

615.781:616-001.45:356.33

VÝZNAM ANESTETIKA KETAMINU PRO VOJENSKOU ZDRAVOTNICKOU SLUŽBU

Josef FUSEK, Vladimír MĚRKA

Vojenská lékařská akademie J. E. Purkyně, Hradec Králové

Souhrn

Ketamin přes své nežádoucí vedlejší účinky (především halucinace) je prostředkem volby pro analgezii a celkovou intravenózní anestezii v polních podmínkách. Dosavadní racemát ketaminu v naší polní výbavě nahradí autoři účinnějším pravotočivým S-ketaminem.

Klíčová slova: Intravenózní anestezie; Ketamin; Urgentní medicína; Válečná poranění.

The Importance of Ketamine, an Anaesthetic Agent, in the Military Medical Service

Summary

Ketamine, in spite of its undesirable side effects (especially hallucinations), is the means of choice for total intravenous anaesthesia under field conditions. The authors propose to change the present racemic ketamine for the more efficient dextrorotary isomer, S-ketamine in our field equipment.

Key words: Ketamine; Intravenous anaesthesia; Emergency medicine; War injury.

Úvod

Velký počet raněných, potřeba rychlého ošetření a logistické podmínky kladou na anestezii v předních liniích vysoké nároky. Ranění jsou často ve stavu šoku a prvořadým úkolem je stavění krvácení. Předoperační vyšetření a sledování raněných je omezeno jen na nejjednodušší úkony. V této situaci anestezie musí zabezpečit maximální bezpečnost v průběhu operace a po ní a umožnit rychlou evakuaci do lepších podmínek. Léčba šokového stavu zajišťovaná doplněním vaskulárního systému a použitím vazokonstrikčních léků musí nezbytně předcházet úvodu do anestezie. Tracheální intubace při plném žaludku je nutná. Termín „crash induction“ vyjadřuje veškerou obtížnost intravenózní anestezie v této souvislosti (11).

Ketamin (CI-581, francouzský Kétalar®, náš český Narkamon®, německý Ketanest®) byl poprvé klinicky zkoušen v roce 1964. Od roku 1969 je v klinické praxi široce používán na celém světě. Jde o derivát fencyklidinu, který je chemicky blízký halucinogenům. Ketamin je ve vodě rozpustný bílý krystalický prášek. Na trhu je k dispozici jako 1% nebo 5% roztok (5, 10). Přes své vedlejší účinky připisované jeho chemické struktuře se blíží svými vlastnostmi ideálnímu anestetiku: Molekula je hydrosolubilní, netoxická, nealergizující, má analgetický a anestetizující účinek, nevyvolává bolest v místě vpichu ani nemá výrazný depresivní účinek na kardiorepirační funkci. Ketamin je doporučo-

ván rovněž pro anestezii u šokových stavů.

Tento článek hodnotí jeho výhody ve vztahu ke kardiorepiračním funkcím a osvětluje poslední výzkumy jeho neurologických účinků, které jsou poměrně příznivé. Navrhuje využít rozumně jeho analgetických vlastností i v jiných oblastech, než je chirurgie v pravém slova smyslu. Konečně navrhuje způsob, jak zmírnit jeho nevýhody, které jsou překážkou při používání tohoto kontroverzního prostředku (11).

Struktura, metabolismus a farmakokinetika

Ketamin se vyskytuje ve 2 opticky aktivních izomerech. Pravotočivý izomer S-ketamin je analgetikum 3krát účinnější než levotočivá forma R-ketamin, která, jak se zdá, je zodpovědná za psychotomimetické nepříjemné projevy ve fázi probouzení z anestezie.

Ketamin je metabolizován v játrech na úrovni cytochromu P-450. Molekula ketaminu prochází N-demetylací a hydroxylací dříve, než se sloučí s kyselinou glukuronovou na glukuronát a je vyloučena močí. Jeho farmakokinetika připomíná farmakokinetiku thiopentalu. Vrcholu plazmatické hladiny se dosahuje za 1 minutu po intravenózní aplikaci, v případě intramuskulárního podání za 5 minut. Fáze distribuce má poločas 7–11 minut. Jeho redistribuce z mozku je primární příčinou ukončení jeho hypnotického účinku a poločas eliminace je kolem 80

minut. Na konci anestezie ještě část ketaminu přetrvává ve tkáních, dochází k jeho akumulaci a k určitým interakcím s jinými léky. Ketamin prodlužuje poločas eliminace u benzodiazepinů, neboť je inhibován metabolismus v játrech. Byly popsány případy toxikomanie. Ketamin se objevil na seznamu drog používaných toxikomany (2, 11).

Účinky anestetické, analgetické a neurosenzorické

Ketamin podaný intravenózně, intramuskulárně, per rectum nebo per os vyvolává tzv. disociativní anestezii, tj. takovou, při níž dochází k disociaci mezi ovlivněním stavu vědomí a vnímáním bolesti (se silným analgetickým a mírným sedativně-hypnotickým účinkem). Pacient je vlastně odpojen od okolního prostředí, aniž by došlo k hlubokému spánku. Podle dávkování jej lze použít jako anestetikum nebo analgetikum (5, 10).

