protoku (79).

Farshadfar i suradnici su proveli randomiziranu kliničku studiju u kojoj su usporedili učinkovitost nebuliziranog ketamina s intravenskim magnezijevim sulfatom za liječenje akutnih egzacerbacija astme s izostankom terapijskog odgovora na primjenu kortikosteroida. Uključili su 70 bolesnika, od kojih je 35 primilo ketamin, a 35 magnezijev sulfat. Zamijećen je statistički značajan porast vršnog izdisajnog protoka naspram početnog u objema skupinama (29.42% u skupini koja je primila ketamin, 15.28% u skupini koja je primila magnezijev sulfat, razlika između terapijskih skupina nije statistički značajna)(80).

Unatoč ohrabrujućim i pozitivnim rezultatima opisanih studija, sustavni pregled sedam prospektivnih studija o učinku ketamina na ishode teških akutnih egzacerbacija astme navodi visok stupanj heterogenosti rezultata, ali izostanak jasne i nedvosmislene koristi od primjene ketamina kod bolesnika s teškim refraktornim akutnim egzacerbacijama astme te navodi potrebu za provođenjem dobro osmišljenih, višecentričnih randomiziranih kliničkih studija kako bi se došlo do definitivnog odgovora o ulozi ketamina u liječenju ovog stanja (81).

Status epilepticus refraktoran na konvencionalnu medikamentoznu terapiju

Zahvaljujući brojnim interakcijama s više različitih vrsta receptora u središnjem živčanom sustavu, ketamin je viabilan lijek za terminaciju refraktornog (ne terminira se nakon primjene 2 intravenska lijeka, od kojih je jedan benzodiazepin) te super-refraktornog (traje dulje od 24 sata) status epilepticusa. Iako ne postoji velika količina literature vezana uz učinkovitost ketamina u terminaciji refraktornih epileptičkih statusa, postojeće publikacije prikazuju ohrabrujuće i obećavajuće rezultate.

Rosati i suradnici su 2018. proveli sustavni pregled studija vezanih uz učinkovitost ketamina u terminaciji refraktornih epileptičkih statusa. Nisu pronašli nijednu randomiziranu kontrolnu studiju, već 27 prikaza slučajeva i 14 serija slučajeva. Sveukupno su sakupili i analizirali podatke o 248 bolesnika koji su liječeni ketaminom. Iz postojećih su podataka izvukli zaključak da je ketamin dvostruko učinkovitiji ukoliko se primijeni rano u tijeku refraktornog epileptičkog statusa - ukoliko se primijeni unutar 3 dana od početka statusa, ima učinkovitost od 64%, koja pada na 32% kada se primijeni unutar 27 dana od početka statusa. Primijenjene doze ketamina u proučenim studijama su bile visoko varijabilne i heterogene (82).

Alkhachroum i suradnici su proveli retrospektivnu studiju bolesnika koji su liječeni ketaminom zbog super-refraktornog epileptičkog statusa. Sakupili su podatke 68 bolesnika. Kod 81% bolesnika je došlo do smanjenja elektroencefalogramom mjenog opterećenja napadajima unutar 24 sata od započinjanja infuzije ketamina, dok je kod 63% bolesnika došlo do potpune

terminacije epileptičkog statusa. Prosječna primijenjena doza infuzije ketamine je bila 2.2 mg/kg/h kroz 2 dana. Nisu zabilježene nuspojave vezane uz hemodinamiku ili intrakranijalni tlak (83).

Caranzano i suradnici su proveli analizu prospektivnog registra te su analizirali podatke 11 bolesnika sa super-refraktornim epileptičkim statusom. Prosječno vrijeme od početka statusa do početka infuzije ketamina su bila 4 dana, a prosječna primijenjena doza ketamina je bila 5 mg/kg/h. Do uspješne terminacije epileptičkog statusa je došlo u svega 27% bolesnika (84).

Osim kod odraslih bolesnika, u literaturi postoje studije koje opisuju učinkovitost ketamina za terminaciju refraktornog epileptičkog statusa kod novorođenčadi i dojenčadi.

