

## VLIV INHALAČNĚ PODANÉHO KETAMINU A JEHO KOMBINACE S MEDETOMIDINEM NA CHOVÁNÍ A NEUROLOGICKÉ FUNKCE POTKANA

<sup>1</sup>Ladislav HESS, <sup>2</sup>Josef VACHEK, <sup>2</sup>Lucie ŠEVELOVÁ, <sup>2</sup>Gabriela KREJČOVÁ, <sup>3</sup>Jitka SCHREIBEROVÁ, <sup>2</sup>Josef FUSEK

<sup>1</sup>Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

<sup>2</sup>Katedra toxikologie Vojenské lékařské akademie J. E. Purkyně, Hradec Králové

<sup>3</sup>KARIM, Fakultní nemocnice, Hradec Králové

### Souhrn

V pokusech na potkanech byl sledován vliv inhalačně a nazálně podaného disociativního anestetika ketaminu a jeho kombinace s alfa<sub>2</sub> agonistou medetomidinem na chování a neurologické funkce. Zvířata inhalovala farmaka ve dvou celotělových skleněných komorách, každá o objemu 410 ml. Aerosol anestetik byl generován nebulizérem založeným na principu mobilního typu Hendersonova aparátu. Na přístroji Royco 225 bylo měřeno objemové rozložení částic generovaného aerosolu. Při dvouminutové a desetiminutové expozici samotného ketaminu byly teoretické koncentrace ketaminu v inhalovaném vzduchu 3,57 mg/l. Při inhalaci směsi ketaminu s medetomidinem byly odpovídající hodnoty 1,78 mg/l, resp. 17,8 µg/l. Při 100% příjmu aerosolu zvířetem by byla inhalační dávka ketaminu po dvou minutách expozice 4,6 mg/kg, v průběhu 10 minut inhalace pak 23 mg/kg. Ve skutečnosti však byly inhalované dávky samozřejmě nižší. Nástup účinku byl velmi rychlý, již za 2 minuty byly patrné první změny v chování – ataxie, výrazně snazší odchyt zvířat i manipulace s nimi. Byly již patrné první známky analgezie. Po 10 minutách byly zjištěny velmi výrazné poruchy psychomotorické koordinace. Dávky ketaminu jsou podstatně nižší než při intramuskulární nebo intraperitoneální aplikaci. Při kombinaci s medetomidinem bylo možno dávky ketaminu zredukovat na 50 %. Došlo k výrazné potenciaci účinků této kombinace na chování, reflex polohy, vnímání bolesti i svalovou relaxaci.

Samotný ketamin nebo ketamin v kombinaci s medetomidinem by se mohl uplatnit při nebolestivém navození analgosedace u dětí i v medicíně katastrof.

**Klíčová slova:** Ketamin; Medetomidin; Inhalační a nazální aplikace; Potkan.

### The Influence of Ketamine and Its Combination with Medetomidine Administered by Inhalation on the Behaviour and Neurological Function of Rats

#### Summary

The influence of the dissociative anaesthetic ketamine and its combination with the alpha 2 agonist medetomidine administered nasally and by inhalation on behaviour and neurological functions was demonstrated in experiments in rats. Animals inhaled the drugs in two whole-body glass chambers, each having a volume of 410 ml. The anaesthetic aerosol was generated by a nebuliser based on a mobile form of the Henderson apparatus. The particle volume concentration of the aerosol generated was measured by a Royco 225 particle counter. The theoretical ketamine concentration during two and ten minute exposures was 3.57 mg/l of inhaled air. During the ketamine and medetomidine mixture's exposure, the ketamine concentration was 1.78 mg/l and the medetomidine concentration was 17.8 µg/l of inhaled air. In case of 100% ketamine absorption, the received dose of 4.6 mg/kg should be after a two minutes exposure and the received dose of 23 mg/kg should be after a 10 minute exposure. In fact the inhaled doses were of course lower. The development of first symptoms was very rapid. The first behavioural changes – ataxia, easier catching of the animals as well as easier animal handling appeared as early as two minute. The first evidences of analgesia were manifested. Very serious psychomotoric coordination changes were found after a ten minute exposure. The applied ketamine doses are much lower than for the intramuscular or intraperitoneal routes of administration. In the mixture of ketamine and medetomidine the ketamine doses could be reduced to 50 %. This drug combination potentiated some effects on position reflex, pain perception, muscle relaxation and behaviour.

Ketamine alone or in combination with medetomidine could be used in indolent analgosedation in children or in disaster medicine.

**Key words:** Ketamine; Medetomidine; Inhalation and nasal application; Rat.

V běžné anesteziologické praxi se setkáváme s inhalační anestezií prchavými anestetiky halotanem, izofluranem, sevofluranem nebo desfluranem. Zejména u sevofluranu a desfluranu je nástup účinku velmi rychlý, stejně tak jeho odeznění. Proto je jejich účinek velmi dobře řiditelný.

Kromě klasických inhalačních anestetik však byly inhalačně podávány také opioidy carfentanil, fentanyl nebo morfin (2, 17). Autoři Port a spol. podali v inhalační komoře ultrapotentní opioid carfentanil psům a opicím makak rhesus. Nástup indukce byl velmi rychlý, během několika minut a byl doprovázen dechovou depresí, která byla výraznější u primátů (17).