Po intravenózní injekci anestetické dávky pocítuje pacient v obličeji necitlivost na dotek. Pak mizí i pocit bolesti na bolestivé podněty. Zhruba po 1 minutě po injekci anestetické dávky ztrácí pacient vědomí. S počátkem ztráty vědomí otvírá doširoka oči a nastupuje horizontální a vertikální nystagmus. Po několika sekundách se oči zastaví a zdánlivě se fixují na jeden bod. Korneální a laryngeální reflexy jsou většinou utlumeny, svalový tonus je zvýšen. Podněty a dráždění jsou sice od smyslových orgánů vedeny beze změny dále, avšak mozkem nejsou adekvátně zpracovány (5).

Disociativní anestezie je vyvolávána elektrofyziologickou disociací mezi systémy thalamo-neokortikálním a limbickým. Dochází k potlačení funkce thalamických prostředních jader a rozpojení přírodních senzitivních nervů, které zprostředkovávají percepci bolesti. Katalepsie, nystagmus v návaznosti na korneální reflexy, hypertonie a pohyby bez spojení s bolestivými stimuly jsou charakteristickými znaky anestezie vyvolané ketaminem. Lze usuzovat na hloubku anestezie podle absence stahů při bolestivých podnětech. Vyskytují se však psychomimetické vedlejší účinky ve fázi probuzení: poruchy vjemů vizuálních a sluchových, pocit vlnění, depersonalizace, zvýšená psychomotorická aktivita, sny v bdělém stavu a halucinace. Byly rovněž popsány návraty halucinačního prožitku několik týdnů po anestezii. Faktory, které podporují vznik nepříjemných fenoménů při probouzení, jsou střední věk, alkoholismus a patologická osobnost. Častější jsou u žen. Vyšší dávky nebo pouhé příliš rychlé podání nižších dávek mohou bez aplikace vhodného adjuvantia vyvolat silné blouznění. K dosažení klidného probuzení slouží příprava pacienta před operací

vysvětlením možných vedlejších účinků a aplikace pomocného léku. Fyzostigminem (Eserine®) lze antagonistovat sedativní a hypnotickou složku při zachování analgetického účinku. Přes tyto nevýhody ketamin má výhodu v tom, že má zvláštní analgetické vlastnosti svázané s endogenními opioidními systémy a s nekompetitivním blokováním iontového kanálu receptoru N-metyl-D-aspartátu. Dávky nižší, než jaké jsou používány k anestezii ($0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$), v době přesahující spánkovou periodu skýtají analgezii na morfinomimetických místech nejen v průběhu malých chirurgických zákroků, nýbrž také při těžkých abdominálních nebo thorakálních výkonech a rovněž v pooperační době. Mechanismus tohoto analgetického účinku není dostatečně vysvětlen. Lze ho však využít i v jiných indikacích, zejména u bolestí neuropatologického typu (11, 13).

Jelikož ketamin zvyšuje nitrolební tlak, je jeho použití kontraindikováno v případě cerebrálního edému a rozsáhlé nitrolební léze. V neurochirurgii se nepoužívá. Ovšem nynější nadšení pro celkovou intravenózní anestezii, která dává možnost obejít se bez kyslíčnicku dusného a bez anestetik obsahujících chlór, možná neuroprotektce spojená s bloádou kanálů N-metyl-D-aspartátu a antikonvulzivní vlastnosti vyvolávají opět zájem o jeho použití v této indikaci a u lebečních traumat. Rovněž u experimentálních modelů intrakraniální hypertenze nepozorujeme zvýšení, ba dokonce dochází k lehkému snížení nitrolebního tlaku, jelikož umělá ventilace umožňuje udržovat mírnou hypokapnii, je-li ketamin podáván společně s propofolem nebo midazolamem (5, 11).

Výhody pravotočivého S-ketaminu před racemátem

Od roku 1997 je k dispozici pravotočivý izomer ketaminu, S-ketamin, který má oproti racemátu jednoznačné přednosti (8). Klinické zkoušky ukázaly, že z kombinace obou izomerů ketaminu nerezultuje žádný aditivní účinek, nýbrž účinek S-ketaminu je snižován. Se samotným R-ketaminem (levotočivým izomerem) se nedosahuje úplného bezvědomí.

Výhody pravotočivého S-ketaminu ve srovnání s ketaminovým racemátem:

1. Farmakologicky lépe definovaná substance (odstranění „racemátového balastu“).
2. Větší analgetická účinnost: levotočivý R-ketamin:racemát:pravotočivý S-ketamin = 1:2:3,4.
3. Nižší zátěž pacienta. Pro dosažení stejného účinku je zapotřebí přibližně poloviční množství látky.
4. Snížená toxicita a větší terapeutická šíře bezpečnosti.