Jacobwitz i suradnici su proveli retrospektivnu analizu podataka pedijatrijskih bolesnika s refraktornim epileptičkim statusom koji su liječeni ketaminom. Analizirali su podatke 69 pacijenata, prosječne dobi 0.7 godina. Infuzija ketamina je dovela do terminacije statusa u 46% bolesnika, smanjenja opterećenja napadajima u 28% bolesnika i nije imala nikakvog učinka kod 26% bolesnika (85).

Zaključak

Ketamin je neizostavan lijek koji se primjenjuje u brojnim indikacijama u modernoj hitnoj medicini, među kojima su zbrinjavanje dišnog puta, proceduralna sedacija, liječenje boli, sedacija agitiranog pacijenta i terminacija refraktornog epileptičkog statusa. Siguran je i pouzdan lijek sa solidnom količinom dostupne literature o njegovoj učinkovitosti i sigurnosti koja raste iz dana u dan. Poznavanje farmakokinetičkih i farmakodinamskih svojstava, kao i kontraindikacija i mogućih nuspojava ketamina je nužnost za svakog liječnika hitne medicine, u bolničkim ili izvanbolničkim uvjetima.

Zahvale

Izv. prof. dr. sc. Ingrid Prkačin, dr. med. - najboljoj mentorici, šefici, učiteljici, prijateljici, majčinskoj figuri, osobi zbog koje sam odabrao hitnu medicinu kao životni poziv zahvaljujem na mentoriranju ovog rada, kao i svih radova i sažetaka koje smo do sada zajedno izradili, na bezuvjetnoj podršci kroz posljednje 3 godine i beskrajno strpljenje kroz brojne turbulentne faze mog profesionalnog rasta i razvoja.

Izv. prof. dr. sc. Mirzi Žišku, dr. med - prvom mentoru na fakultetu, prijatelju, čovjeku koji me mnogo naučio o i zaintrigirao za edukaciju u medicini zahvaljujem na podršci, razgovorima, druženjima i savjetima.

Uredništvu STUDMEF u njegovim brojnim iteracijama i postavama kroz godine - zahvaljujem za sva druženja, sastanke, projekte i doživljaje te za činjenicu da mi je pružilo dom na fakultetu u trenutku kad mi je najviše trebao

Roditeljima - Đidiću i Maji Delalić - zahvaljujem na bezuvjetnoj podršci i strpljenju kroz mojih 6 godina putovanja od brucoša do liječnika. Bez njihove podrške i vjerovanja u mene ne bih došao ovako daleko.

Emiu, Josipu i svim ostalim prijateljima, kolegama, suradnicima s kojima sam imao čast raditi kroz posljednjih 6 godina zahvaljujem na podršci, nasumičnim djelima velikodušnosti, strpljenju i idejama koje su dijelili sa mnom.

Literatura

1. Maddox VH, Godefroi EF, Parcell RF. The synthesis of phencyclidine and other 1-arylcyclohexylamines. *J Med Chem.* 1965;8:230-5.
2. Greifenstein FE, Devault M, Yoshitake J, Gajewski JE. A study of a 1-arylcyclohexylamine for anesthesia. *Anesth Analg.* 1958;37(5):283-94.
3. Domino EF. History and pharmacology of PCP and PCP-related analogs. *J Psychedelic Drugs.* 1980;12(3-4):223-7.
4. Corssen G, Domino EF. Dissociative anesthesia: further pharmacologic studies and first clinical experience with the phencyclidine derivative CI-581. *Anesth Analg.* 1966;45(1):29-40.
5. Orser BA, Pennefather PS, MacDonald JF. Multiple mechanisms of ketamine blockade of N-methyl-D-aspartate receptors. *Anesthesiology.* 1997;86(4):903-17.
6. Sleight J, Harvey M, Voss L, Denny B. Ketamine – More mechanisms of action than just NMDA blockade. *Trends in Anaesthesia and Critical Care.* 2014;4(2-3):76–81.
7. Yamakage M, Hirshman CA, Croxton TL. Inhibitory effects of thiopental, ketamine, and propofol on voltage-dependent Ca²⁺ channels in porcine tracheal smooth muscle cells. *Anesthesiology.* 1995;83(6):1274-82.
8. Nishimura M, Sato K, Okada T, Yoshiya I, Schloss P, Shimada S, Tohyama M. Ketamine inhibits monoamine transporters expressed in human embryonic kidney 293 cells. *Anesthesiology.* 1998;88(3):768-74.
9. Zhou C, Douglas JE, Kumar NN, Shu S, Bayliss DA, Chen X. Forebrain HCN1 channels contribute to hypnotic actions of ketamine. *Anesthesiology.* 2013;118(4):785-95.