Autoři Derrschwitz a spol. srovnávali farmakodynamiku a farmakokinetiku intravenózně a inhalačně podaného morfinu na skupině dobrovolníků. Centrální účinky morfinu hodnotili na výskytu miózy a ovlivnění dýchání. Pro aplikaci morfinu vybrali systém pro plicní aplikaci farmak (AERx pulmonary drug delivery system – Aradiga Corp. Hayward, CA), který zajišťuje jednotnou velikost aerosolových částic. Nástup účinku byl za deset minut. Došlo k charakteristické mióze, reakce dechového centra na oxid uhličitý byla redukována o 30 %. Biologická dostupnost při tomto způsobu podání byla 59 %. Autoři uzavírají, že inhalační aplikace morfinu by se mohla uplatnit v navození analgezie PCA systémem (2).

Při inhalaci farmak dochází také k jejich vstřebávání nosní sliznicí. Jedná se o velmi starý způsob aplikace. Američtí indiáni odedávna šňupali tabák, ale i další drogy, např. niope, které se vyrábějí ze semen akácie (12). Narkomani v současné době šňupají heroin nebo kokain. V posledních letech se setkáváme s renesancí nazální aplikace farmak. Touto cestou je podáván midazolam, sufentanil, ketamin, různé hormony (např. vazopresin) i nitroglycerin (3, 4, 18, 19). Plocha nosní sliznice je velká, vlhká a dobře prokrvená. Proto vstřebávání probíhá velmi rychle. Navíc je tento způsob aplikace nebolešlivý a výhodný zejména pro děti.

Ketamin je podáván v dávce 3–6 mg/kg nazálně u dětí (13). Zprávy o jeho inhalačním způsobu podání v současném písemnictví chybí.

Proto jsme se rozhodli testovat inhalační a nazální aplikaci ketaminu u laboratorního potkana a sledovat jeho vliv na chování a některé neurofyzilogické funkce.

## Materiál a metodika

### Zvířata

Pro experiment byly použity samice potkanů Wistar albino o hmotnosti 200–220 g pocházející z

Konárovic (Česká republika). Zvířata byla držena v klimatizovaných podmínkách, potrava (pelety) a voda jim byly k dispozici ad libitum. Zvířata byla rozdělena do 5 skupin po 8 jedincích. Dvě skupiny zvířat inhalovaly aerosol samotného ketaminu 2 minuty (skupina K2), resp. 10 minut (skupina K10). Další dvě skupiny zvířat inhalovaly aerosol směsi ketaminu a medetomidinu 2 minuty (skupina KD2), resp. 10 minut (skupina KD10). Poslední skupina zvířat byla kontrolní a inhalovala aerosol fyziologického roztoku po dobu 10 minut.

### Chemikálie

Jako zdroj ketaminu byl použit přípravek Keta-set firmy Fort Dodge Inc. (Iowa, USA), který obsahoval 100 mg hydrochloridu ketaminu v 1 ml roztoku. Pro přípravu aerosolu medetomidinu byl použit přípravek Domitor firmy Pfizer (Orion, Finsko), který obsahoval v 1 ml roztoku 1 mg hydrochloridu medetomidinu. Pro kontrolní skupiny byl použit fyziologický roztok Infusio Natrii Chlorati isotonica Infusia (Infusia, a. s., Hořátek, ČR).

### Inhalační zařízení

Inhalační zařízení (schéma 1) se skládalo ze dvou celotělových skleněných komor válcovitého tvaru, každá o objemu 410 ml. Aerosol anestetik byl generován nebulizérem založeným na principu mobilního typu Hendersonova aparátu (5). Vzduch proudil přes nebulizér do komor z tlakové lahve se suchým vzduchem. Průtok vzduchu byl regulován průtokoměrem Mediline (GCE, La Charite/Loire, Francie) umístěným za tlakovou lahvi se vzduchem na 14 l/min. Proudění vzduchu probíhalo přes komory horizontálně. Vzduch byl v každé komoře vyměněn 17krát/min. Objemové rozložení částic zjištěné na počítací částic (Royco 225, Royco Instruments Inc., USA) bylo následující: 13 % z celkového objemu aerosolu tvořily částice o velikosti 1–2,25  $\mu\text{m}$ , 54 % tvořily částice o velikosti 2,25–4,5  $\mu\text{m}$ , 30 % tvořily částice o velikosti 4,5–7  $\mu\text{m}$ , 3 % částice o velikosti 7–10  $\mu\text{m}$ , částice větší než 10  $\mu\text{m}$  nebyly detekovány.

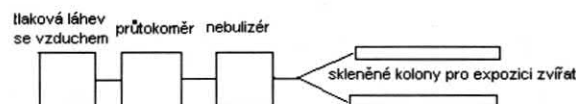


Schéma 1: Expoziční zařízení

### Expozice

Po ukončení expozice bylo zvíře testováno na funkční pozorovací baterii. S minimálně týdenním odstupem byla provedena expozice za stejných podmínek a následně proběhlo testování zvířete na rotu-

jící tyči. Zásobní roztok pro tvorbu aerosolu byl v případě expozice samotnému ketaminu 100 mg/ml, při kombinaci ketaminu s medetomidinem byla v zásobním roztoku koncentrace ketaminu 50 mg/ml a medetomidinu 0,5 mg/ml. Nebulizér měl rezervoár na zásobní roztok o objemu 3 ml. Při dvouminutové i desetiminutové expozici samotnému ketaminu byly teoretické koncentrace ketaminu v inhalovaném vzduchu 3,57 mg/l. Při dvouminutové i desetiminutové expozici směsi ketaminu a medetomidinu byly teoretické koncentrace ketaminu a medetomidinu v inhalovaném vzduchu 1,78 mg/l, resp. 17,8 µg/l.