5. Rychlejší dosažení lepšího stavu bdělosti a rychlejší obnovení kognitivních funkcí po anestezii.
6. Lepší možnost regulace vzhledem k vyšší ledvinové clearance (pravotočivý S-ketamin o 15 % vyšší než levotočivý R-ketamin).
7. Výskyt snů není sice signifikantně nižší, avšak kvalita snů je posuzována výrazně pozitivněji. Tím vzniká možnost mononarkózy (použití pouze jediného léku) zvláště v urgentní medicíně. Podáním benzodiazepinu lze sny téměř zcela potlačit.
8. I když cerebroprotektivní efekty nejsou ještě klinicky zcela bezpečně prokázány, pokusy na buněčné úrovni a se zvířaty ukázaly neuroprotektivní a neuroregenerativní efekty S-ketaminu (pravotočivého izomeru).

Všeobecný farmakologický profil účinnosti S-ketaminu v podstatě odpovídá profilu racemátu (8). Výhody spočívají v lepší možnosti regulace účinku s kratšími časy probuzení a s poloviční zátěží makroorganismu lékem. Indikace a kontraindikace S-ketaminu jsou prakticky stejné jako u racemátu. Použití S-ketaminu v prvních 3 měsících těhotenství a rovněž v období kojení se vzhledem k nedostatečné znalosti o jeho vstřebávání nedoporučuje.

Dále, pokud mluvíme o ketaminu, máme na mysli jak racemát, tak i S-ketamin (5).

Účinky na kardiovaskulární systém

Ketamin, je-li použit samostatně, zvyšuje srdeční frekvenci a arteriální tlak bez podstatného zvýšení systolického objemu, což je kontraindikací pro jeho použití u nekompenzovaných onemocnění věnčitých cév, ovšem nemá žádný vliv na jeho použití u válečných poranění. Při bloádě autonomního nervového systému molekula ketaminu působí depresivně na hemodynamiku: vyvolává vazodilatační efekt přímo na hladkých cévních svalových vláknech, což je vyváženo zvýšením sympatického tonu spojeného se stimulací centrálního nervového systému a s inhibicí zpětného vychytávání katecholaminů (13, 14).

Ketamin je vhodný pro indukci pacientů ve stavu hemoragického šoku. Naopak u normovolemických nešokovaných pacientů pozorujeme jen minimální zvýšení arteriálního tlaku, ba dokonce i hypotenzi, zvláště když prolongovaný předoperační stres vyčerpá adrenergní odpověď, a uplatnily se tak vazodilatační účinky látky. Stejně tak pacienti na jednotkách intenzivní péče někdy reagují opačně poklesem arteriálního tlaku po injekci ketaminu. Na experimentálním modelu hypovolemického prasete je zvýšení sympatického tonu doprovázeno zvýše-

ným obsahem laktátů v krvi. I v těchto situacích by však ketamin měl výhodu před ostatními anestetiky v tom, že lépe uchovává perfuzi vitálních orgánů, zvláště mozku. Tyto údaje vedou k revizi klasické kontraindikace u lebečních poranění, u kterých nižší prokrvování mozku je více škodlivé než mírné zvýšení nitrolebního tlaku (3). Na modelu hemoragické krysy je lepší přežívání spojeno s menším stresovým poškozením zažívacího systému ve skupině ketaminu ve srovnání se zvířaty s anestézií thiopentalovou nebo halothanovou. U hemoragického šoku v polních podmínkách je ketamin se svými stimulačními účinky na krevní oběh vhodnější než deriváty morfinu, které snižují krevní tlak (10). Je třeba poznamenat, že jsme v odborné literatuře nenašli klinické porovnání s etomidatem, rovněž doporučovaným pro indukci pacienta ve stavu hemoragického šoku.

Ketamin zvyšuje tlak u intrapulmonálního „shuntu“ (zkratu). Proto by byl málo vhodný u pacientů, u nichž je limitována funkce pravé komory (plicní embolie, arteriální pulmonální hypertenze). Přesto však je prostředkem volby pro anestezii v průběhu tamponády nebo strikční perikarditidy, protože nepoškozuje ortosympatický nervový systém a nemá negativní inotropní účinky ani v případě kardiomyopatie. Indukce pacientů při srdeční slabosti levé komory v dávce 1,5 mg.kg⁻¹ je docela dobře možná, jelikož má účinek proti srdečním arytmiím (14).

Účinky na respirační systém

Ketamin vyvolává krátkodobé apnoe pouze při velmi rychlém intravenózním podání. Na druhé straně má však bronchodilatační účinek srovnatelný s účinkem anestetik obsahujících chlór, který mizí v přítomnosti betablokátorů. Ketamin umožňuje anestezii pod čistým kyslíkem (bez kysličníku dusného) a jeho bronchodilatační účinky z něho činí prostředek volby u bronchiální hyperreakivity. Díky zachování funkční reziduální kapacity a běžného objemu pozorujeme u respiračně handicapovaných menší „intrapulmonální shunt“ a lepší zachování PaO₂ než při inhalační anestezii. Na rozdíl od benzodiazepinů ketamin zachovává tonus svalů odpovědných za průchodnost horních dýchacích cest a nevyvolává respirační depresi v pooperační době. Běžně užívaná narkotika na bázi morfinu (např. Oxycodone) mohou uvolňovat histamin, což vede k bronchospazmu u astmatiků. Ketamin se svými bronchodilatačními účinky má před nimi jasnou výhodu (10, 11).