10. Pacheco Dda F, Romero TR, Duarte ID. Central antinociception induced by ketamine is mediated by endogenous opioids and μ - and δ -opioid receptors. *Brain Res.* 2014;1562:69-75.
11. Martin LL, Bouchal RL, Smith DJ. Ketamine inhibits serotonin uptake in vivo. *Neuropharmacology.* 1982;21(2):113-8.
12. Hayashi Y, Kawaji K, Sun L, Zhang X, Koyano K, Yokoyama T, Kohsaka S, Inoue K, Nakanishi H. Microglial Ca(2+)-activated K(+) channels are possible molecular targets for the analgesic effects of S-ketamine on neuropathic pain. *J Neurosci.* 2011;31(48):17370-82.
13. White PF, Schüttler J, Shafer A, Stanski DR, Horai Y, Trevor AJ. Comparative pharmacology of the ketamine isomers. Studies in volunteers. *Br J Anaesth.* 1985;57(2):197-203.
14. Clements JA, Nimmo WS, Grant IS. Bioavailability, pharmacokinetics, and analgesic activity of ketamine in humans. *J Pharm Sci.* 1982;71(5):539-42.
15. Yanagihara Y, Ohtani M, Kariya S, Uchino K, Hiraishi T, Ashizawa N, Aoyama T, Yamamura Y, Yamada Y, Iga T. Plasma concentration profiles of ketamine and norketamine after administration of various ketamine preparations to healthy Japanese volunteers. *Biopharm Drug Dispos.* 2003;24(1):37-43.
16. Davis A, Fassassi C, Dove D, Drapkin J, Likourezos A, Gohel A, Favale P, Hossain R, Butt M, Gerges L, Motov S. Analgesic Efficacy of Oral Aspirin/Ketamine Combination for Management of Acute Musculoskeletal Pain in the Emergency Department - A Proof of Concept Pilot Study. *J Emerg Med.* 2022;62(6):750-759.

17. Aliman AC, Piccioni Mde A, Piccioni JL, Oliva JL, Auler Júnior JO. Intraosseous anesthesia in hemodynamic studies in children with cardiopathy. *Rev Bras Anesthesiol.* 2011;61(1):41-9.
18. Clements JA, Nimmo WS. Pharmacokinetics and analgesic effect of ketamine in man. *Br J Anaesth.* 1981;53(1):27-30.
19. Domino EF, Domino SE, Smith RE, Domino LE, Goulet JR, Domino KE, Zsigmond EK. Ketamine kinetics in unmedicated and diazepam-premedicated subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 1984;36(5):645-53.
20. Traber DL, Wilson RD, Priano LL. Differentiation of the cardiovascular effects of CI-581. *Anesth Analg.* 1968;47(6):769-78.
21. Waxman K, Shoemaker WC, Lippmann M. Cardiovascular effects of anesthetic induction with ketamine. *Anesth Analg.* 1980;59(5):355-8.
22. White PF. Comparative evaluation of intravenous agents for rapid sequence induction--thiopental, ketamine, and midazolam. *Anesthesiology.* 1982;57(4):279-84.
23. Craven R. Ketamine. *Anaesthesia.* 2007;62 Suppl 1:48-53.
24. Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso E. Peri-operative ketamine for acute post-operative pain: a quantitative and qualitative systematic review (Cochrane review). *Acta Anaesthesiol Scand.* 2005;49(10):1405-28.
25. Laskowski K, Stirling A, McKay WP, Lim HJ. A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth.* 2011;58(10):911-23.
26. Noppers IM, Niesters M, Aarts LPHJ, Bauer MCR, Drewes AM, Dahan A, Sarton EY. Drug-induced liver injury following a repeated course of ketamine