### Funkční pozorovací baterie

Testování pomocí funkční pozorovací baterie a rotující tyče probíhalo bezprostředně po expozici a opakovalo se po 30 a 60 minutách. Funkční pozorovací baterie (FOB) představuje sérii měření sensorických, motorických a autonomních funkcí zvířat (tab. 1.) (7, 14, 15, 16). V první fázi je hodnocené zvíře umístěno v chovné nádobě. Hodnotí se poloha zvířete, dýchání, postavení očních víček, stav bulbu a vzhled srsti (piloerекce atd.). Poté se zvíře uchopí a krátce podrží v ruce. V tomto okamžiku se hodnotí snadnost vyjímání z nádoby,

reakce zvířete na manipulaci a stupeň svalového tonu. Následně je zvíře umístěno do volného pole. Během tří minut se zaznamenávají případné hyperkinézy, tremor, charakter chůze, výskyt vzpřímených postojů (rearing), pohyblivost, stereotypie, bizarní chování a celkový stupeň aktivity. Ve třetí etapě je hodnocena reakce zvířete na přibližující se předmět, reakce na dotyk a na akustický podnět. Dále je zaznamenána velikost zornic, reakce zornic na světlo, schopnost zvířete dopadnout na všechny čtyři končetiny po uvolnění ze zádové a z vertikální polohy ve výšce 30 cm nad podložkou. Poté je měřena rozteč zadních končetin při dopadu zvířete z výšky 30 cm nad podložkou. Pomocí siloměru je měřena síla předních, zadních a nakonec všech čtyř končetin současně. Posledním hodnoceným parametrem je reakce zvířete na bolest (bolest je navozena krátkým stiskem ocasu pinzetou). Provedení FOB u jednoho zvířete trvá 7–9 minut. Testování probíhá naslepo – hodnotitel není seznámen s dávkou, kterou dané zvíře obdrželo. Data získaná a zaznamenaná do standardizovaného protokolu jsou statisticky zpracována speciálním interaktivním programem NTX (7).

Tabulka 1

Funkční pozorovací baterie (FOB)

| Parametr              | Pouze veličiny diskrétní |             |          |                |                              |                     |                             |                   |               |              |
|-----------------------|--------------------------|-------------|----------|----------------|------------------------------|---------------------|-----------------------------|-------------------|---------------|--------------|
|                       | -2                       | -1          | 0        | 1              | 2                            | 3                   | 4                           | 5                 | 6             | 7            |
| Snadnost vyjímání     |                          |             |          | pasivní        | normální                     | zvýšená reakce      | pohyb                       | útěk              | agrese        |              |
| Manipulace            |                          |             |          | pasivní        | normální                     | silná reakce        | vysoká reakce               |                   |               |              |
| Tonus                 | atonie                   | hypotonie   | normální | hypertonie     | rigidita                     | fasciculace         |                             |                   |               |              |
| Lakrimace             |                          |             | normální | mírná          | silná                        | krusty              | krusty zbarvené             |                   |               |              |
| Postavení víček       |                          |             |          | otevřená       | mírně přivřená               | zpola přivřená      | zavřená                     | ptóza             |               |              |
| Endo-exophthalmus     |                          | endo        | normální | exo            |                              |                     |                             |                   |               |              |
| Salivace              |                          |             | normální | mírná          | silná                        |                     |                             |                   |               |              |
| Nosní sekret          |                          |             | normální | mírný          | silný                        | zbarvený            |                             |                   |               |              |
| Křeče klonické        |                          |             | žádné    | záškuby        | nerytm. pohyb                | slabý třes          | silný třes                  | myoklonie         | křeč          | otřepávání   |
| Křeče tonické         |                          |             | žádné    | ext. rigidita  | opistotonus                  | emprostotonus       | prudké skoky                | křeč              |               |              |
| Chůze                 |                          |             | normální | ataxie         | postižení pánevních končetin | prostrace           | postižení hrudních končetin | chůze po špičkách | shrbená chůze | vláčí tělo   |
| Stupeň postižení ch.  |                          |             |          | žádné          | mírně abnormální             | zřetelně abnormální | značně abnormální           |                   |               |              |
| Ataxie                |                          |             | žádná    | mírná          | silná                        |                     |                             |                   |               |              |
| Paréza                |                          |             | žádná    | mírná          | silná                        |                     |                             |                   |               |              |
| Pohyblivost           |                          |             |          | normální       | mírně snižená                | zřetelně snižená    | zcela nepohyblivá           |                   |               |              |
| Explorativní aktivita |                          |             |          | velmi nízká    | občasná                      | snižená             | normální                    | zvýšená           | trvalá        |              |
| Vokalizace            |                          |             | žádná    | provokovaná    | spontánní                    | nadměrná            |                             |                   |               |              |
| Tenze                 |                          |             | žádná    | místní (uši)   | stupor                       |                     |                             |                   |               |              |
| Stereotypie           |                          |             | žádná    | hlava          | trup                         | čištění             | běh                         | jiné              |               |              |
| Bizarní chování       |                          |             | žádné    | hlava          | trup                         | automutilace        | abnormální pohyb            | jiné              |               |              |
| Reakce na přiblížení  |                          |             |          | žádná          | normální                     | zvýšená             | energiecká                  | prudká            |               |              |
| Reakce na dotyk       |                          |             |          | žádná          | normální                     | zvýšená             | energiecká                  | prudká            |               |              |
| Reakce na zvuk        |                          |             |          | žádná          | normální                     | zvýšená             | energiecká                  | prudká            |               |              |
| Reakce na bolest      |                          |             |          | žádná          | normální                     | zvýšená             | energiecká                  | prudká            |               |              |
| Velikost zornic       | mióza značná             | mióza mírná | normální | mydriáza mírná | mydriáza značná              |                     |                             |                   |               |              |
| Reakce na světlo      |                          |             | žádná    | normální       |                              |                     |                             |                   |               |              |
| Dopad                 |                          |             |          | normální       | ataktický                    | bok                 | záda                        | vzpřim ze ZP      | stimul v ZP+  | stimul v ZP- |