Ketamin často vyvolává hypersalivaci a zvýšenou sekreci tracheobronchiální. Ideální prostředek

proti slinění by neměl prostupovat hematoencefalickou bariérou: atropin zvyšuje frekvenci nepřijemných snů, glykopyrolát je vhodnější. Je dobře, že některé ochranné laryngofaryngeální reflexy jsou při ketaminové anestezii částečně zachovány, takže stavy s plným žaludkem tedy nevylučují tracheální intubaci. V takovýchto případech je nutné použití kurare, neboť ketamin samotný nepotlačuje dostatečně ventilační funkci a nedovoluje ochabnutí svalů potřebné k provedení laryngoskopie (11).

Jiné účinky a jiné uplatnění

Již dlouho je ketamin s úspěchem používán u převazů a excizi prováděných u popálenin a jeho výhodou je, že může být podáván také intramuskulárně (7–8 mg.kg⁻¹) nebo rektálně (10–12 mg.kg⁻¹). V případě, že je u popáleniny indikována intravenózní anestezie, je ketamin v dávce 2–3 mg.kg⁻¹ lékem volby, nejčastěji v kombinaci s midazolamem (0,25–0,5 mg.kg⁻¹). Ketamin byl použit bez komplikací u myopatií a v případě maligní hypertermie. Jeho použití v případě porfyrie by mělo být pečlivě zváženo (11, 15).

Blokáda receptorů N-metyl-D-aspartátu a anestezie raněného zasaženého nervově paralytickými organofosfáty

V souvislosti s napadením nekonvenčními zbraněmi ketamin nabývá další význam pro anestezii u raněného a zasaženého nervově paralytickými organofosfáty. Tyto bojové chemické látky jsou základní složkou moderního chemického arzenálu a jejich použití v průběhu válečného konfliktu přímo na bojišti či v rámci teroristického útoku v městském prostředí představuje zvláštní problémy v anestezii. U klasických poranění způsobených konvenčními zbraněmi přibudou ještě vlastní účinky organofosfátů, obzvláště bronchospasmus a prolongovaný křečový stav charakteristický u této intoxikace. Ostatně existují četné farmakologické interakce mezi nervově paralytickými látkami, profylaktickou léčbou intoxikace pyridostigminem, kurativní léčbou kombinací diazepam–atropin–pralidoxim a různými anestetiky. Základní mechanismus účinku organofosfátů je na úrovni cholinergních receptorů, avšak zdá se, že tyto látky reagují rovněž na úrovni GABA-ergního systému, a to zejména uvolňováním excitačně a toxicky působícího glutamátu na úrovni receptorů N-metyl-D-aspartátu. Tyto receptory neovlivňují vznik, nýbrž délku trvání křečí odpovědných za následné neurologické léze. V případě napadení chemickými zbraněmi se anesteziolog bude

potkávat se dvěma typy zasažení:

- a) s raněnými konvenčními zbraněmi, nezasaženými bojovou chemickou látkou (BCHL), avšak s pyridostigminovou premedikací,
- b) s raněnými a zároveň zasaženými BCHL.

U první skupiny budou bronchodilatační účinky ketaminu kontrastovat s nepříznivými anticholinesterázovými účinky, neboť pyridostigmin může potencovat bronchiální hypersekreci, což vyžaduje podání atropinu. Pro druhou skupinu raněných a intoxikovaných skýtá ketamin řadu výhod spojených s jeho hemodynamickými a bronchodilatačními účinky, avšak především svým specifickým antikonvulzivním působením na bázi nekompetitivní inhibice receptorů N-metyl-D-aspartátu. Léčebný efekt ketaminu na konvulzivní krizi zamezuje vzniku ireverzibilních neurologických poškození. Ostatně podání ketaminu vyvolává snížení obsahu acetylcholinu, což je a priori příznivé v případě intoxikace organofosfáty (11).

Diametrálně odlišná je situace v případě intoxikace yperitem. Na prasečím modelu bylo prokázáno, že intravenózní anestezie ketaminem vyvolává u jedinců mírně intoxikovaných yperitemem prodloužené apnoe vedoucí až ke smrti (4).

Ketamin pro jednotky v prvním sledu

Od leteckého útoku na Pearl Harbour, kde byl thiopental používán jako jediné anestetikum, a přes mnohdy katastrofální respirační a hemodynamické následky je intravenózní anestezie považována za ideální metodu pro ošetřování těžkých válečných poranění. Chlórová anestetika představují výhodu v rychlém návratu do bdělého stavu bez reziduálních účinků, nemohou být však použita při plném žaludku a jejich nevýhodou je zpomalení krevního oběhu, což je špatně snášeno u osob hypovolemických. Jejich vliv na vznik srdečních arytmií je dobře znám, zvláště ve stavech hypoxie. Totální absence reziduální analgezie je často zdrojem pooperační zvýšené psychomotorické aktivity. Často je požadována vyvážená anestezie, ovšem zásobování kyslíčnickem dusným v polních podmínkách je a priori nejisté. Kombinace s kurare nebo morfinomimetiky potencuje zřetelně jejich depresivní účinek na respirační systém (11, 13).