- treatment for chronic pain in CRPS type 1 patients: a report of 3 cases. *Pain*. 2011;152(9):2173-2178.
27. Shahani R, Streutker C, Dickson B, Stewart RJ. Ketamine-associated ulcerative cystitis: a new clinical entity. *Urology*. 2007;69(5):810-2.
28. Grégoire MC, MacLellan DL, Finley GA. A pediatric case of ketamine-associated cystitis. *Urology*. 2008;71(6):1232-3.
29. Schwenk ES, Goldberg SF, Patel RD, Zhou J, Adams DR, Baratta JL, Viscusi ER, Epstein RH. Adverse Drug Effects and Preoperative Medication Factors Related to Perioperative Low-Dose Ketamine Infusions. *Reg Anesth Pain Med*. 2016;41(4):482-7.
30. Elia N, Tramèr MR. Ketamine and postoperative pain--a quantitative systematic review of randomised trials. *Pain*. 2005;113(1-2):61-70.
31. Cohen L, Athaide V, Wickham ME, Doyle-Waters MM, Rose NG, Hohl CM. The effect of ketamine on intracranial and cerebral perfusion pressure and health outcomes: a systematic review. *Ann Emerg Med*. 2015;65(1):43-51.
32. Zeiler FA, Teitelbaum J, West M, Gillman LM. The ketamine effect on intracranial pressure in nontraumatic neurological illness. *J Crit Care*. 2014;29(6):1096-106.
33. Drayna PC, Estrada C, Wang W, Saville BR, Arnold DH. Ketamine sedation is not associated with clinically meaningful elevation of intraocular pressure. *Am J Emerg Med*. 2012;30(7):1215-8.
34. Lahti AC, Holcomb HH, Medoff DR, Tamminga CA. Ketamine activates psychosis and alters limbic blood flow in schizophrenia. *Neuroreport*. 1995;6(6):869-72.

35. Ward J, Standage C. Angina pain precipitated by a continuous subcutaneous infusion of ketamine. *J Pain Symptom Manage*. 2003;25(1):6-7.
36. Morris C, Perris A, Klein J, Mahoney P. Anaesthesia in haemodynamically compromised emergency patients: does ketamine represent the best choice of induction agent? *Anaesthesia*. 2009;64(5):532-9.
37. Russotto V, Myatra SN, Laffey JG, Tassistro E, Antolini L, Bauer P, Lascarrou JB, Szuldrzynski K, Camporota L, Pelosi P, Sorbello M, Higgs A, Greif R, Putensen C, Agvald-Öhman C, Chalkias A, Bokums K, Brewster D, Rossi E, Fumagalli R, Pesenti A, Foti G, Bellani G; INTUBE Study Investigators. Intubation Practices and Adverse Peri-intubation Events in Critically Ill Patients From 29 Countries. *JAMA*. 2021;325(12):1164-1172.
38. Price B, Arthur AO, Brunko M, Frantz P, Dickson JO, Judge T, Thomas SH. Hemodynamic consequences of ketamine vs etomidate for endotracheal intubation in the air medical setting. *Am J Emerg Med*. 2013;31(7):1124-32.
39. Jabre P, Combes X, Lapostolle F, Dhaouadi M, Ricard-Hibon A, Vivien B, Bertrand L, Beltramini A, Gamand P, Albizzati S, Perdrizet D, Lebaill G, Chollet-Xemard C, Maxime V, Brun-Buisson C, Lefrant JY, Bollaert PE, Megarbane B, Ricard JD, Anguel N, Vicaut E, Adnet F; KETASED Collaborative Study Group. Etomidate versus ketamine for rapid sequence intubation in acutely ill patients: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9686):293-300.
40. Reich DL, Silvay G. Ketamine: an update on the first twenty-five years of clinical experience. *Can J Anaesth*. 1989;36(2):186-97.