**Rotující tyč (Rota-Rod Test)**

Sleduje se schopnost zvířete koordinovat chůzi na otáčivé tyči bez pádu na podlažku. Zařízení se skládá z kovové na povrchu zdrsňené tyče o průměru 20 mm pro myši a 60 mm pro potkany. Na tyči jsou příčně nasazené kulaté disky z novoduru o průměru 300 mm. Disky rozdělují tyč na úseky o délce 100 mm. Tyč je otáčena elektrickým motorkem a počet otáček je regulován pomocí převodů.

Zvířata je třeba před testováním na tyči nacvičit. Na začátku nácviku je nastaven nejnižší stupeň otáčení. Zvíře je sledováno 5 minut a zaznamenává se čas, za který spadne dolů. Po zvládnutí nejnižšího stupně otáčení je počet otáček za minutu zvyšován (až na 19 otáček za minutu). Před pokusem je selektována skupina zvířat, která se opakovaně na otáčivé tyči udrží nejméně 5 minut.

Nacvičeným zvířatům je aplikováno léčivo a provádí se test. Za narušenou koordinaci pohybu se pokládá stav, kdy zvíře během 3 minut z tyče padá

(při 19 otáčkách za minutu). Je zaznamenáván čas, po který potkan běží na tyči (maximálně 180 sekund) a počet pádů zvířete na podložku během 3 minut.

Naměřené hodnoty jsou zpracovány analýzou rozptylu s následným vyhodnocením kontrastů Scheffého metodou (1).

**Výsledky**

Výsledky pozorovací baterie (FOB) jsou shrnuty v tabulkách 2–4, zaznamenány jsou vždy jen parametry, u kterých došlo k statisticky významným změnám. Testování potkanů bezprostředně po expozici prokázalo signifikantně snazší odchyt zvířat z chovné nádoby a manipulaci s nimi u skupin K2, K10 a KD10, hypotonii, snížení výskytu vzpřímeného postoje ve volném poli (rearing) u skupiny KD2 i KD10, ataktickou chůzi u všech ovlivněných zvířat (s délkou expozice se zvyšuje stupeň ataxie).