V souvislosti s anestezii v poli je možné se kriticky dívat na ketamin jako na kontroverzní anestetikum, které však bod po bodu plní požadované podmínky pro použití ve válečné medicíně a medicíně katastrof:

- použitelnost pro rychlé intravenózní uvedení do anestezie a pro její udržování,
- zachování ortosympatického tonu,

- bez význačného depresivního efektu na funkci srdce a plic,
- bez toxických účinků (nefrotoxický, hepatotoxický účinek),
- analgezie před operací, v jejím průběhu i ve fázi pooperační,
- ochrana nervového systému s výjimkou formálních kontraindikací (tab. 1),
- velká míra bezpečnosti a možnost obejít se bez kyslíčnicku dusného i v případech vhodných pro aplikaci kyslíku (13),
- zvláštní podmínka použitelnosti u chemických mixtů, u zasažených organofosfáty (nervově paralytickými látkami),
- dobrá skladovatelnost (7).

Tabulka 1

Kontraindikace ketaminu	
<i>Absolutní</i>	<i>Relativní</i>
špatně kompenzované arteriální hypertenze	lebeční poranění
aneuryzma intrakraniální, torakální nebo abdominální	nestabilní angina pectoris
čerstvý infarkt myokardu	otevřená rána oční bulvy (perforující poranění oka) a glaukom
intrakraniální hypertenze a expanzivní intracerebrální proces	tyreotoxikóza
	ORL výkony na hltanu, hrtanu a průdušnici
	psychiatrické poruchy
	nežádoucí vedlejší účinky v anamnéze

V případě šokových stavů musí být sníženy klasicky používané dávky ketaminu ($2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ intravenózně), přesto je terapeutická šíře vyšší než u barbiturátů (3).

Ketamin představuje široké použití i mimo operační sál. Je to zvláště dobré sedativum (bolus 10 mg nebo kontinuální perfuze dávkami nižšími, než jaké jsou užívány k anestezii): Skýtá neocenitelné služby u bolestivých výkonů (zavedení katétru, drenáž hrudníku, repozice zlomenin, ba dokonce některé drobnější amputace, biopsie, ošetření chrupu aj.). Snese srovnání s benzodiazepiny jako sedativy pro místní a svodnou anestezii nebo pro tlumení bolesti při zdravotnickém odsunu.

Nevýhodou ketaminu jsou fenomény ve fázi probouzení, které jsou těžko kontrolovatelné za mimořádných událostí. V každém případě však vysvětlíme pacientovi bizarní halucinace, se kterými se může

při probouzení z anestezie setkat. Dávky omezuje na nejnižší možnou míru a injikujeme pomalu (13). V rámci logistického zabezpečení nevyžaduje ketamin žádné zvláštní pozornosti, je dobře skladovatelný, není citlivý na světlo a ani široké kolísání teplot při skladování neovlivňuje podstatně jeho stabilitu, nemá explozivní vlastnosti (7).

S čím lze ketamin kombinovat

Byla navržena celá řada adjuvancií pro snížení hypersekrece, úzkostných stavů a halucinací při probouzení. Adjuvancia zmírňují více či méně vzrůst plazmatických hladin katecholaminů a výskyt tachykardií po ketaminu. Jako adjuvancia byly použity thiopental, midazolam, později propofol a esmolol (Brévibloc®. Byl doporučen také droperidol ($75 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ před úvodem do anestezie), avšak ten může zvýšit výskyt nežádoucích halucinací při probouzení, dezorientaci pacientů a depresivních stavů (1). Z hlediska válečné medicíny si zaslouží naši pozornost především dva přípravky.

1) **Midazolam** (Hypnovel®, Dormicum®), rozpustný ve vodě, poskytuje dobrou kardiovaskulární stabilitu, má krátký poločas vylučování. K dosažení sedativního účinku bylo navrženo toto schéma. Intravenózní bolus $0,5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ketaminu, pak perfuze směsi 200 mg ketaminu a 40 mg midazolamu v 500 ml fyziologického roztoku. Rychlost podávání (počet kapek za minutu) vypočteme tak, že hmotnost pacienta dělíme 4. V průměru to odpovídá, že pacient dostane za 1 minutu $6 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ketaminu a $1,2 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ midazolamu.

Postup navržený Restallem (13) umožňuje anestezii raněného v polních podmínkách prakticky bez nežádoucích projevů při probouzení: indukce midazolamem $0,07 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ + ketamin $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ podaný o 2 minuty později. Pro intubaci vecuronium $0,1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$. Anestezie se udržuje směsí 200 mg ketaminu, 5 mg midazolamu a 12 mg vecuronia v 50 ml fyziologického roztoku (Ringerův laktátový roztok snižuje účinnost benzodiazepinů). Směs vytemperovaná na pokojovou teplotu se podává elektrickou jehlou podle následujícího schématu: hmotnost pacienta : 2 = rychlost podávání v ml za hodinu. Perfuze se přeruší 10–15 minut před koncem výkonu (11, 13).