41. Weingart SD. Preoxygenation, reoxygenation, and delayed sequence intubation in the emergency department. *J Emerg Med.* 2011;40(6):661-7.
42. Jarvis JL, Gonzales J, Johns D, Sager L. Implementation of a Clinical Bundle to Reduce Out-of-Hospital Peri-intubation Hypoxia. *Ann Emerg Med.* 2018;72(3):272-279.
43. Waack J, Shepherd M, Andrew E, Bernard S, Smith K. Delayed Sequence Intubation by Intensive Care Flight Paramedics in Victoria, Australia. *Prehosp Emerg Care.* 2018;22(5):588-594.
44. Bandyopadhyay A, Kumar P, Jafra A, Thakur H, Yaddanapudi LN, Jain K. Peri-Intubation Hypoxia After Delayed Versus Rapid Sequence Intubation in Critically Injured Patients on Arrival to Trauma Triage: A Randomized Controlled Trial. *Anesth Analg.* 2023;136(5):913-919.
45. Driver BE, Prekker ME, Reardon RF, Sandefur BJ, April MD, Walls RM, Brown CA 3rd. Success and Complications of the Ketamine-Only Intubation Method in the Emergency Department. *J Emerg Med.* 2021;60(3):265-272.
46. Green SM, Johnson NE. Ketamine sedation for pediatric procedures: Part 2, Review and implications. *Ann Emerg Med.* 1990;19(9):1033-46.
47. Kim G, Green SM, Denmark TK, Krauss B. Ventilatory response during dissociative sedation in children-a pilot study. *Acad Emerg Med.* 2003;10(2):140-5.
48. Green SM, Krauss B. The semantics of ketamine. *Ann Emerg Med.* 2000;36(5):480-2.
49. Newton A, Fitton L. Intravenous ketamine for adult procedural sedation in the emergency department: a prospective cohort study. *Emerg Med J.* 2008;25(8):498-501.

50. Vardy JM, Dignon N, Mukherjee N, Sami DM, Balachandran G, Taylor S. Audit of the safety and effectiveness of ketamine for procedural sedation in the emergency department. *Emerg Med J*. 2008;25(9):579-82.
51. Olsson GL, Hallen B. Laryngospasm during anaesthesia. A computer-aided incidence study in 136,929 patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1984;28(5):567-75.
52. Green SM, Klooster M, Harris T, Lynch EL, Rothrock SG. Ketamine sedation for pediatric gastroenterology procedures. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001;32(1):26-33.
53. American Society of Anesthesiologists Task Force on Sedation and Analgesia by Non-Anesthesiologists. Practice guidelines for sedation and analgesia by non-anesthesiologists. *Anesthesiology*. 2002;96(4):1004-17.
54. Krauss B, Hess DR. Capnography for procedural sedation and analgesia in the emergency department. *Ann Emerg Med*. 2007;50(2):172-81.
55. Green SM, Roback MG, Krauss B, Brown L, McGlone RG, Agrawal D, McKee M, Weiss M, Pitetti RD, Hostetler MA, Wathen JE, Treston G, Garcia Pena BM, Gerber AC, Losek JD; Emergency Department Ketamine Meta-Analysis Study Group. Predictors of emesis and recovery agitation with emergency department ketamine sedation: an individual-patient data meta-analysis of 8,282 children. *Ann Emerg Med*. 2009;54(2):171-80.
56. White PF, Way WL, Trevor AJ. Ketamine--its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology*. 1982;56(2):119-36.
57. Green SM, Roback MG, Krauss B, Brown L, McGlone RG, Agrawal D, McKee M, Weiss M, Pitetti RD, Hostetler MA, Wathen JE, Treston G, Garcia Pena BM, Gerber AC, Losek JD; Emergency Department Ketamine Meta-

Analysis Study Group. Predictors of airway and respiratory adverse events with ketamine sedation in the emergency department: an individual-patient data meta-analysis of 8,282 children. *Ann Emerg Med.* 2009;54(2):158-68.

58. Strayer RJ, Nelson LS. Adverse events associated with ketamine for procedural sedation in adults. *Am J Emerg Med.* 2008;26(9):985-1028.

59. Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, Riggs LM, Highland JN, Georgiou P, Pereira EFR, Albuquerque EX, Thomas CJ, Zarate CA Jr, Gould TD. Ketamine and Ketamine Metabolite Pharmacology: Insights into Therapeutic Mechanisms. *Pharmacol Rev.* 2018;70(3):621-660.

60. Schmid RL, Sandler AN, Katz J. Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. *Pain.* 1999;82(2):111-125.

61. Gorlin AW, Rosenfeld DM, Ramakrishna H. Intravenous sub-anesthetic ketamine for perioperative analgesia. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2016;32(2):160-7.