Tabulka 2

**Výsledky FOB**

| č. | Marker                     | 0 minut po podání |       | Kontrola |       | K2      |       | KD2       |       | KD10       |       | KD10       |       |
|----|----------------------------|-------------------|-------|----------|-------|---------|-------|-----------|-------|------------|-------|------------|-------|
|    |                            | x                 | ±s    | x        | ±s    | x       | ±s    | x         | ±s    | x          | ±s    | x          | ±s    |
| 1  | snadnost vyjímání          | 2,25              | 0,46  | 1,38*    | 0,52  | 1,63    | 0,52  | 1,13***   | 0,35  | 1,13***    | 0,35  | 1,13***    | 0,35  |
| 2  | manipulace                 | 2,25              | 0,46  | 1,5*     | 0,53  | 1,88    | 0,64  | 1,25**    | 0,46  | 1,88       | 0,99  | 1,88       | 0,99  |
| 3  | tonus                      | 0,00              | 0,00  | -0,5*    | 0,53  | -0,25   | 0,46  | (-0,75**) | 0,46  | (-0,88***) | 0,35  | (-0,88***) | 0,35  |
| 9  | vzpřímený postoj (rearing) | 13,38             | 4,78  | 15,13    | 5,25  | 4,88*** | 3,94  | 16,00     | 7,01  | 0,38***    | 0,74  | 0,38***    | 0,74  |
| 10 | chůze                      | 0,00              | 0,00  | 0,88***  | 0,35  | 0,88*** | 0,35  | 1,00***   | 0,00  | 4,00***    | 3,21  | 4,00***    | 3,21  |
| 11 | ataxie                     | 0,00              | 0,00  | 0,88***  | 0,35  | 0,88*** | 0,35  | 1,88***   | 0,35  | 1,88***    | 0,35  | 1,88***    | 0,35  |
| 12 | paréza                     | 0,00              | 0,00  | 0,00     | 0,00  | 0,00    | 0,00  | 0,00      | 0,00  | 0,38*      | 0,52  | 0,38*      | 0,52  |
| 13 | stupeň postižení ch.       | 1,00              | 0,00  | 1,88***  | 0,35  | 2,00*** | 0,53  | 2,75***   | 0,46  | 3,50***    | 0,53  | 3,50***    | 0,53  |
| 14 | pohyblivost                | 1,00              | 0,00  | 1,00     | 0,00  | 1,00    | 0,00  | 1,5*      | 0,53  | 2,50***    | 0,53  | 2,50***    | 0,53  |
| 15 | explorativní aktivita      | 4,13              | 0,35  | 5,13*    | 0,64  | 4,00    | 0,00  | 6,00***   | 0,00  | 4,00       | 2,27  | 4,00       | 2,27  |
| 18 | stereotypie                | 0,00              | 0,00  | 1,00     | 1,85  | 0,00    | 0,00  | 3,50***   | 1,41  | 0,13       | 0,35  | 0,13       | 0,35  |
| 20 | reakce na přiblížení       | 2,00              | 0,00  | 2,00     | 0,00  | 2,00    | 0,00  | 2,00      | 0,00  | 1,63*      | 0,52  | 1,63*      | 0,52  |
| 21 | reakce na dotyk            | 2,00              | 0,00  | 2,00     | 0,00  | 2,00    | 0,00  | 2,00      | 0,00  | 1,63*      | 0,52  | 1,63*      | 0,52  |
| 23 | reakce na bolest           | 2,00              | 0,00  | 1,50**   | 1,07  | 1,75    | 0,46  | 1,13***   | 0,35  | 1,13***    | 0,35  | 1,13***    | 0,35  |
| 24 | velikost zornic            | 0,00              | 0,00  | 0,13     | 0,35  | 0,63*   | 0,52  | 0,63*     | 0,52  | 2,00***    | 0,00  | 2,00***    | 0,00  |
| 25 | reakce na světlo           | 1,00              | 0,00  | 1,00     | 0,00  | 0,81    | 0,26  | 0,81      | 0,26  | 0,25***    | 0,38  | 0,25***    | 0,38  |
| 26 | dopad I                    | 1,00              | 0,00  | 2,25**   | 1,16  | 1,25    | 0,46  | 3,13***   | 0,83  | 1,63       | 1,06  | 1,63       | 1,06  |
| 27 | dopad II                   | 1,00              | 0,00  | 1,75**   | 0,46  | 1,13    | 0,35  | 2,50***   | 0,93  | 1,38       | 0,52  | 1,38       | 0,52  |
| 28 | rozeč při dopadu (mm)      | 87,31             | 17,79 | 87,38    | 15,32 | 91,81   | 22,76 | 76,86     | 10,79 | 108,19**   | 19,14 | 108,19**   | 19,14 |
| 29 | síla hrudních kon. (kg)    | 4,69              | 0,65  | 2,34***  | 0,69  | 2,74*** | 0,60  | 2,26***   | 1,04  | 3,74*      | 0,79  | 3,74*      | 0,79  |
| 30 | síla pánevních kon. (kg)   | 2,50              | 2,46  | 1,02     | 1,54  | 0,43*** | 0,19  | 0,86      | 1,64  | 0,78       | 0,61  | 0,78       | 0,61  |

Vysvětlivky: K2 - dvouminutová expozice ketaminem, K10 - desetiminutová expozice ketaminem, KD2 - dvouminutová expozice ketaminem v kombinaci s medetomidinem, KD10 - desetiminutová expozice ketaminem v kombinaci s medetomidinem; \*p < 0,05, \*\*p < 0,01, \*\*\*p < 0,005

Tabulka 3

**Výsledky FOB (K2, K10, KD2, KD10 – viz tab. 1)**

| č. | Marker                     | 30 minut po podání |      | Kontrola |      | K2      |      | KD2      |      | KD10      |      | KD10      |      |
|----|----------------------------|--------------------|------|----------|------|---------|------|----------|------|-----------|------|-----------|------|
|    |                            | x                  | ±s   | x        | ±s   | x       | ±s   | x        | ±s   | x         | ±s   | x         | ±s   |
| 1  | snadnost vyjímání          | 2,00               | 0,00 | 2,00     | 0,00 | 1,50*   | 0,53 | 1,13***  | 0,35 | 1,13***   | 0,35 | 1,13***   | 0,35 |
| 2  | manipulace                 | 2,00               | 0,00 | 2,00     | 0,00 | 2,13    | 0,35 | 1,50*    | 0,53 | 1,50*     | 0,76 | 1,50*     | 0,76 |
| 3  | tonus                      | 0,00               | 0,00 | 0,00     | 0,00 | -0,25   | 0,46 | (-0,50*) | 0,53 | (-0,75**) | 0,71 | (-0,75**) | 0,71 |
| 9  | vzpřímený postoj (rearing) | 10,75              | 5,85 | 8,50     | 4,41 | 2,38*** | 2,97 | 11,63    | 5,95 | 2,00***   | 3,82 | 2,00***   | 3,82 |
| 10 | chůze                      | 0,00               | 0,00 | 0,00     | 0,00 | 0,38*   | 0,52 | 0,75**   | 0,46 | 1,00***   | 0,00 | 1,00***   | 0,00 |
| 11 | ataxie                     | 0,00               | 0,00 | 0,00     | 0,00 | 0,38    | 0,52 | 0,75**   | 0,46 | 1,38***   | 0,52 | 1,38***   | 0,52 |
| 13 | stupeň postižení ch.       | 1,00               | 0,00 | 1,00     | 0,00 | 1,38    | 0,52 | 1,63*    | 0,52 | 2,63***   | 0,52 | 2,63***   | 0,52 |
| 14 | pohyblivost                | 1,00               | 0,00 | 1,00     | 0,00 | 1,00    | 0,00 | 1,00     | 0,00 | 1,75**    | 0,46 | 1,75**    | 0,46 |
| 15 | explorativní aktivita      | 4,13               | 0,35 | 4,75     | 0,89 | 3,38*   | 0,52 | 5,38*    | 0,92 | 3,63      | 1,06 | 3,63      | 1,06 |
| 18 | stereotypie                | 0,00               | 0,00 | 1,00     | 1,85 | 0,00    | 0,00 | 2,50*    | 2,07 | 0,00      | 0,00 | 0,00      | 0,00 |
| 23 | reakce na bolest           | 2,00               | 0,00 | 1,88     | 0,35 | 1,75    | 0,46 | 1,63     | 0,52 | 1,50*     | 0,53 | 1,50*     | 0,53 |
| 24 | velikost zornic            | 0,00               | 0,00 | 0,00     | 0,00 | 0,38    | 0,52 | 0,13     | 0,35 | 1,25***   | 0,46 | 1,25***   | 0,46 |
| 25 | reakce na světlo           | 1,00               | 0,00 | 1,00     | 0,00 | 0,75    | 0,27 | 1,00     | 0,00 | 0,44***   | 0,32 | 0,44***   | 0,32 |
| 26 | dopad I                    | 1,00               | 0,00 | 1,13     | 0,35 | 1,13    | 0,35 | 1,5*     | 0,53 | 1,88      | 1,46 | 1,88      | 1,46 |
| 27 | dopad II                   | 1,00               | 0,00 | 1,25     | 0,46 | 1,13    | 0,35 | 1,63*    | 0,52 | 2,63*     | 0,74 | 2,63*     | 0,74 |
| 30 | síla pánevních kon. (kg)   | 2,26               | 2,30 | 2,07     | 2,08 | 1,16    | 1,86 | 0,46***  | 0,12 | 0,71      | 0,59 | 0,71      | 0,59 |

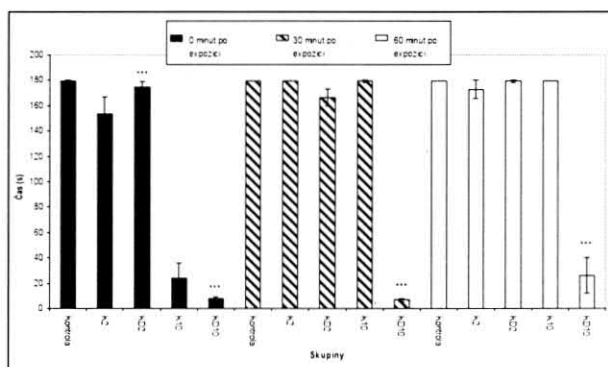
Tabulka 4

Výsledky FOB (K2, K10, KD2, KD10 – viz tab. 1)

| č. | Marker                     | 60 minut po podání |      | Kontrola |      | K2    |       | KD2   |      | KD10    |      | KD10 |    |
|----|----------------------------|--------------------|------|----------|------|-------|-------|-------|------|---------|------|------|----|
|    |                            | x                  | ±s   | x        | ±s   | x     | ±s    | x     | ±s   | x       | ±s   | x    | ±s |
| 1  | snadnost vyjímání          | 2,00               | 0,00 | 2,00     | 0,00 | 1,88  | 0,35  | 1,75  | 0,46 | 1,38*   | 0,52 |      |    |
| 3  | manipulace                 | 0,00               | 0,00 | 0,00     | 0,00 | -0,13 | 0,35  | -0,13 | 0,35 | -0,5*   | 0,53 |      |    |
| 9  | tonus                      | 9,43               | 7,37 | 6,00     | 6,00 | 4,50  | 5,01  | 11,25 | 3,62 | 1,25*** | 1,28 |      |    |
| 10 | vzpřímený postoj (rearing) | 0,00               | 0,00 | 0,00     | 0,00 | 0,38  | 0,52  | 0,13  | 0,35 | 0,75**  | 0,46 |      |    |
| 11 | chůze                      | 0,00               | 0,00 | 0,00     | 0,00 | 0,13  | 0,35  | 0,13  | 0,35 | 1,00*** | 0,00 |      |    |
| 13 | ataxie                     | 1,00               | 0,00 | 1,00     | 0,00 | 1,25  | 0,46  | 1,13  | 0,35 | 2,00*** | 0,53 |      |    |
| 15 | stupeň postižení ch.       | 4,13               | 0,35 | 4,25     | 0,71 | 3,50  | 0,93  | 5,5** | 0,53 | 3,38    | 1,06 |      |    |
| 18 | pohyblivost                | 0,00               | 0,00 | 0,50     | 1,41 | 0,00  | 0,00  | 2,00* | 2,14 | 0,00    | 0,00 |      |    |
| 23 | explorativní aktivita      | 2,25               | 0,46 | 2,13     | 0,35 | 2,00  | 0,00  | 1,88  | 0,99 | 1,50*   | 0,53 |      |    |
| 24 | stereotypie                | 0,00               | 0,00 | 0,00     | 0,00 | 0,38  | 0,52  | 0,00  | 0,00 | 1,00*** | 0,53 |      |    |
| 25 | reakce na bolest           | 1,00               | 0,00 | 1,00     | 0,00 | 0,88  | 0,23  | 1,00  | 0,00 | 0,50**  | 0,38 |      |    |
| 26 | velikost zornic            | 1,00               | 0,00 | 1,00     | 0,00 | 1,00  | 0,00  | 1,25  | 0,46 | 1,5*    | 0,53 |      |    |
| 31 | reakce na světlo           | 8,42               | 2,53 | 5,16     | 2,92 | 7,98  | 14,67 | 4,99* | 3,04 | 6,97    | 1,31 |      |    |

Desetiminutová expozice (K i KD) snížila schopnost pohybu zvířat. Skupina K2 a K10 vykázala zvýšenou spontánní excitaci, která přecházela až ve stereotypní běh. Potkani skupiny KD10 měli snížené vnímání dotyku a přibližujícího se předmětu. Signifikantní snížené vnímání bolesti bylo zaznamenáno u skupin K2, K10 a KD10. U skupin KD2, K10 a KD10 byla patrná mydriáza, u KD10 se zpomalenou reakcí na světlo. Horší koordinace při dopadu ze 30 cm na podložku (r. reflex I = z zádové polohy, r. reflex II = z vertikální polohy) se projevila u skupin K2 a K10, široké rozkročení pánevních končetin po dopadu u skupiny KD10. Exponovaná zvířata měla menší sílu hrudních končetin, u KD2 byla signifikantně snížena i síla končetin pánevních. Výsledky testování po 30 a 60 minutách jsou zachyceny v tabulkách 3 a 4, příznaky ovlivnění se zpravidla zmírňují, u skupin K2 a KD2 po 60 minutách již zcela mizí.

Výkony potkanů na rotující tyči jsou zaznamenány v grafu 1. V grafu jsou vzájemně porovnány rozdíly ve výkonech mezi skupinami v čase 0 = bezprostředně po expozici, po 30 minutách a 60 minutách. Zaznamenán byl čas (v sekundách), po který potkani vydrželi běžet na tyči do prvního pádu (maximum 180 sekund). Výsledky analýzy dosažených časů se shodují s analýzou počtu pádů. V čase 0 se od kontrol statisticky významně liší skupiny K10 a KD10, v čase 30 a 60 skupina KD10. Časová závislost byla prokázána u skupiny K10.

Graf 1: Výkony potkanů na rotující tyči (\*\*\*)  $p > 0,005$ 

## Diskuse

Disociativní anestetikum ketamin je používáno především v dětské anesteziologii a v medicíně katastrof. Jeho velkou předností je stimulace kardiovaskulárního systému a malý vliv na respiraci (9). Proto je jeho použití výhodné zejména u hemoragického šoku. Další velkou výhodou je možnost intramuskulární aplikace s vysokou biologickou dostupností. Kromě klasických způsobů podání je ketamin aplikován také nazálně, transbukálně i rektálně. K dalším indikacím přibýly v současné době navození preemptivní analgezie a v některých případech léčba chronické bolesti.

Jak ukazují naše výsledky, byl nástup účinku inhalačně a nazálně podaného ketaminu velmi rychlý. Již během dvou minut se objevily změny chování – ataxie, výrazně snížil odchyt zvířat z chovné nádoby i manipulace s nimi. Došlo také ke snížení výskytu vzpřímeného postoje ve volném poli (rearing). Byly již patrné první známky analgezie. Na oku byla mydriáza. Tonus kosterního svalstva byl snížen. Zároveň se objevily známky zvýšené neprovokované aktivity. Inhalovaná dávka ketaminu by byla při 100% příjmu aerosolu 4,6 mg/kg. Ve skutečnosti však byla jistě menší (individuální velikost dechového objemu, dočasné zadržení dechu).

S prodloužením doby expozice na 10 minut se většina uvedených farmakologických účinků ještě prohloubila. Také reflex polohy byl výrazně ovlivněn. Zvětšila se svalová relaxace kosterního svalstva. Zmíněné farmakologické účinky přetrvávaly až do 60. minuty od aplikace a potom pozvolna odeznívaly. V průběhu 10 minut by byl při 100% příjmu aerosolu inhalován ketamin v dávce 23 mg/kg. Také na rotující tyči byly patrné výrazné poruchy psychomotorické koordinace (opakované pády z rotující tyče).

Uvedené farmakologické účinky odpovídají účinkům u člověka. Zejména zvýšení aktivity odpovídá psychomimetickým účinkům tohoto anestetika u člověka. Již po krátké expozici se setkáváme s analgezií, která spočívá v ovlivnění noradrenergického

systému CNS a NMDA receptoru (10). Vznik analgezie je tedy naprosto odlišný od analgetického účinku opioidů. Na rozdíl od člověka však u potkanů došlo ke snížení tonu kosterní svaloviny. Příčinu neznáme.

Dávky ketaminu používané k i. m. anestezii laboratorního potkana se uvádějí mezi 75 až 100 mg/kg (6). Při inhalačním způsobu podání dochází tedy k velmi výrazné redukci dávkování. K další 50% redukci dochází při jeho kombinaci s alfa<sub>2</sub> agonistou medetomidinem.

Právě kombinace ketaminu s alfa<sub>2</sub> agonisty je v mnoha ohledech zajímavá. Je velmi často využívána ve veterinární anesteziologii (8). Obě farmaka se ve svých účincích vzájemně doplňují a potencují. Medetomidin redukuje výrazně dávkování farmak používaných v anesteziologii a působí vegetativní stabilizaci v průběhu celkové anestezie. Redukuje výskyt srdeční ischemie. Navozuje výraznou sedaci a analgezii, ve vyšších dávkách má hypnotický účinek. V humánní anesteziologii je používán k sedaci dlouhodobě ventilovaných pacientů, od roku 2000 ve Spojených státech, pravotočivý izomer medetomidinu – dexmedetomidin.

V našich pokusech vedl medetomidin k další redukci dávky ketaminu o 50 %. V dávce 23 µg/kg snížil dávku ketaminu na 2,3 mg/kg (dvouminutová expozice při 100% příjmu aerosolu). Podobně po desetiminutové aplikaci (při 100% příjmu aerosolu) vedl v dávce 115 µg/kg k redukci dávky ketaminu na 11,5 mg/kg. Došlo k výrazné potenciaci účinku této kombinace na chování, reflex polohy, vnímání bolesti i k prohloubení svalové relaxace. Také výskyt excitačních příznaků chování vymizel. Medetomidin podobně jako benzodiazepiny redukuje výskyt psychomimetických účinků po ketaminu (9).

Z dosažených výsledků pokusů na zvířatech vyplývá, že by se ketamin samotný nebo lépe v kombinaci s alfa<sub>2</sub> agonisty mohl uplatnit při nebolestivém navození analgosedace u dětí, v medicíně katastrof a také při vývoji nových farmakologických neletálních zbraní (non-lethal weapons).

#### Poděkování

Autoři děkují paní E. Reslové a E. Vodákové za technickou spolupráci a Mgr. V. Bláhovi za statistické zpracování výsledků.

#### Literatura

1. AFIFI, AA. - AZEN, SP. *Statistical analysis and computer oriented approach*. 2nd ed. New York, Academic Press, 1979.
2. DERSHWITZ, M. - WALSH, JL. - MORISHIGE, RJ., et

- al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Inhaled versus Intravenous Morphine in Healthy Volunteers. *Anesthesiology*, 2000, p. 619-628.
3. DIAZ, JH. Intranasal ketamine preinduction of paediatric outpatients. *Paediatr. Anaesth.*, 1997, p. 273-278.
4. DICH-NIELSEN, J. - HOLE, P. - LANG-JENSEN, T., et al. The effects of intranasally administered nitroglycerin on the blood pressure response to laryngoscopy and intubation in patients undergoing coronary artery by-pass surgery. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 1986, p. 23-27.
5. DRUETT, HA. A mobile form of the Henderson apparatus. *J. Hyg.*, 1969, vol. 67, no. 3, p. 437-448.
6. ERHARDT, W. - HENKE, J. - LENDL, C. *Narkosenotfälle*. Stuttgart, Verlag Enke München, 2002.
7. FRANTÍK, E. - HORNÝCHOVÁ, M. Clustering of neurobehavioural measures of toxicity. *Homeostasis*, 1995, vol. 36, p. 19-25.
8. GÖLTENBOTH, R. - KLÖS, HG. Zur Immobilisation der Zoo- und Wildtiere. *VISZ*, 1990, vol. 32, S. 307-314.
9. HESS, L. Ketaminum. *Remedia*, 1995, roč. 5, s. 127-132.
10. KOCHS, E., et al. Analgesic efficacy of low-dose ketamine: somatosensory-evoked responses in relation to subjective pain ratings. *Anesthesiology*, 1996, vol. 85, p. 304-314.
11. LEVÄNEN, J. - MÄKELÄ, ML. - SCHEININ, H. Dexmedetomidine premedication attenuates ketamine-induced cardiostimulatory effects and postanesthetic delirium. *Anesthesiology*, 1995, vol. 82, p. 1117-1125.
12. LEWIN, L. *Die Gifte in der Weltgeschichte*. Berlin, Springer Verlag, 1920.
13. MALINOVSKY, JM., et al. Ketamine and norketamine plasma concentrations after i.v., nasal and rectal administration in children. *Br. J. Anaesth.*, 1996, vol. 77, p. 203-207.
14. MOSER, VC. - TILSON, H. - MCPHAIL, RC., et al. The IPCS collaborative study on neurobehavioral screening methods: II. Protocol design and testing procedures. *Neurotoxicology*, 1997a, vol. 18, p. 929-938.
15. MOSER, VC. - BECKING, GC. - CUOMO, V., et al. The IPCS collaborative study on neurobehavioral screening methods: III. Results of proficiency studies. *Neurotoxicology*, 1997b, vol. 18, p. 939-946.
16. MOSER, VC. - BECKING, GC. - CUOMO, V., et al. The IPCS collaborative study on neurobehavioral screening methods: V. Results of chemical testing. *Neurotoxicology*, 1997c, vol. 18, p. 969-1056.
17. PORT, JD. - STANLEY, TH. - STEFFEY, EM. Narcotic inhalation anesthesia. *Anesthesiology*, 1982, vol. 57, A344.
18. VERCAUTEREN, M. - BOECKX, E. - HANEGREEFS, G., et al. Intranasal sufentanil for pre-operative sedation. *Anaesthesia*, 1988, p. 270-273.
19. WEKSLER, N. - OVADIA, L. - MUATI, G., et al. Nasal ketamine for paediatric premedication. *Can. J. Anaesth.*, 1993, vol. 40, p. 119-121.

Korespondence: Doc. MUDr. Ladislav Hess, DrSc.

Institut klinické a experimentální medicíny  
Videňská 1958/9  
140 21 Praha 4

Do redakce došlo 13. 11. 2002