2) **Propofol** (Diprivan®) umožňuje intravenózní anestezii bez morfinových přípravků, skýtá dobrou kardiovaskulární stabilitu a rychlé probouzení bez halucinací a prolongovanou pooperační analgezii. Lze jej výhodně kombinovat s ketaminem pro celkovou intravenózní anestezii

v chirurgii všeobecné, břišní, hrudní s výjimkou těžkých ortopedických výkonů. V souvislosti s intoxikací organofosfáty propofol, jak se zdá, také snižuje toxicitu glutamátu ovlivněním receptorů N-metyl-D-aspartátu. Podle typu chirurgického výkonu a podle stavu hemodynamiky raněného lze navrhnout dva postupy:

- a) Propofol 1 mg.kg^{-1} a ketamin $0,75 \text{ mg.kg}^{-1}$ a pak udržovací dávka $2,5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ od každého z obou anestetik.

Tento postup, který potlačuje tachykardii pozorovanou u samotného ketaminu a poskytuje dobrou analgezii při zachování spontánního dýchání, může být používán pro jednoduchou chirurgii. Podle délky trvání chirurgického zákroku musí být podávání ketaminu přerušeno 20–40 minut před předpokládaným ukončením operace.

- b) Pro rozsáhlé chirurgické výkony je nezbytné přidání kurare a zvýšení dávek pro dosažení uvolnění svalů a adaptace na umělé dýchání podle následujícího schématu (10):

Úvod propofolem 2 mg.kg^{-1} a ketaminem 1 mg.kg^{-1} , pak udržovací dávky propofolu každých 30 minut trvání operace: $12 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$; $9 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$; $6 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ a udržovací dávka ketaminu je $2 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$.

V praxi, je-li hemodynamika stabilní, děláme obvykle úvod do anestezie kombinací propofol a kurare a ketamin podáváme po intubaci, avšak před incizí. Před koncem výkonu využíváme jeho reziduální analgezii, kterou ketamin poskytuje a končíme anestezii se samotným propofolem, jehož podávání přerušujeme 10 minut před uzavřením operační rány s přičtením dalších 10 minut za každou hodinu trvání anestezie. Naopak, je-li pacient v šoku, indukci provádíme ketaminem a kurare a propofol podáváme, jakmile se hemostázou znormalizovala hemodynamika. Je-li arteriální tlak a tepová frekvence stabilní, pak psychodysleptické příznaky při probouzení jsou prakticky potlačeny (11).

Dosavadní zkušenosti s ketaminem za mimořádných situací

V urgentní medicíně na Středisku záchranné služby Ústřední vojenské nemocnice v Koblenzi hraje ketamin na základě nepatrné logistické náročnosti vynikající úlohu. Nejdůležitější indikací je analgezie bez intubace u zraněných při katastrofách a hromadných neštěstích. Ketamin je možno podat také intramuskulárně. Vedle toho je důležitou indikací v urgentní medicíně úvod do narkózy zvláště u polytraumat. Poranění lebky a mozku nepředstavuje přitom žádnou kontraindikaci, neboť při řízeném

dýchání a mírné hyperventilaci nenastane zvýšení nitrolebního tlaku. S-ketamin se zvláště osvědčil díky svému velmi dobrému analgetickému účinku, velké terapeutické šíři a absenci depresivního vlivu na krevní oběh a dýchání zejména u pacientů ve stavu šoku (5).

Ovšem i v urgentní medicíně při intravenózním podání je nutno dodržovat určitá bezpečnostní pravidla: Mít připraveno vše potřebné k provedení narkózy, vhodné instrumentarium, intravenózní kanylu, pulsoximetrii, EKG přístroj, možnost přívodu kyslíku a pomalu injikovat. Bleskový úvod k intubační narkóze u pacientů s plným žaludkem lze provést podáním $1,0\text{--}1,5 \text{ mg}$ S-ketaminu na kg tělesné hmotnosti v intervalu delším než 60 sekund, poté $1\text{--}1,5 \text{ mg}$ succinylcholinu při odpovídající zkušenosti (5).

Během zahraničních misí Bundeswehru v posledních letech byla potvrzena vysoká výhodnost ketaminu. Devadesát jedna procent narkóz provedených v Somálsku bylo uskutečněno v ketamin-midazolamové anestezii. Ketamin byl použit také vzhledem ke své veliké terapeutické šíři a byly zaznamenány nepatrné toxické vedlejší účinky. Z literatury je známo, že při záchranných misích Německého červeného kříže v Thajsku, Libanonu, Pákistánu a Indonésii v letech 1979–1984 přes polovinu anestézií tvořily ketaminové anestezie. Kombinace ketamin–midazolam byla s úspěchem používána v německých polních nemocnicích v Phnom Penh v Kambodži a v Prizrenu v Kosovu (7, 9).

V oblasti klinické anestezilogie se ketaminu často používá při spontánním dýchání v kombinaci s midazolamem, ovšem s ohledem na známé kontraindikace. Typickými indikacemi jsou vedle tzv. krátkých zákroků, jako jsou incize, repozice a převazy, výkony na končetinách v oborech traumatologie, ortopedie, zpravidla s délkou trvání do jedné hodiny (5).

Praktický postup vypadá takto:

Po naložení venózní kanyly, změření krevního tlaku, EKG a pulsometrii aplikujeme pomalu injekci $0,5 \text{ mg}$ atropinu a $0,2 \text{ mg}$ midazolamu na kg tělesné hmotnosti.

Pak následuje pomalá (maximálně $0,5 \text{ mg}$ na kg tělesné hmotnosti za minutu) injekce S-ketaminu, a to již před přípravami na vlastní operaci, jako je omytí a zakrytí (zarouškování) pacienta. Každých 10 minut aplikujeme ketamin v poloviční dávce počáteční. Každých 10 minut injikujeme 1 mg midazolamu. Poslední injekci podáme 10 minut před ukončením operace. Při déletrvajících výkonech se provádí narkóza jako intubační narkóza. K relaxaci se použije depolarizující myorelaxans se střední délkou působení.

Z literatury je známo, že kombinace S-ketaminu

a midazolamu vykazuje zřetelný sympatomimetický efekt, zatímco kombinace S-ketaminu a propofolu se vyznačuje větší hemodynamickou stabilitou. V závislosti na výchozích hemodynamických parametrech pacienta se rozhodujeme pro tu či onu kombinaci (5).

Na 16lůžkové jednotce intenzivní péče Ústřední vojenské nemocnice v Koblenzi zaujímá analgosedace s ketaminem jako analgetikem v kombinaci s midazolamem nebo propofolem význačné místo a v posledních letech se stal ketamin nejčastěji používaným analgetikem u pacientů s umělým dýcháním. Pozitivní hemodynamický efekt, nepatrný výskyt zvracení, malá deprese dýchání a nepřítomnost negativních vlivů na peristaltiku jsou důvody pro jeho používání.

Také u kardiochirurgických pacientů na jednotce intenzivní péče nachází ketamin uplatnění v případě, že tito musí být pooperačně déle uměle ventilováni. U hemodynamicky problematických pacientů poskytuje účinek ketaminu kompenzaci k negativním účinkům sedativa. Dostatečné umělé dýchání je důležitým předpokladem pro včasnou extubaci. Po analgezii ketaminem je to, jak se zdá, dříve možné než při použití opiátů.

Na základě těchto zkušeností lze říci, že ketamin v rukou zkušeného lékaře je jednoduše použitelným anestetikem a analgetikem, které má vedle rychlého nástupu účinku jen malé vedlejší účinky na dýchání a na krevní oběh a kromě toho se snadno dává. Na ARO ÚVN v Koblenzi S-ketamin nahradil jeho racemát. Další používání racemátu není zřejmě účelné, když jeho 50% součást, levotočivý R-ketamin, je výrazně méně účinný (5, 11).

Během šesti francouzských zahraničních misí (Makedonie, Kosovo, Turecko, Východní Timor – 2krát, Čad) v letech 1999–2001 v polních zdravotnických zařízeních „antenne chirurgicale“ (Role 2) se ketamin v kombinaci s midazolamem plně osvědčil jako anestetikum i analgetikum (6, 12).

Zásobování ketaminem

Ve výbavě naší armády je ketamin v řadě souprav polního zdravotnického materiálu, a to pod názvem Ketamin inj. 1% a Narkamon inj. 1%.

Jde o racemát ketaminu. Z provedené literární rešerše vyplývají jednoznačně výhody pravotočivého S-ketaminu oproti racemátu. Proto navrhuje zavedení některého z přípravků na bázi pravotočivého izomeru (Ketanest inj.) místo dosavadních přípravků na bázi racemátu.

Speciálně pro intramuskulární aplikaci je na trhu pohotovostní injekční stříkačka určená pro situace katastrof a hromadných neštěstí. Obsahuje 50 mg

ketamin-racemátu v 50 ml. Stříkačka s S-ketaminem není dosud k dispozici. Stříkačka s 50 mg ketamin-racemátu je pro dostatečnou analgezii pro jednoho dospělého velmi vhodná. Má velký význam pro vojenskou medicínu. Při odpovídajícím výcviku se hodí jako účinné a bezpečné analgetikum v rámci svépomoci a vzájemné pomoci. To ovšem předpokládá instruktáž a cvičení na odpovídající úrovni u vojenských zdravotnických zařízení (5).

Přípravek na bázi midazolamu je reprezentován v naší polní výbavě injekcemi Dormicum® (3 ml po 15 mg). Propofol u nás zaveden není. Otázkou jeho možného využívání a případného zavedení do naší polní výbavy se budeme zabývat v dalším sdělení.

Závěr

Ketamin se používá přes 25 let, má rychlý anestetický účinek a pro válečnou medicínu je důležitý, protože má velkou terapeutickou šíři. To z něho činí prostředek volby, zejména v polních podmínkách či za jiných mimořádných situací, kdy monitorování základních životních funkcí je nedokonalé či nemožné. Limitace dané jeho psychodysleptickými účinky mohou být často zvládnuty dobrou znalostí jeho farmakodynamického působení a rozumným použitím kombinace s jiným vhodným anestetikem, jako je midazolam nebo propofol. Tyto problémy by mohly být v budoucnu vyřešeny také zavedením pravotočivého izomeru ketaminu do naší polní výbavy zdravotního materiálu. Pravotočivý S-ketamin je daleko výhodnější než racemický ketamin.

Literatura

1. ASGAR, SN. Total intravenous anaesthesia in disaster situation: A method for minor surgical procedures with spontaneous ventilation. *Revue Internationale des Services de Santé des Forces Armées*, 1996, vol. 69, p. 317–321.
2. BURNAT, P., et al. Drogues émergentes. *Médecine et Armées*, 2001, vol. 29, p. 217–227.
3. CARLI, P. Anesthésie intraveineuse du polytraumatisé choqué. *Médecine et Armées*, 1991, vol. 19, p. 15–18.
4. CONLEY, J., et al. Domestic swine model for the assessment of chemical warfare agent – anaesthetic interaction: some effects of sulfur mustard. *Mil. Med.*, 2000, vol. 165, p. 573–578.
5. ENDERS, P. – MAROHL, K. Übersicht über die Anwendung von Ketamin in der Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin im Bericht der Abteilung X des Bundeswehrzentral-Krankenhauses Koblenz. *Wehrmed. Mschr.*, 1998, vol. 42, S. 193–195.
6. FÈVRE, G., et al. Projection d'un assistant en opération extérieure, mission d'aide médicale en Turquie 1999. *Médecine et Armées*, 2001, vol. 29, p. 601–603.
7. FREITAG, H. – KASTNER, O. – SCHULZ, T. Anästhesie unter Einsatzbedingungen. *Wehrmedizin u. Wehrpharmazie*, 2000, vol. 24, S. 31–35.

8. FUSEK, J., et al. Nové způsoby analgosedace a anestezie za mimořádných situací. [Závěrečná zpráva vědeckého úkolu.] Hradec Králové, Vojenská lékařská akademie J. E. Purkyně, 2000, 87 s.
9. KRAWEHL-NAKATH, C. – SEIDENSTICKER, N. – FREITAG, H. Plastisch-chirurgische Versorgung einer Armgangrän während des Einsatzes 2. GECONKFOR in Prizren, Kosovo. *Wehrmed. Mschr.*, 2000, vol. 44, S. 46–48.
10. LEVÄNEN, J. Ketamine and Oxycodone in the management of postoperative pain. *Mil. Med.*, 2000, vol. 165, p. 450–455.
11. MION, G. – RÜTTIMANN, M. – LE GULLUCHE, Y. Kétamine pour anesthésie intraveineuse exclusive du blessé de guerre. Des arguments nouveaux. *Médecine et Armées*, 1997, vol. 25, p. 385–390.
12. Puidupin, M., et al. Antennes chirurgicales du Service de Santé des Armées. *Médecine et Armées*, 2001, vol. 29, p. 543–551.
13. Restall, J., et al. Total intravenous anaesthesia for military surgery, a technique using ketamin, midazolam and vecuronium. *Anaesthesia*, 1988, vol. 43, p. 46–49.
14. RIOU, B. – VIARS, P. – LE CARPENTIER, Y. Effects of ketamine on the cardiac papillary muscle of normal hamsters and those with cardiomyopathy. *Anesthesiology*, 1990, vol. 73, p. 910–918.
15. STÉPHANAZZI, J., et al. Anesthésie et analgésie du brûlé. *Médecine et Armées*, 2000, vol. 28, p. 299–310.

Korespondence: Prof. MUDr. Josef Fusek, DrSc.
Katedra toxikologie
Vojenská lékařská akademie J. E. Purkyně
Třebešská 1575
500 01 Hradec Králové
e-mail: fusek@pmfhk.cz

Do redakce došlo 3. 9. 2002

**Požadavky na úpravu textu příspěvků
do „Sborníku 3. konference odborné Společnosti vojenských lékařů a farmaceutů ČLS JEP“**

Vzhled stránky: formát A4, normovaná stránka, tj. všechny okraje 2,5 cm

Typ písma: arial 11

Úprava textu: řádkování jednoduché, zarovnání do bloku, odsazení žádné

Jedna plná strana textu psaná podle výše uvedených údajů odpovídá dvěma tiskovým stranám ve sborníku.

Pokud byste zvolili jiný typ písma, rozměry stránky či řádkování, přesný rozsah textu lze snadno zjistit přes nabídku standardního panelu nástrojů programu MS Word:

1. Klikněte na položku „Nástroje“
2. Ve výběru klikněte na „Počet slov“
3. Z nabídky vyberte „Znaky (včetně mezer)“ – počet znaků nemá být vyšší než 4700

V případě, že text doplňují grafy, obrázky apod., je třeba rozsah textu zkrátit úměrně k velikosti této dokumentace. Veškeré přílohy k textové části zařaďte na konec práce nebo je uložte jako samostatný soubor.

Vaše případné dotazy týkající se publikování ve sborníku zodpovíme telefonicky na č. 973 253 033 nebo písemně elektronickou poštou: vzl@pmfhk.cz