62. Sheikh S, Hendry P. The Expanding Role of Ketamine in the Emergency Department. *Drugs.* 2018;78(7):727-735.

63. Ahern TL, Herring AA, Stone MB, Frazee BW. Effective analgesia with low-dose ketamine and reduced dose hydromorphone in ED patients with severe pain. *Am J Emerg Med.* 2013;31(5):847-51.

64. Beaudoin FL, Lin C, Guan W, Merchant RC. Low-dose ketamine improves pain relief in patients receiving intravenous opioids for acute pain in the emergency department: results of a randomized, double-blind, clinical trial. *Acad Emerg Med.* 2014;21(11):1193-202.

65. Motov S, Rockoff B, Cohen V, Pushkar I, Likourezos A, McKay C, Soleyman-Zomalan E, Homel P, Terentiev V, Fromm C. Intravenous Subdissociative-Dose Ketamine Versus Morphine for Analgesia in the Emergency Department: A Randomized Controlled Trial. *Ann Emerg Med.* 2015;66(3):222-229.
66. Ahern TL, Herring AA, Anderson ES, Madia VA, Fahimi J, Frazee BW. The first 500: initial experience with widespread use of low-dose ketamine for acute pain management in the ED. *Am J Emerg Med.* 2015;33(2):197-201.
67. Ahern TL, Herring AA, Miller S, Frazee BW. Low-Dose Ketamine Infusion for Emergency Department Patients with Severe Pain. *Pain Med.* 2015;16(7):1402-9.
68. 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.
69. Dove D, Fassassi C, Davis A, Drapkin J, Butt M, Hossain R, Kabariti S, Likourezos A, Gohel A, Favale P, Silver M, Marshall J, Motov S. Comparison of Nebulized Ketamine at Three Different Dosing Regimens for Treating Painful Conditions in the Emergency Department: A Prospective, Randomized, Double-Blind Clinical Trial. *Ann Emerg Med.* 2021;78(6):779-787.
70. Frey TM, Florin TA, Caruso M, Zhang N, Zhang Y, Mittiga MR. Effect of Intranasal Ketamine vs Fentanyl on Pain Reduction for Extremity Injuries in Children: The PRIME Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2019;173(2):140-146.

71. Hopper AB, Vilke GM, Castillo EM, Campillo A, Davie T, Wilson MP. Ketamine use for acute agitation in the emergency department. *J Emerg Med.* 2015;48(6):712-9.
72. Cole JB, Klein LR, Nystrom PC, Moore JC, Driver BE, Fryza BJ, Harrington J, Ho JD. A prospective study of ketamine as primary therapy for prehospital profound agitation. *Am J Emerg Med.* 2018;36(5):789-796.
73. Barbic D, Andolfatto G, Grunau B, Scheuermeyer FX, Macewan B, Qian H, Wong H, Barbic SP, Honer WG. Rapid Agitation Control With Ketamine in the Emergency Department: A Blinded, Randomized Controlled Trial. *Ann Emerg Med.* 2021;78(6):788-795.
74. Lin J, Figuerado Y, Montgomery A, Lee J, Cannis M, Norton VC, 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.
75. Parks DJ, Alter SM, Shih RD, Solano JJ, Hughes PG, Clayton LM. Rescue Intubation in the Emergency Department After Prehospital Ketamine Administration for Agitation. *Prehosp Disaster Med.* 2020;35(6):651-655.
76. Coffey SK, Vakkalanka JP, Egan H, Wallace K, Harland KK, Mohr NM, Ahmed A. Outcomes Associated with Lower Doses of Ketamine by Emergency Medical Services for Profound Agitation. *West J Emerg Med.* 2021;22(5):1183-1189.
77. Lipscombe C, Akhlaghi H, Groombridge C, Bernard S, Smith K, Olausson A. Intubation Rates following Prehospital Administration of Ketamine for Acute Agitation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Prehosp Emerg Care.* 2022:1-15.

78. Howton JC, Rose J, Duffy S, Zoltanski T, Levitt MA. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous ketamine in acute asthma. *Ann Emerg Med.* 1996;27(2):170-5.
79. Esmailian M, Koushki E, Esfahani M, Heydari F. The Effect of Low-Dose Ketamine in Treating Acute Asthma Attack; a Randomized Clinical Trial. *Emerg (Tehran).* 2018;6(1):e21.
80. Farshadfar K, Schooli M, Shekouhi R, Taherinya A, Qorbani M, Rezaei-Kojani M. The effects of nebulized ketamine and intravenous magnesium sulfate on corticosteroid resistant asthma exacerbation; a randomized clinical trial. *Asthma Res Pract.* 2021;7(1):15.
81. 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(10):1613-1622.
82. Rosati A, De Masi S, Guerrini R. Ketamine for Refractory Status Epilepticus: A Systematic Review. *CNS Drugs.* 2018;32(11):997-1009.
83. Alkhachroum A, Der-Nigoghossian CA, Mathews E, Massad N, Letchinger R, Doyle K, Chiu WT, Kromm J, Rubinos C, Velazquez A, Roh D, Agarwal S, Park S, Connolly ES, Claassen J. Ketamine to treat super-refractory status epilepticus. *Neurology.* 2020;95(16):e2286-e2294.
84. Caranzano L, Novy J, Rossetti AO. Ketamine in adult super-refractory status epilepticus: Efficacy analysis on a prospective registry. *Acta Neurol Scand.* 2022;145(6):737-742.
85. Jacobwitz M, Mulvihill C, Kaufman MC, Gonzalez AK, Resendiz K, MacDonald JM, Francoeur C, Helbig I, Topjian AA, Abend NS. Ketamine for

Management of Neonatal and Pediatric Refractory Status Epilepticus.

Neurology. 2022;99(12):e1227-e1238.

Životopis

Rođen sam 12.5.1998. u gradu Šibeniku u Republici Hrvatskoj. Po završetku osnovne i srednje škole (Gimnazija Antuna Vrančića u Šibeniku), upisao sam Medicinski Fakultet Sveučilišta u Zagrebu 2017. godine.

Tijekom studija sam radio kao demonstrator na kolegijima Anatomija, Patofiziologija, Fizika i biofizika, Propedeutika.

Na kliničkim godinama studija sam razvio interes za hitnu i intenzivnu medicinu te sam sudjelovao na brojnim kongresima hitne medicine, anesteziologije i intenzivne medicine.

Dobitnik sam nagrade za najbolja izlaganja na idućim skupovima: DiaTransplant 2021., OsCon 2022., 6. Kongres hitne medicine s međunarodnim sudjelovanjem, 5. Kongres Mediteranskog društva za bubreg, 2. Hrvatski studentski simpozij o biotetici, 2. Međunarodni kongres o vantjelesnoj nadomjesnoj funkciji organa.

Sudjelovao sam u nekoliko studentskih projekata, a za dva sam osvojio Rektorovu nagradu: Medicinari velikog srca s Uredništvom STUDMEF te Časopis "Medicinar" s Uredništvom časopisa.

Dobitnik sam Dekanove nagrade za uspjeh u studiju ak.god. 2019./2020.

U akademskoj godini 2022./2023. sam izabran za predsjednika Studentske sekcije za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu.

Učlanjen sam u Američki Koledž Hitne Medicine (engl. American College of Emergency Physicians - ACEP), Udruženje Specijalizanata i Studenata Američke Akademije Hitne Medicine (engl. American Academy of Emergency Medicine/Resident and Student Association - AAEM/RSA) te Američko Društvo Nefrologije (engl. American Society of Nephrology - ASN).

Tijekom studija sam sudjelovao na i uspješno završio tečajeve održavanja dišnog puta (u organizaciji Hrvatskog društva za hitnu medicinu), ehokardiografije (u organizaciji Europskog Udruženja Kardiorakalne Anestezije i Intenzivne Skrbi, engl. European Association of Cardiothoracic Anesthesia and Intensive Care - EACTAIC), ultrasonografije u hitnoj medicini (u organizaciji Europskog Društva Hitne Medicine, engl. European Society of Emergency Medicine - EUSEM) i hemodinamike u intenzivnoj medicini (u organizaciji Hrvatskog društva za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu).