

Souhrnná výzkumná zpráva

**Alternativní způsoby aplikace
anestetik za mimořádných situací**

Projektu

VG 20102015014

Příjemce: Ministerstvo vnitra ČR

doc. MUDr. Ladislav Hess, DrSc., doc. MUDr. Jiří Málek, CSc.

25. 11. 2015

Alternativní způsoby aplikace anestetik za mimořádných situací

Projekt VG 20102015014

Příjemce: Ministerstvo vnitra ČR

Souhrn

Cíle projektu: Cílem projektu bylo naplnit Dílčí cíle Programu 1c (ochrana obyvatelstva, bezpečnost měst a obcí v případě živelných pohrom a provozních havárií, zejména zajištění funkčnosti objektů při kritických stavech a zajištění základních funkcí obcí s rozšířenou působností prostřednictvím místní kritické infrastruktury), tématická oblast 2e zdravotní péče - předhospitalizační neodkladná péče, nemocniční péče, ochrana veřejného zdraví, výroba, skladování a distribuce léčiv a zdravotnických prostředků.

Metodika: V experimentu na králících a primátech byl sledován sedativní a imobilizační účinek různých farmak podávaných konjunktiválně, intranazálně a bukálně. Byl měřen nástup účinku, vliv na oběhový a dýchací systém, možnost použít specifických antidota.

Výsledky: V experimentu byly sledovány opioidy, zejména remifentanil, podávaný nazálně, bukálně a konjunktiválně, ketamin, alfa-2 sympatomimetika, jako medetomidin, xylazin, klonidin a dexmedetomidin, benzodiazepiny, jako midazolam a jejich vzájemné kombinace. Některé postupy měly světové prvenství nebo patřily k výjimečným. Z mnoha kombinací byly pro potenciální využití ve složkách integrovaného záchranného systému doporučeny nazálně aplikovaný oxytocin a remifentanil.

Závěr: Byla provedena řada pokusů s netradičním podáním opioidů, sedativ a hypnotik. Pokusy na zvířatech prokázaly, že farmaka při tomto způsobu aplikace nepůsobí dráždivě na sliznicích zvláště při konjunktivální aplikaci. Výsledky z pokusu na zvířatech lze využít pro klinické studie u člověka v podmínkách medicíny katastrof, akutní medicíny a při premedikaci malých dětí. Výsledky již byly dány k dispozici k dalšímu využití u člověka Zdravotnické záchranné službě Středočeského kraje a Ústřední vojenské nemocnici (viz přílohy), další jsou základem nového projektu podaného v rámci Programu bezpečnostního výzkumu ČR v letech 2015-2020 (BV III/1-VS).

Obsah

Souhrn	1
1. Úvod	10
2. Metodika.....	12
2.1 Studie prováděné na zvířatech – králík.....	12
2.2 Studie prováděné na zvířatech – makak.....	13
3. Výsledky s jednotlivými skupinami látek	16
3.1 Alkaloidy z lilkovitých rostlin – atropin a skopolamin.....	16
3.1.1 Skopolamin a jeho kombinace s farmaky nazálně	16
Skopolamin 0,5 mg nazálně u králíka	16
Skopolamin 0,25 mg – midazolam 0,1 mg/kg nazálně u králíka.....	17
Skopolamin 0,5 mg – sufentanil 1 µg/kg – efedrin 0,5 mg/kg nazálně u králíka	17
Skopolamin 0,5 mg – sufentanil 1 µg/kg – midazolam 0,1 mg/kg nazálně u králíka	17
Skopolamin 0,5 mg – midazolam 0,1 mg/kg – efedrin 0,5 mg/kg nazálně u králíka.....	18
Skopolamin 0,5 mg – sufentanil 0,5 mg/kg – ketamin 3 mg/kg nazálně u králíka	18
Souhrnná diskuze k nazálnímu podání skopolaminu a kombinací u králíka	19
3.1.2 Skopolamin a jeho kombinace s farmaky konjunktiválně	19
Skopolamin 0,5 mg + sufentanil 1 µg/kg konjunktiválně u králíka	21
Souhrnná diskuze k podání skopolaminu a kombinací s ním konjunktiválně.....	21
3.1.3 Kombinace skopolamin flumazenil	22
Skopolamin 0,25 mg – flumazenil 0,05 mg nazálně u králíka.....	22
Závěr	22
3.1.4 Kombinace skopolamin – oxytocin.....	22
Skopolamin 0,5 mg – oxytocin 5 m.j., nazálně u králíka	23
Závěr	23
3.2 Benzodiazepiny	23
3.2.1 Benzodiazepiny – nazální podání u králíka.....	24
Diazepam 1 mg/kg nazálně u králíka	24
Midazolam 0,1 mg/kg – hyáza 150 m.j. nazálně u králíka	24
Midazolam 0,2 mg/kg nazálně u králíka	25
Midazolam 0,2 mg/kg – hyáza m.j.	25
Midazolam 1 mg/kg nazálně u králíka	26
Flunitrazepam 0,5 mg/kg nazálně u králíka.....	26
Diskuze.....	26

Flunitrazepam	27
Kombinace haloperidolu s midazolamem a medetomidinem	27
Midazolam 1 mg/kg – haloperidol 1 mg/kg nazálně u makaka	27
Medetomidin 50 µg/kg – midazolam 0,5 mg/kg – haloperidol 0,5 mg/kg nazálně u makaka	28
Diskuze ke kombinaci midazolam – haloperidol	28
Vliv kombinace midazolam – medetomidin na chování a základní kardiorespirační parametry.....	28
Midazolam 1 mg/kg – medetomidin 150 µg/kg nazálně u makaka	29
Diskuze	29
Trojkombová kombinace ketamin – medetomidin – midazolam nazálně u králíka	29
Midazolam 0,1 mg/kg – medetomidin 10 µg/kg – S-(+)-ketamin 2,5 mg/kg	29
Midazolam 0,25 mg/kg – medetomidin 50 µg/kg – ketamin 5 mg/kg nazálně u makaka ..	30
Diskuze	30
Kombinace midazolamu s etomidátem nazálně u králíka viz kapitola 4.5.1	31
3.2.2 Konjunktivální podání benzodiazepinů u králíka	31
Climazolam 1 mg/kg konjunktiválně u králíka	31
Midazolam 0,1 mg/kg konjunktiválně u králíka	31
Midazolam 1 mg/kg konjunktiválně u králíka	31
3.2.3 Medetomidin 15 µg/kg – midazolam 0,1 mg/kg – remifentanil 10 µg/kg konjunktiválně u makaka viz kapitola 4.8.X.....	32
3.2.4 Konjunktivální aplikace haloperidolu a jeho kombinace s midazolamem	32
Midazolam 0,25 mg/kg – haloperidol 0,25 mg/kg (6x) konjunktiválně u králíka.....	32
Diskuze	33
3.2.5 Konjunktivální aplikace specifických antagonistů a jejich vliv na kardiorespirační parametry při antagonizování konjunktiválně aplikovaných agonistů u králíka.....	33
Climazolam 1 mg/kg – sarmazenil 0,25 mg/kg v 10. minutě konjunktiválně u králíka	33
Diskuze ke konjunktiválnímu podání benzodiazepinů a jejich kombinací	34
3.2.6 Vliv specifického antagonisty flumazenilu na chování a základní kardiorespirační parametry.....	34
Flumazenil nazálně u králíka	34
Flumazenil 0,1 mg nazálně	34
Diskuze	35
3.3 Ketamin.....	35
3.3.1 Ketamin a jeho kombinace nazálně u králíka.....	35

Pravotočivý izomer ketaminu 2,5 mg/kg nazálně u králíka	35
Pravotočivý izomer ketaminu 2,5 mg/kg – hyáza 150 m.j.....	36
S-(+)-ketamin 5 mg/kg – midazolam 0,25 mg/kg nazálně u králíka	36
Ketamin 5 mg/kg – medetomidin 25 µg/kg nazálně u králíka.....	37
Trojkombinace medetomidin – midazolam – ketamin (pravotočivý izomer ketaminu) nazálně u makaka viz kapitola 3.2.2.1	37
S-(+)-ketamin 2,5 mg/kg – dexmedetomidin 25 µg/kg – midazolam 0,25 mg/kg nazálně u králíka	37
Souhrnná diskuze k nazálnímu podání ketaminu	38
3.3.2 Kombinace ketamin – remifentanil s midazolamem nebo medetomidinem nazálně u makaka	38
Ketamin 2,5 mg/kg – midazolam 0,25 mg/kg – remifentanil 10 µg/kg nazálně u makaka .	39
Ketamin 2,5 mg/kg – medetomidin 25 µg/kg – remifentanil 10 µg/kg nazálně u makaka .	39
Diskuze k nazálnímu podání ketaminu v trojkombinaci nazálně u makaka	40
3.3.3 Trojkombinace ketamin – medetomidin – midazolam bukálně u makaka	40
Ketamin 10 mg/kg – medetomidin 150 µg/kg – midazolam 2 mg/kg bukálně u makaka...	40
Diskuze	40
3.3.4 S-(+)-ketamin a jeho kombinace s midazolamem při konjunktiválním podání u králíka	41
S-(+)-ketamin 2,5 mg/kg konjunktiválně u králíka	41
S-(+)-ketamin 2,5 mg/kg – midazolam 0,25 mg/kg konjunktiválně u králíka.....	41
Souhrnná diskuze ke konjunktiválnímu podání ketaminu u králíka	42
3.3.5 Trojkombinace S-(+)-ketamin – midazolam – medetomidin u makaka konjunktiválně	42
S-(+)-ketamin 0,5 mg/kg – midazolam 0,1 mg/kg – medetomidin 25 µg/kg konjunktiválně u makaka	42
Diskuze	43
3.4 Tiletamin.....	43
3.4.1 Tiletamin v kombinaci s farmaky konjunktiválně u králíka	43
Tiletamin 1 mg/kg – detomidin 100 µg/kg konjunktiválně u králíka	43
Tiletamin 1 mg/kg – clmazolam 0,25 mg/kg – remifentanil 5 µg/kg konjunktiválně u králíka	44
Tiletamin 1 mg/kg – azaperon 0,25 mg/kg – clmazolam 0,25 mg/kg konjunktiválně u králíka	44
Tiletamin 1 mg/kg – medetomidin 25 µg/kg – remifentanil 5 µg/kg konjunktiválně u králíka	45

Souhrnná diskuze k tiletaminu	45
3.5 Alfa-2-sympatomimetika a atipamezol	46
3.5.1 Nazální aplikace medetomidinu u králíka	46
Medetomidin 150 µg/kg nazálně u králíka	47
Dexmedetomidin 100 µg/kg – atipamezol 0,5 mg/kg v 10. minutě	47
Diskuze	47
3.5.2 Medetomidin a jeho kombinace s farmaky nazálně u makaka	48
Kombinace ketamin i.m. – medetomidin nazálně nazálně u makaka	48
Ketamin 10 mg/kg i.m. – medetomidin 50 µg/kg nazálně v 10. minutě u makaka	48
Diskuze	48
3.5.3 Vliv medetomidinu bukálně na kardiorespirační parametry u makaka imobilizovaného ketaminem	49
Ketamin 10 mg/kg i.m. a v 10. minutě medetomidin 50 µg/kg bukálně u makaka	49
Medetomidin 50 µg/kg i. m. – atipamezol 500 µg/kg konjunktiválně u králíka	49
3.5.4 Trojkombinace medetomidin – midazolam – ketamin konjunktiválně u králíka	50
Medetomidin 100 µg/kg – midazolam 0,25 mg/kg – ketamin 5 mg/kg konjunktiválně u králíka	50
3.5.5 Vliv konjunktiválně aplikovaného medetomidinu na chování a základní kardiorespirační parametry makaka imobilizovaného ketaminem i.m.	51
Ketamin 6 mg/kg i.m. – v 10. minutě medetomidin konjunktiválně 50 µg/kg – makak	51
Diskuze	52
Závěr	52
3.6 Etomidát	52
3.6.1 Etomidát nazálně u králíka	52
Etomidát 0,025 mg/kg nazálně u králíka	53
Etomidát 0,05 mg/kg nazálně u králíka	53
Etomidát 0,1 mg/kg nazálně u králíka	53
Etomidát 0,1 mg/kg – hyáza 150 m.j. nazálně u králíka	54
Etomidát 0,5 mg/kg nazálně u králíka	54
Souhrnná diskuze k nazálnímu podání etomidátu	55
3.6.2 Etomidát s midazolamem nazálně u králíka	55
Etomidát 0,025 mg/kg – midazolam 0,05 mg/kg nazálně u králíka	55
Etomidát 0,15 mg/kg – midazolam 0,15 mg/kg nazálně u králíka	56
Závěr	56
3.6.3 Etomidát s remifentanilem nazálně u králíka	56

Etomidát 0,025 mg/kg – remifentanil 5 µg/kg	56
3.6.4 Kombinace etomidátu s midazolamem a remifentanilem nazálně u makaka	57
Etomidát 0,4 mg/kg – midazolam 0,25 mg/kg – remifentanil 10 µg/kg nazálně u makaka	57
Diskuze	57
3.7 Opioidy a jejich specifické antagonisty	58
3.7.1 Nazální podání u králíka	58
Morfin 1 mg/kg nazálně u králíka	58
Morfin 0,5 mg/kg – remifentanil 10 µg/kg nazálně u králíka	58
Fentanyl 50 µg/kg nazálně u králíka	59
Alfentanil 50 µg/kg nazálně u králíka	59
Remifentanil 25 µg/kg nazálně u králíka	59
Remifentanil 35 µg/kg nazálně u králíka	60
Sufentanil 3 µg/kg nazálně u králíka	60
Sufentanil 3 µg/kg – hyaluronidáza 150 m.j. nazálně u králíka	61
Sufentanil 1 µg/kg – remifentanil 10 µg/kg nazálně u králíka	61
Sufentanil 5 µg/kg – naltrexon 1 mg/kg v 10. minutě nazálně u králíka	62
Sufentanil 0,5 µg/kg – ketamin 5 mg/kg nazálně u králíka	62
Sufentanil 1 µg/kg – ketamin 1 mg/kg – midazolam 0,05 mg/kg nazálně u králíka	63
Souhrnná diskuze k nazálnímu podání	63
3.7.2 Úplně antagonistizovatelné imobilizace nazální aplikací	65
Remifentanil 15 µg/kg – midazolam 0,25 mg/kg nazálně u králíka	66
Remifentanil 15 µg/kg – medetomidin 100 µg/kg nazálně u králíka	66
Remifentanil 10 µg/kg – medetomidin 25 µg/kg a midazolam 0,1 µg/kg nazálně u králíka	66
Vliv naltrexonu nazálně na chování a základní kardiorespirační parametry při imobilizaci kombinací S-(+)-ketamin – medetomidin – alfentanil nazálně u makaka	67
S-(+)-ketamin 2,5 mg/kg – medetomidin 50 µg/kg – alfentanil 5 µg/kg – hyaluronidáza 150 m.j. i.m. – v 10. minutě naltrexon 5 mg nazálně	67
Diskuze	68
3.7.3 Bukální podání u makaka	68
S-(+)-ketamin 2,5 mg/kg – medetomidin 50 µg/kg – alfentanil 5 µg/kg – hyaluronidáza 150 m.j. i.m. – v 10. minutě naltrexon 10 mg bukálně u makaka	69
3.7.4 Konjunktivální podání u králíka	70
Sufentanil 5 µg/kg konjunktiválně u králíka	70
Diskuze	71

3.7.5 Konjunktivální aplikace ultrakrátce působících opioidů alfentanilu a remifentanilu a jejich kombinace s midazolamem u králíka	72
Alfentanil 50 µg/kg konjunktiválně u králíka	72
Remifentanil 50 µg/kg konjunktiválně u králíka	72
Remifentanil 25 µg/kg konjunktiválně u králíka	72
Remifentanil 25 µg/kg – clmazolam 0,5 mg/kg konjunktiválně u králíka	73
Remifentanil 25 µg/kg – midazolam 0,25 mg/kg konjunktiválně u králíka.....	73
Alfentanil 25 µg/kg – midazolam 0,25 mg/kg konjunktiválně u králíka	74
Diskuze	74
3.7.6 Metadon konjunktiválně u králíka	75
Metadon 2 mg/kg konjunktiválně u králíka.....	75
3.7.7 Buprenorfin a jeho kombinace	75
Buprenorfin 0,05 mg/kg konjunktiválně u králíka.....	76
Buprenorfin 25 µg/kg – remifentanil 5 µg/kg konjunktiválně u králíka	76
Souhrnná diskuze ke konjunktivální aplikaci buprenorfinu	77
3.7.8 Etorfin konjunktiválně	77
Etorfin 2 µg/kg konjunktiválně u králíka	77
3.7.9 Úplně antagonistická imobilizace s použitím opioidů konjunktiválně.....	78
Remifentanil 25 µg/kg – clmazolam 0,5 mg/kg konjunktiválně u králíka	78
Midazolam 0,25 mg/kg – medetomidin 100 µg/kg – butorfanol 0,25 mg/kg konjunktiválně u králíka	79
Midazolam 0,25 mg/kg – medetomidin 100 µg/kg – alfentanil 25 µg/kg konjunktiválně u králíka	79
Midazolam 0,25 mg/kg – medetomidin 100 µg/kg – remifentanil 10 µg/kg konjunktiválně u králíka	79
Detomidin 150 µg/kg – midazolam 0,25 mg/kg – sufentanil 2 µg/kg konjunktiválně u králíka	80
Diskuze	80
Závěr	81
3.7.10 Konjunktivální aplikace specifických antagonistů a jejich vliv na kardiorespirační parametry při antagonistizování konjunktiválně aplikovaných agonistů u králíka.....	81
Sufentanil 5 µg/kg – naltrexon 200 µg/kg v 10. minutě konjunktiválně u králíka.....	81
3.7.11 Úplně antagonistická imobilizace s použitím opioidů konjunktiválně.....	82
Medetomidin 15 µg/kg – midazolam 0,1 mg/kg – remifentanil 10 µg/kg konjunktiválně u makaka	82

3.7.12 Vliv naltrexonu konjunktiválně na imobilizaci makaka kombinací S-(+)-ketamin – medetomidin – alfentanil – hyaluronidáza.....	82
S-(+)-ketamin 2,5 mg/kg – medetomidin 50 µg/kg – alfentanil 5 µg/kg – hyaluronidáza 150 m.j. v 10. minutě naltrexon 5 mg konjunktiválně u makaka.....	83
Diskuze.....	83
3.8 Oxytocin.....	85
3.8.1 Experimentální část - králík.....	85
Oxytocin 5 m.j. j nazálně u králíka.....	85
Oxytocin 8 m.j. konjunktiválně u králíka.....	85
3.8.2 Experimentální část - makak.....	86
Oxytocin 5 m.j. nazálně u makaka.....	86
Oxytocin 5 m.j. – midazolam 0,25 mg/kg i.m. u makaka.....	86
Diskuze.....	87
3.9 Vasopresin.....	87
3.9.1 Experimentální část - králík.....	87
Vasopresin nazálně u králíka.....	87
3.9.2 Experimentální část vasopresin nazálně u makaka.....	88
Vasopresin 20 m.j. nazálně u makaka.....	88
Diskuze.....	89
3.9.3 Kombinace oxytocin – vasopresin na chování a základní kardiopirační parametry.....	89
Oxytocin 2,5 m.j. – vasopresin 10 m.j. nazálně u králíka.....	89
Diskuze.....	90
4. Stručný přehled nejdůležitějších experimentálních výsledků.....	91
5. Závěr.....	94

1. Úvod

Netradiční způsoby aplikace farmak představují neinvazivní a nebolestivé formy podání, které se mohou uplatnit v nejrůznějších situacích, zejména v medicíně katastrof a urgentní medicíně, ale i v bezpečnostní problematice k navození sedace a imobilizace agresivních jedinců či zklidnění paniky.

Mimořádné situace kladou i mimořádné nároky na výběr vhodných analgetik a anestetik nebo jejich kombinaci, jejichž účinek je snadno říditelný, působí i při netradičním způsobu podávání (nazální, transbukální, konjunktivální), mají velkou terapeutickou šíři, minimálně ovlivňují základní životní funkce a umožňují provedení drobných chirurgických výkonů i bez zajištění dýchacích cest intubací. Těmto požadavkům se nejvíce přibližuje disociativní anestetikum ketamin a benzodiazepin midazolam. Alfa-2-sympatomimetika výrazně potencují účinek obou skupin těchto farmak, působí výraznou vegetativní stabilitu, jejich účinek na dýchání je klinicky nevýznamný a redukuje psychomimetické účinky ketaminu. Protože intravenózní přístup je ve výše zmíněných situacích často obtížný a intramuskulární vstřebávání látek nespolehlivé, lze využít tzv. netradiční způsoby podání. Jedním z nejstarších způsobů je nazální podání. Od nepaměti je známá nazální aplikace kokainu, morfinu a dalších drog. V současné době se podávají nazálně opioidy, benzodiazepiny nebo ketamin. Nástup účinku je rychlý, protože nosní sliznice má velkou plochu a je dobře prokrvena. Ze sliznice konch se mohou farmaka vstřebávat dobře i při šoku. Transbukální aplikace je rovněž velmi stará (žvýkání tabáku a dalších psychotropních rostlin). Více než 100 let je známo sublinguální podání nitroglycerinu. V současné době je transbukálně používán fentanyl v léčbě bolesti a v klinických zkouškách je transbukální podání etomidátu. Protože především konjunktivální aplikace farmak je takřka neznámá, věnovali jsme se tomuto způsobu aplikace poněkud obšírněji s cílem vybrat několik farmak vhodných pro tento způsob podání. Dalším netradičním způsobem podání je inhalační aplikace, např. opioidů, která je známá z osvobození rukojmích v divadle Dubrovka v roce 2002. Z dostupných pramenů se objevují ojedinělé zprávy o inhalační aplikaci morfinu, fentanylu i dalších opioidů samotných nebo v kombinaci s lipozomy. Inhalační aplikace opioidů, např. ultrapotentního carfentanylu, byla testována při anestezii zvířat v ZOO v San Diegu.

Netradiční způsoby aplikace farmak by se mohly uplatnit i při ovlivnění chování lidí při hromadných neštěstích. Z USA jsou ojedinělé zprávy o inhalačním a aerosolovém podání benzodiazepinů působící široké spektrum změn chování od anxiolýzy, sedace, ztráty agresivity až po imobilizaci. Vhodnými farmaky lze navodit úplně antagonistickou analgosedaci, kterou lze kdykoliv antagonistizovat.

U většiny pokusů a studií není uvedena statistická významnost jednotlivých výsledků, místo toho je klinický význam uveden v souhrnné diskuzi k dané skupině farmak a způsobu podání. Tento postup jsme zvolili proto, že by rozsah zprávy neúměrně narostl a také proto, že ne

vždy statistická významnost vypovídá o významnosti klinické. Z toho důvodu považujeme verbální zhodnocení v diskuzi za výhodnější. Má vyšší vypovídající hodnotu.

Většina popsaných netradičních způsobů aplikace je mimo schválenou indikaci použitých farmak, a nelze být zatím brána jako doporučení pro rutinní klinickou praxi. Je třeba zdůraznit, že všechny experimentální studie prováděné autory byly prováděny se souhlasem příslušných etických komisí.

2. Metodika

2.1 Studie prováděné na zvířatech – králík

Ke studii jsme použili králíky druhu činčily šedé nebo novozélandské bílé králíky hmotnosti 2,5–4,5 kg obojího pohlaví. Králíci byli drženi v individuálních klecích v místnosti s teplotou 20–22 °C a vlhkosti 40–65 %. Dostávali standardní dietu a měli volný přístup k vodě. Experimenty na králících byly povoleny Etickou komisí pro pokusy na zvířatech při MZ ČR a Etickou komisí v IKEM.

Po 15. minutě klidu k adaptaci na laboratorní prostředí jsme u každého králíka změřili základní kardiopulsační parametry – stupeň saturace hemoglobinu kyslíkem a tepovou frekvenci. Sonda pulzního oximetru byla umístěna v zátylku zvířete, kde byla malá plocha srsti vyholena. Krevní tlak jsme měřili oscilometricky neinvazivně manžetou na přední končetině zvířete přístrojem Memoprint (Medvet, Německo).

Výchozí vyšetření bylo provedeno před podáním farmak a dále v 1 minutových intervalech až do 20. minuty. Hodnotili jsme změny chování. Zaznamenali jsme první známky sedace, které se projeví snížením pohybu *vibrissae*, snížením tonu svalstva a změněným držetím těla. Postupně byla redukována odezva na poklep stropu dutiny nosní. Jako kritérium imobilizace jsme zvolili ztrátu reflexu polohy. Tu jsme testovali pokusy o obrácení zvířete do polohy na zádech v 1 minutových intervalech.



Farmaka jsme aplikovali po fixaci zvířete kovovou sondou s kulovitým zakončením, aby nedošlo k poranění oka. Známky iritace jsme hodnotili modifikovaným testem dle normy ČSN

EN ISO 10993-10 (855220): Biologické hodnocení zdravotnických prostředků. Část 10: Zkoušky dráždivosti a senzibilizace kůže.

V každé pokusné skupině jsme statisticky hodnotili rychlost nástupu ztráty reflexu polohy a změny kardiorepiračních parametrů po podání. Před konjunktivální aplikací sufentanilu jsme si ověřili jeho vliv na chování a základní kardiorepirační parametry pomocí standardní intramuskulární aplikace.

K statistickému zhodnocení jsme použili ANOVA-test.

2.2 Studie prováděné na zvířatech – makak

Testování účinku jednotlivých farmak a jejich kombinace jsme prováděli na makacích rhesus (*Macaca mulatta*) obojího pohlaví, stáří 2–5 let, hmotnosti 3–5,5 kg chovaných v Biotestu, s.r.o. v Konárovicích u Kolína. Kolonie asi 250 makaků je zde chována ve velkých klecích s venkovními výhledy. Po povolení etickou komisí jsme testovali farmakon nebo kombinaci farmak vždy na 10 zvířatech v 21 denních intervalech. To nám umožnilo vzájemné srovnání účinku farmak u téhož jedince.

Poslední příjem potravy byl večer před pokusným dnem, voda byla k dispozici ad libitum až do začátku experimentu. Před začátkem experimentu jsme zkontrolovali funkčnost používaných přístrojů (pulzní oximetr, přístroj na měření krevního tlaku) a pokusná zvířata zvážili. Před imobilizací jsme podle způsobu chování zjistili, zda je klidné, neklidné nebo velmi neklidné, a zaznamenali jsme hodnotní pořadí zvířete ve skupině. Zaznamenali jsme věk a pohlaví. Následně jsme vypočítali dávkování farmaka nebo jeho kombinace pro určité zvíře a připravili injekční stříkačku s roztokem anestetika.

Po odchycení do podběráku a manuální fixaci jsme jim aplikovali farmaka buď přímo do nosu nebo do ucha. K netradičnímu způsobu aplikace jsme používali kovovou sondu s tupým zakončením. Ihned po aplikaci jsme zapojili stopky, abychom mohli celý průběh pokusu časově protokolovat. Zvíře jsme vypustili do malé klece, abychom mohli sledovat změny chování. Zaznamenali jsme první známky sedace, které se projeví poklesem očních víček a poklesem hlavy, určili jsme čas prvních známek ztráty koordinace pohybu – ataxie.

Zaznamenali jsme imobilizační čas (čas od aplikace k ztrátě reflexu polohy) a čas ztráty úchopového reflexu, který často přetrvává při imobilizaci. Dále jsme zaznamenali případné změny svalového tonu, výskyt nechtěných pohybů, velikost zornice, výraz očí. Sledovali jsme výskyt nežádoucích účinků dechové deprese, změny srdečního rytmu, zvracení, výskyt svědění.

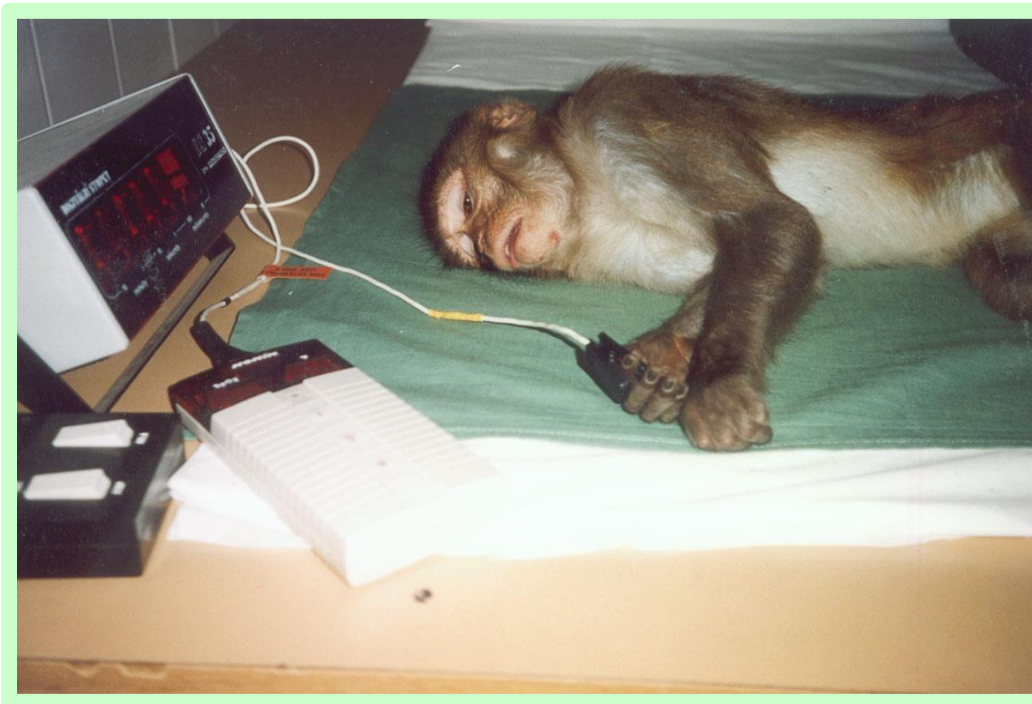
Jakmile jsme zvíře vyjmuli z klece, připojili jsme měřicí přístroje a začali monitorovat tepovou frekvenci a stupeň saturace hemoglobinu kyslíkem, pulzním oximetrem a měřit nekrvavým

oscilometrickým způsobem krevní tlak v 5 minutových intervalech. Čidlo pulzního oximetru bylo umístěno na prstech nebo na horním rtu bukalní sliznice pokusných zvířat.

Pozorovali jsme také barvu sliznic. Stlačením nepigmentované sliznice v dutině ústní jsme určovali tzv. kapilární plnicí čas a sledovali jsme, zda se prokrvení sliznice po uvolnění prstu obnoví do 2 sekund. Tělesnou teplotu zvířete během imobilizace jsme odečítali z čipu zavedeného v temenní krajině zvířete.

Jednotlivá zvířata jsme nechali spontánně zotavit a zaznamenali první známky probouzení (např. mrkání očními víčky), zaujmutí prsní polohy, posazení a úplné obnovení kognitivních schopností (zvíře při vědomí, které reaguje na přiblížení ke kleci agresivním chováním).

Při analýze výsledků jsme použili statistické metody. K deskriptivní analýze popsaných výsledků jsme použili aritmetického průměru všech měřených veličin a k tomu standardní odchylku, která je důležitým ukazatelem pro šíři rozptylu hodnot kolem aritmetického průměru. Hodnoty jsme uvedli do tabulek a některé z nich znázornili graficky. Ke zjištění statistických rozdílů mezi jednotlivými hodnotami v určité skupině zvířat a mezi skupinami jsme použili ANOVA test.



Obr. č. 2: Mezi nejčastější způsoby monitorace saturace hemoglobinu kyslíkem patří umístění sondy na prstech zvířete.



Obr. č. 3: Sonda pulzního oximetru umístěná na tvářové sliznici primáta

3. Výsledky s jednotlivými skupinami látek

3.1 Alkaloidy z lilkovitých rostlin – atropin a skopolamin

Oba tropanové alkaloidy se nacházejí především v lilkovitých rostlinách. Mezi lilkovité rostliny patří kromě brambor, rajčete, papriky také tabák a celá řada druhů rostlin s omamnými látkami. Alkaloidy lilkovitých rostlin hrály důležitou úlohu v čarodějnických mastech ve středověku. Jsou dosud velmi často používány jako omamné drogy v různých částech světa (Afrika, Amerika, Indie). Nejdůležitějšími zástupci rostlin s alkaloidy skopolaminem a atropinem jsou rulík zlomocný (*Atropa belladonna*), durman (*Datura stramonium*), blín černý (*Hyoscyamus niger*), mandragora (*Mandragora officinalis*).

3.1.1 Skopolamin a jeho kombinace s farmaky nazálně

Skopolamin, alkaloid lilkovitých rostlin, byl aplikován k premedikaci nejčastěji intramuskulárně nebo subkutánně, řidčeji intravenózně. Působil výraznou sedací s amnézií. Již v 50. letech 20. století ho aplikoval primář Bořík z Karlových Varů také nazálně, zejména k premedikaci dětí před tonsilektomií. Zajímalo nás proto, jak ovlivní skopolamin nazálně chování a základní kardiopulsační parametry u králíka.

Skopolamin 0,5 mg nazálně u králíka

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo v 6 případech z 10 za $327,5 \pm 215,4$ sekund. Ztráta reflexu polohy trvala ve všech případech méně než 20 minut v rozmezí od 11. do 19. minut.
- Tepová frekvence: Klesla z výchozích $254,5 \pm 28,4$ tepů/min na $243,1 \pm 36,7$ tepů/min v 1. minutě, aby v dalších minutách se opět výrazně zvýšila na $254,7 \pm 22,7$ tepů/min v 5. minutě a $260,3 \pm 32,7$ tepů/min v 10. minutě. V dalších minutách se držela přibližně na stejné úrovni, takže byla $262,0 \pm 31,8$ tepů/min v 15. minutě a $265,7 \pm 32,6$ tepů/min ve 20. minutě.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Z výchozích $98,9 \pm 0,7$ % klesla na $98,5 \pm 0,9$ % v 5. minutě, a v dalších minutách se držela přibližně na stejné úrovni, takže byla v 10. minutě $98,2 \pm 0,9$ %, v 15. minutě $98,6 \pm 0,7$ % a $98,3 \pm 0,8$ % ve 20. minutě.
- Systolický krevní tlak: Klesl z výchozích $110,0 \pm 9,3$ torrů na $105,4 \pm 14,6$ torrů v 10. minutě a na $101,5 \pm 7,9$ torrů v 15. minutě, aby v dalších minutách stoupl na $105,9 \pm 9,2$ torrů ve 20. minutě. Diastolický a střední arteriální tlak se chovaly podobně.

Skopolamin 0,25 mg – midazolam 0,1 mg/kg nazálně u králíka

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo v 9 případech z 10 za $102,2 \pm 32,0$ sekund. Ztráta reflexu polohy trvala v 9 případech více než 20 minut.
- Tepová frekvence: Se z výchozích $245,9 \pm 20,9$ tepů/min prakticky neměnila, takže byla v 5. minutě $247,2 \pm 19,4$ tepů/min, v 10. minutě $231,7 \pm 31,4$ tepů/min, v 15. minutě $256,4 \pm 34,7$ a ve 20. minutě $261,2 \pm 38,0$ tepů/min.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Z výchozích $99,1 \pm 0,7$ % klesla na $97,8 \pm 2,0$ % v 5. minutě, a v dalších minutách se držela přibližně na stejné úrovni, takže byla v 10. minutě $98,0 \pm 1,3$ %, v 15. minutě $98,4 \pm 0,9$ % a $98,3 \pm 0,9$ % ve 20. minutě.
- Systolický krevní tlak: Klesl z výchozích $106,0 \pm 14,3$ torrů na $102,6 \pm 10,1$ torrů ve 3. minutě, aby v dalších minutách stoupl k výchozím hodnotám, takže byl v 10. minutě $107,4 \pm 8,4$ torrů a ve 20. minutě $105,0 \pm 11,7$ torrů. Diastolický a střední arteriální tlak se chovaly podobně.

Skopolamin 0,5 mg – sufentanil 1 µg/kg – efedrin 0,5 mg/kg nazálně u králíka

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo v průměru za $208,0 \pm 94,7$ sekund. Ztráta reflexu polohy trvala v 7 případech více než 20 minut, v ostatních do 18. až 19. minuty.
- Tepová frekvence: Klesla z výchozích $255,1 \pm 23,7$ tepů/min na $229,0 \pm 28,9$ tepů/min v 1. minutě, na této úrovni se držela v průběhu celého pokusu, takže byla v 5. minutě $233,8 \pm 41,0$ tepů/min, v 10. minutě $233,5 \pm 36,5$ tepů/min, v 15. minutě $229,0 \pm 32,4$ tepů/min a ve 20. minutě $224,8 \pm 27,8$ tepů/min.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Z výchozích $99,0 \pm 0,8$ % klesla na $96,9 \pm 2,3$ % v 5. minutě, a v dalších minutách pozvolna stoupala, takže byla v 10. minutě $97,4 \pm 1,1$ %, v 15. minutě $97,6 \pm 1,1$ % a $98,0 \pm 1,2$ % ve 20. minutě.
- Systolický krevní tlak: Klesl z výchozích $114,3 \pm 12,5$ torrů na $110,8 \pm 9,7$ torrů v 10. minutě a na $105,3 \pm 9,0$ torrů v 15. minutě, aby v dalších minutách stoupl, takže byl ve 20. minutě $114,8 \pm 13,7$ torrů. Diastolický a střední arteriální tlak se chovaly podobně.

Skopolamin 0,5 mg – sufentanil 1 µg/kg – midazolam 0,1 mg/kg nazálně u králíka

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo v průměru za $133,5 \pm 41,8$ sekund. Ztráta reflexu polohy trvala ve všech případech více než 20 minut.
- Tepová frekvence: Klesla z výchozích $252,6 \pm 24,4$ tepů/min na $230,0 \pm 28,4$ tepů/min v 1. minutě, aby dále stoupala, takže byla v 5. minutě $241,7 \pm 29,8$ tepů/min, aby v dalších minutách pozvolna klesala, takže byla v 10. minutě $231,5 \pm 29,2$ tepů/min, v 15. minutě $225,1 \pm 32,5$ tepů/min a ve 20. minutě $221,8 \pm 29,8$ tepů/min.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Z výchozích $98,7 \pm 1,0$ % klesla na $98,2 \pm 0,6$ % v 5. minutě, aby v dalších minutách klesala, takže byla v 10. minutě $97,6 \pm 1,3$ %, v 15. minutě

97,3 ± 1,5 % a v dalších minutách opět mírně stoupla, takže byla 98,2 ± 0,6 % ve 20. minutě.

- Systolický krevní tlak: Klesl z výchozích 125,7 ± 11,7 torrů na 109,1 ± 7,6 torrů v 10. minutě a dále klesal, takže byl 105,6 ± 10,6 torrů ve 20. minutě a 103,6 ± 12,2 torrů ve 20. minutě. Diastolický a střední arteriální tlak se chovaly podobně.

Skopolamin 0,5 mg – midazolam 0,1 mg/kg – efedrin 0,5 mg/kg nazálně u králíka

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo v průměru za 168,5 ± 92,6 sekund. Ztráta reflexu polohy trvala ve všech případech více než 20 minut.
- Tepová frekvence: Klesla z výchozích 250,0 ± 26,6 tepů/min na 227,2 ± 34,7 tepů/min v 1. minutě, aby dále stoupala k výchozím hodnotám, takže byla v 5. minutě 253,6 ± 35,6 tepů/min, v 10. minutě 259,5 ± 29,6 tepů/min, v dalších minutách se držela přibližně na stejné úrovni, takže byla v 15. minutě 260,6 ± 21,2 tepů/min a ve 20. minutě 266,1 ± 28,0 tepů/min.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Z výchozích 98,9 ± 0,9 % klesla na 97,0 ± 0,9 % ve 3. minutě, aby v dalších minutách stoupla, takže byla v 5. minutě 98,5 ± 1,2 %, v 10. minutě 98,2 ± 1,1 %, v 15. minutě 98,8 ± 1,0 % a 98,7 ± 0,9 % ve 20. minutě.
- Systolický krevní tlak: Klesl z výchozích 109,7 ± 15,2 torrů na 104,4 ± 12,4 torrů v 10. minutě, aby se v dalších minutách vrátil k výchozím hodnotám, takže byl 114,3 ± 11,1 torrů v 15. minutě a 108,2 ± 12,7 torrů ve 20. minutě. Diastolický a střední arteriální tlak se chovaly podobně.

Skopolamin 0,5 mg – sufentanil 0,5 mg/kg – ketamin 3 mg/kg nazálně u králíka

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo v průměru za 198,5 ± 142,8 sekund. Ztráta reflexu polohy trvala v 7 případech více než 20 minut, v ostatních případech od 11. do 19. minuty.
- Tepová frekvence: Klesla velmi výrazně z výchozích 255,4 ± 20,0 tepů/min na 199,3 ± 36,5 tepů/min v 1. minutě, a v dalších minutách velmi pozvolna stoupala, takže byla v 5. minutě 211,6 ± 27,9 tepů/min, v 10. minutě 207,3 ± 23,1 tepů/min. V dalších minutách opět mírně stoupla, takže byla v 15. minutě 223,1 ± 25,5 tepů/min a ve 20. minutě 229,0 ± 23,3 tepů/min.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Velmi prudce klesla z výchozích 98,7 ± 1,2 % na 95,4 ± 2,8 % v 1. minutě, aby v dalších minutách se držela přibližně na stejné úrovni, takže byla v 5. minutě 94,9 ± 4,5 %, v 10. minutě 94,9 ± 4,3 %. V dalších minutách opět výrazněji stoupla, takže byla v 15. minutě 96,7 ± 3,1 % a 96,6 ± 2,6 % ve 20. minutě.
- Systolický krevní tlak: Stoupl z výchozích 109,7 ± 5,5 torrů na 117,4 ± 9,8 torrů v 5. minutě, aby se v dalších minutách držel přibližně na stejné úrovni, takže byl v 15. min 117,6 ± 10,4 torrů a ve 20. minutě opět mírně poklesl na 108,0 ± 10,0 torrů. Diastolický a střední arteriální tlak se chovaly podobně.

Souhrnná diskuze k nazálnímu podání skopolaminu a kombinací u králíka

Při podání samotného skopolaminu došlo ke ztrátě reflexu polohy v 6 případech z 10 za $6,5 \pm 3,5$ minut. Pozorujeme tedy velký rozptyl hodnot. Ztráta reflexu polohy trvala ve všech případech méně než 20 minut a byla v rozmezí od 11 do 19 minut. Tepová frekvence nejprve mírně klesla, aby se v 10. minutě mírně zvýšila nad výchozí hodnoty a v dalších minutách se držela přibližně na stejné úrovni. Saturace hemoglobinu kyslíkem se prakticky nezměnila. Systolický krevní tlak nepatrně klesl. Ke ztrátě reflexu polohy došlo tedy v 60 % případů a to při poloviční dávce ve srovnání s intramuskulární aplikací. I tak jsou výsledky lepší, než při intramuskulární aplikaci. Tepová frekvence stoupla po aplikaci pouze zcela nevýrazně a ve srovnání s intramuskulární aplikací je tento vzestup opět menší. Výsledky jsou srovnatelné s konjunktivální aplikací skopolaminu.

U kombinace skopolamin – sufentanil – efedrin došlo ke ztrátě reflexu polohy za $3,5 \pm 1,5$ minut a trvala více jak 20 minut v 7 případech, v ostatních do 18–19 min. Tepová frekvence se snížila o 20 tepů/min. Saturace hemoglobinu kyslíkem zpočátku výrazně poklesla z 99 % na 96 %, ale od 9. minuty byla vždy nad 97 %. Systolický krevní tlak se podstatně nezměnil.

U druhé kombinace skopolamin – midazolam – sufentanil došlo ke ztrátě reflexu polohy za necelé 2 minuty! Ve všech trvala ztráta reflexu polohy více jak 20 minut. Je patrný výrazný synergický účinek všech 3 farmak. Tepová frekvence klesala pozvolna v průběhu celého pokusu a ve 20. minutách byl pokles v průměru o 30 tepů/min. Saturace hemoglobinu kyslíkem klesla velmi mírně o 1 %. Systolický krevní tlak se snížil asi o 20 torrů.

U třetí kombinace skopolamin – midazolam – efedrin došlo ke ztrátě reflexu polohy v průměru za $2,5 \pm 1,5$ minut. Tepová frekvence poklesla v prvních minutách po aplikaci a pak se vrátila k výchozím hodnotám. Ve druhé polovině pokusu byla v průměru o 10–15 tepů vyšší než výchozí. Systolický krevní tlak se prakticky nezměnil. Saturace hemoglobinu kyslíkem se v průběhu celého pokusu pohybovala okolo 98 %.

3.1.2 Skopolamin a jeho kombinace s farmaky konjunktiválně

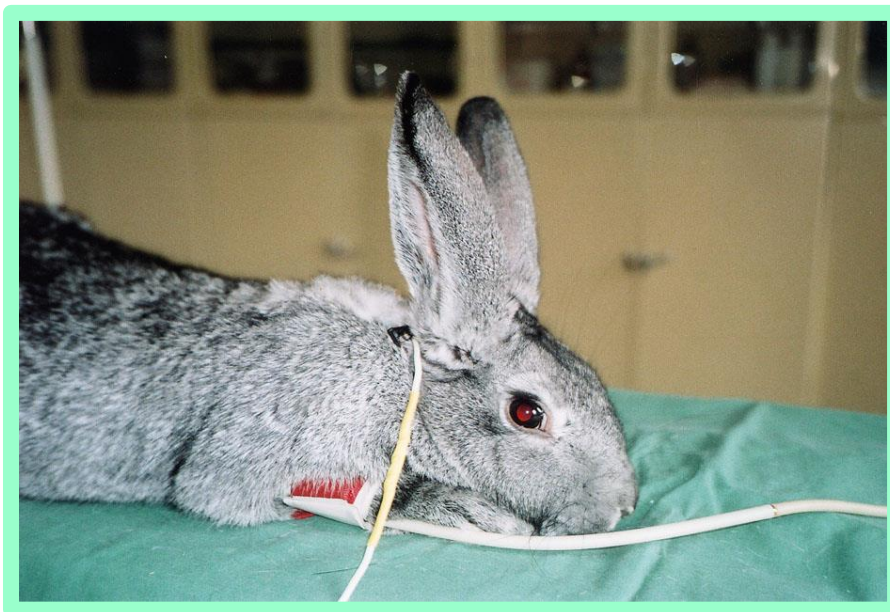
Skopolamin 1 mg – celková dávka konjunktiválně u králíka

- Vliv na CNS: Nástup účinku pozorujeme již za 1,5–2 minuty od aplikace. Dochází k sedaci, králík má široce otevřené oči s mydriázou. Ke ztrátě reflexu polohy došlo v 7 případech po $501,4 \pm 187,1$ sekundách, tj. asi po 8–10 minutách.
- Tepová frekvence: Se zvyšovala z výchozích $248,7 \pm 42,2$ tepů/min na $257,2 \pm 44,2$ tepů/min (v 5. minutě) a $290,3 \pm 33,4$ tepů/min v 10. minutě. Rozdíl oproti výchozím hodnotám je v 10. minutě vysoce statisticky významný. V dalších minutách již nedocházelo k dalšímu vzestupu tepové frekvence.
- Systolický krevní tlak: Klesl z výchozích $113,7 \pm 17,0$ torrů na $98,7 \pm 17,7$ torrů v 5. minutě a v dalších minutách již stoupal až na $107,0 \pm 12,3$ torrů ve 20. minutě. Rozdíl oproti 5.

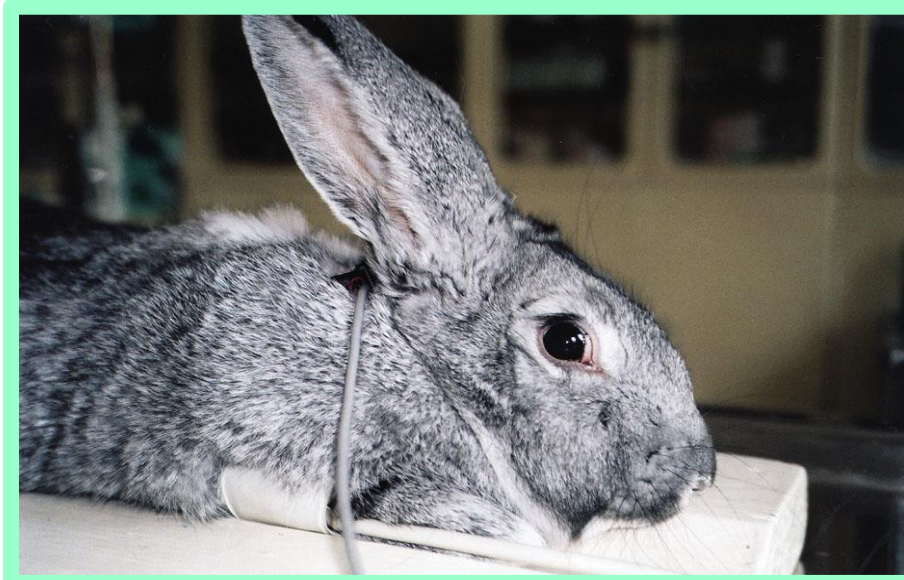
minutě je statisticky významný. Podobně tomu bylo i u diastolického a středního arteriálního tlaku.

- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Byla ovlivněna statisticky nevýznamně. Klesla z výchozích $96,3 \pm 2,8 \%$ na $95,8 \pm 2,7 \%$ ve 20. minutě.

Komentář: Je zajímavé, že skopolamin aplikovaný konjunktiválně vedl v 7 případech z 10 ke ztrátě reflexu polohy, ačkoliv po intramuskulární aplikaci stejné dávky to bylo pouze v jednom případě. To svědčí o účinnosti tohoto způsobu podání a o rychlosti vstřebávání.



Obr. 27: Skopolamin 1 mg konjunktiválně. Indukční stadium. Počínající sedace projevující se poklesem hlavy



Obr. 28: Skopolamin 1 mg konjunktiválně. Indukční stadium. Charakteristicky široce otevřené oči s mydriázou.



Obr. č. 29 – Ztráta reflexu polohy po skopolaminu v dávce 1 mg konjunktivální

Skopolamin 0,5 mg + sufentanil 1 µg/kg konjunktiválně u králíka

- Vliv na CNS: Již během první minuty jsme pozorovali mírnou sedaci, byla přítomná mydriáza a králik byl omámený. Ke ztrátě reflexu polohy došlo v 6 případech po $272,1 \pm 209,2$ sekundách.
- Tepová frekvence: Z výchozích $243,7 \pm 31,4$ tepů/min. klesla tepová frekvence v 5. minutě na $237,5 \pm 30,7$ tepů/min. V 10. minutě byla $244,8 \pm 38,7$ tepů/min. a ve 20. minutě $235,6 \pm 30,2$ tepů/min.
- Systolický krevní tlak: Klesl z výchozích $116,2 \pm 16,8$ torrů na $98,2 \pm 29,9$ torrů v 15. minutě. Střední arteriální tlak poklesl z výchozích $84,1 \pm 11,1$ torrů na $73,0 \pm 8,0$ torrů ve 20. minutě.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem: V průběhu pokusu se pohybovala nad 96 %.

Komentář: Po ztrátě reflexu polohy hraje důležitou úlohu skopolamin se svým centrálně depresivním účinkem. V poloviční dávce než při samotném podání nestačil ve 4 případech (40 %) ke ztrátě reflexu polohy. Tepová frekvence se účinkem této kombinace nezvýšila. Proti tachykardii způsobené parasymptolytickým účinkem skopolaminu, zde působil sufentanil, který má především jako každý opioid výrazný vagomimetický účinek. Krevní tlak mírně poklesl. Důležité je, že nebyla přítomna dechová deprese, která je hlavním nežádoucím účinkem opioidů.

Souhrnná diskuze k podání skopolaminu a kombinací s ním konjunktiválně

Skopolamin je alkaloid s psychotropním účinkem, který velmi významně ovlivňuje chování. Nástup účinku jsme pozorovali za 1,5 minuty od aplikace, ke ztrátě reflexu polohy došlo v 7 případech za $8,5 \pm 3,5$ minut. Tepová frekvence se výrazně zvýšila, což odpovídá parasymptolytickému účinku skopolaminu. Oči byly široce otevřené s mydriázou. Saturace

hemoglobinu kyslíkem byla ovlivněna nevýznamně. Je zajímavé, že po intramuskulární aplikaci došlo ke ztrátě reflexu polohy pouze ve 2 případech. Při kombinaci se sufentanilem došlo ke ztrátě reflexu polohy za 4,5 minuty s velkou směrodatnou odchylkou za 3,5 minut. Tepová frekvence se účinkem této kombinace nezvýšila. Proti tachykardii způsobené parasympatolytickým účinkem skopolaminu, zde působil sufentanil, který má především jako každý opioid výrazný vagomimetický účinek. Krevní tlak mírně poklesl. Skopolamin může velmi výrazně antagonistovat bradykardizující účinek opioidů a tím snížit výskyt nežádoucích účinků zejména dechové deprese po opioidech.

3.1.3 Kombinace skopolamin flumazenil

Flumazenil je specifický antagonist benzodiazepinů, který má také agonistické účinky. Proto nás zajímalo, zda podpoří sedativní účinek skopolaminu, jako je to v případě midazolamu.

Skopolamin 0,25 mg – flumazenil 0,05 mg nazálně u králíka

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo v průměru za $122,5 \pm 57,0$ sekund. Ztráta reflexu polohy trvala ve 3 případech více než 20 minut, v ostatních do 10–17 minut.
- Tepová frekvence: Klesla z výchozích $262,7 \pm 21,9$ tepů/min na $239,6 \pm 34,3$ ve 3. minutě a pak opět stoupala, takže byla v 5. minutě $251,6 \pm 28,8$ tepů/min, v 10. minutách $263,2 \pm 31,4$ tepů/min, v 15. minutě $268,0 \pm 33,8$ a ve 20. minutách $266,7 \pm 26,1$ tepů/min.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Z výchozích $98,4 \pm 1,0$ % klesla na $97,6 \pm 1,3$ % v 5. minutě. Poté opět stoupla, takže byla v 10. minutě $98,6 \pm 0,8$ %, v 15. minutě $98,3 \pm 1,2$ % a $98,4 \pm 0,8$ % ve 20. minutě.
- Systolický krevní tlak: Stoupl z výchozích $103,7 \pm 15,8$ torrů na $116,2 \pm 14,8$ torrů v 5. minutě, aby dále mírně klesl, takže byl v 10. minutě $109,3 \pm 8,6$ torrů a ve 20. minutě $110,4 \pm 13,4$ torrů. Diastolický a střední arteriální tlak se chovaly podobně.

Závěr

Flumazenil má synergický účinek se skopolaminem. K ztrátě reflexu polohy došlo za 2–3 minut, po samotném skopolaminu v čtyřnásobné dávce teprve za 8–10 minut a jen v sedmi případech z deseti.

3.1.4 Kombinace skopolamin – oxytocin

Rovněž oxytocin má mírné sedativní účinky a proto nás zajímalo, zda má synergický účinek se skopolaminem.

Skopolamin 0,5 mg – oxytocin 5 m.j., nazálně u králíka

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo v průměru za $2 \text{ min} \pm 45 \text{ sekund}$ v 7 případech z 10. Ztráta reflexu polohy trvala ve 4 případech více než 20 minut, v ostatních případech od 9 do 19 min.
- Tepová frekvence: Klesla z výchozích $249,1 \pm 21,6 \text{ tepů/min}$ na $220,0 \pm 24,8$ v 1. minutě a ve 2. minutě na $221,3 \pm 17,4 \text{ tepů/min}$, aby v dalších minutách stoupla k výchozím hodnotám, takže byla v 5. minutě $255,0 \pm 28,6 \text{ tepů/min}$, v 10. minutě $256,7 \pm 35,5 \text{ tepů/min}$. V dalších minutách se držela přibližně na stejné úrovni, takže byla v 15. minutě $264,5 \pm 32,1 \text{ tepů/min}$ a ve 20. minutách $262,8 \pm 36,7 \text{ tepů/min}$.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Se držela v průběhu celého výkonu nad 98 %. Výchozí saturace byla $98,8 \pm 0,7 \%$, v 5. minutě byla $98,4 \pm 0,8 \%$, v 10. minutě $98,3 \pm 0,6 \%$, v 15. minutě $98,6 \pm 0,8 \%$ a $98,7 \pm 0,6 \%$ ve 20. minutě.
- Systolický krevní tlak: nejprve mírně stoupl z výchozích $110,7 \pm 14,6 \text{ torrů}$ na $114,5 \pm 12,9 \text{ torrů}$ v 5. minutě, a dále se držel přibližně na stejné úrovni, takže byl v 10. min $114,7 \pm 10,2 \text{ torrů}$, v 15. min $113,0 \pm 9,2 \text{ torrů}$ a ve 20. minutě $109,6 \pm 9,5 \text{ torrů}$. Diastolický a střední arteriální tlak se chovaly podobně.

Závěr

Také oxytocin měl se skopolaminem mírně synergický účinek. K ztrátě reflexu polohy došlo za 2 minuty 45 sekund v sedmi případech z deseti. Kardiorespirační parametry byly stabilní.

3.2 Benzodiazepiny

Jsou nejčastěji používanými psychofarmaky v anesteziologii a intenzivní péči. Byly syntetizovány v první polovině 20. století Leo Sternbachem a jejich farmakologický účinek potom testován na zvířatech Randalem.

Od prvního benzodiazepinu chlordiazepoxidu s velmi dlouhým biologickým poločasem ke klasickému benzodiazepamu – populární Valium, vedla cesta až k ve vodě rozpustnému midazolamu s krátkým biologickým poločasem a dobře říditelným účinkem. V současné době je testován ultrakrátce působící benzodiazepin s kódem CNS 756 s esterickou vazbou v molekule.

V současné době je nejčastěji používán benzodiazepin midazolam. Je to jediný, ve formě hydrochloridu ve vodě rozpustný benzodiazepin s krátkým biologickým poločasem.

V kyselém prostředí, které stačí k rozpuštění midazolamu ve vodě je rovnováha mezi zavřenou a otevřenou konfigurací imidazolového kruhu. Při fyziologickém pH vzniká zavřená konfigurace, která je rozpustná v tucích (Larsen, 2004).

Midazolam má anxiolytický, sedativní, amnestický, antikonvulzivní, svalově relaxační a hypnotické účinky podobně jako ostatní benzodiazepiny. Kardiorespirační systém ovlivňuje midazolam u zdravých osob klinicky nevýznamně. Dochází k mírnému poklesu krevního tlaku a snížení tepové frekvence. V závislosti na dávce dochází k dechové depresi, která je způsobena také centrální svalovou relaxací.

Midazolam je rychle metabolizován v játrech oxidativní hydroxylací na aktivní 1 a 4 – hydroxymidazolam a inaktivní metabolity. Aktivní metabolity však mají velmi krátký biologický poločas.

3.2.1 Benzodiazepiny – nazální podání u králíka

Benzodiazepiny jsou nejčastěji používaná psychofarmaka v anesteziologii. Midazolam je aplikován také netradičními způsoby podání, např. nazálně nebo bukalně. Testovali jsme na králíkovi běžně užívané benzodiazepiny midazolam a diazepam a výsledky porovnali s flunitrazepamem, který již není v České republice dostupný.

Diazepam 1 mg/kg nazálně u králíka

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo za $112,5 \pm 65,7$ sekund. Nejkratší doba imobilizace byla 60 sekund a dále 3krát po 80 sekundách. Nejdelší imobilizační čas byl 5 minut. Ztráta reflexu polohy byla v 8 případech z 10 více než 20 minut. V jednom případě do 10 minut a v jednom případě do 17 minut.
- Tepová frekvence: Klesla z výchozích $241,2 \pm 26,5$ tepů/min na $225,0 \pm 21,8$ tepů/min v 5. minutě a tento pokles dále pokračoval, takže byla $212,9 \pm 20,5$ tepů/min v 10. minutě a $202,8 \pm 21,6$ tepů/min v 15. minutě. V dalších minutách již byla tepová frekvence stabilizována, takže byla $204,0 \pm 19,3$ tepů/min ve 20. minutě.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Klesla z výchozích $98,2 \pm 0,9$ % na $97,1 \pm 1,3$ % v 5. minutě. A pokles dále pokračoval na $96,5 \pm 1,0$ % v 10. minutě a na $95,6 \pm 1,7$ % v 15. minutě. Dále se již saturace mírně zvyšovala, takže byla $96,8 \pm 1,1$ % ve 20. minutě.
- Systolický krevní tlak: Stoupl z výchozích $113,6 \pm 11,7$ torrů na $117,8 \pm 15,3$ torrů ve 3. minutě. V 5. minutě klesl na $110,7 \pm 10,6$ torrů, aby se v dalších minutách podstatně neměnil, takže byl v 15. minutě $112,4 \pm 7,8$ torrů a $111,8 \pm 8,5$ torrů ve 20. minutě. Diastolický a střední arteriální tlak se chovaly podobně.

Midazolam 0,1 mg/kg – hyáza 150 m.j. nazálně u králíka

- Vliv na CNS: Ztráta reflexu polohy nastala ve všech případech za $103,0 \pm 24,9$ sekund. V osmi případech trvala více než 20 minut, ve dvou případech do 8 do 12 minut.
- Tepová frekvence: Klesla z výchozích $250,5 \pm 24,9$ tepů/min na $239,9 \pm 21,0$ tepů/min v 5. minutě a v dalších minutách se držela přibližně na stejné úrovni, takže byla v 10. minutě

239,5 ± 19,0 tepů/min, v 15. minutě 240,2 ± 13,4 tepů/min a ve 20. minutě 231,9 ± 19,5 tepů/min.

- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Prakticky se neměnila a byla v průběhu celého experimentu nad 98,5 %.
- Systolický krevní tlak: Z výchozích 108,5 ± 18,6 torrů stoupl na 117,3 ± 17,3 torrů v 5. minutě a v dalších minutách opět mírně klesl, takže byl v 10. minutě 106,0 ± 8,2 torrů, v 15. minutě 110,0 ± 16,6 torrů, aby ve 20. minutě opět mírně stoupl na 118,2 ± 18,3 torrů. Diastolický a střední arteriální tlak se chovaly podobně.

Midazolam 0,2 mg/kg nazálně u králíka

- Vliv na CNS: Ztráta reflexu polohy nastala ve všech případech za 106,0 ± 15,0 sekund. Ve třech případech trvala více než 20 minut, nejméně trvala 10 minut.
- Tepová frekvence: Stoupla z výchozích 235,6 ± 34,0 tepů/min na 250,8 ± 29,4 tepů/min v 5. minutě a dále stoupala na 255,8 ± 30,3 tepů/min v 10. minutě a na 258,8 ± 31,3 tepů/min v 15. minutě. Mezi 15. a 20. minutou o něco klesla, takže byla 244,4 ± 29,2 tepů/min ve 20. minutě.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Prakticky se neměnila. Klesla z výchozích 98,2 ± 0,4 % na 97,2 ± 1,5 % v 5. minutě a dále stoupala, takže v 10. minutě byla 98,4 ± 0,5 % a 98,2 ± 1,5 % v 15. minutě a 98,2 ± 1,2 % ve 20. minutě.
- Systolický krevní tlak: Změny byly nevýznamné. Klesl z výchozích 112,2 ± 16,5 torrů na 109,6 ± 12,7 torrů v 5. minutě, aby dále stoupl na 122,2 ± 12,0 torrů v 15. minutě. Ve 20. minutě následoval pokles na 108,8 ± 8,9 torrů. Diastolický a střední arteriální tlak se chovaly podobně.

Midazolam 0,2 mg/kg – hyáza m.j.

- Vliv na CNS: Ztráta reflexu polohy nastala ve všech případech za 66,0 ± 25,2 sekund. Ve všech případech trvala více než 20 minut.
- Tepová frekvence: Klesla z výchozích 257,3 ± 16,5 tepů/min na 212,2 ± 28,2 tepů/min v 1. minutě, aby v dalších minutách dále stoupala na 242,2 ± 18,5 tepů/min v 5. minutě a dále se podstatně neměnila, takže byla v 10 minutě 244,1 ± 19,6 tepů/min na 244,7 ± 21,6 tepů/min v 15. minutě a 244,4 ± 16,0 tepů/min ve 20. minutě.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Klesla z výchozích 99,0 ± 1,0 % na 98,0 ± 1,3 % v 5. minutě aby se v dalším průběhu podstatně neměnila, takže v 10. minutě byla 97,9 ± 1,2 % a 98,4 ± 1,1 % v 15. minutě a 98,5 ± 1,4 % ve 20. minutě.
- Systolický krevní tlak: Klesl z výchozích 116,7 ± 13,4 torrů na 100,7 ± 14,3 torrů v 5. minutě, aby dále stoupl na 113,9 ± 12,8 torrů v 15. minutě a ve 20. minutě na 118,5 ± 16,4 torrů. Diastolický a střední arteriální tlak se chovaly podobně.

Midazolam 1 mg/kg nazálně u králíka

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo za $109,5 \pm 49,2$ sekund.
- Tepová frekvence: Stoupla z výchozích $241,9 \pm 29,2$ tepů/min na $255,1 \pm 22,7$ tepů/min v 5. minutě a dále klesla na $243,7 \pm 28,9$ tepů/min v 10. minutě, $236,7 \pm 38,3$ tepů/min v 15. minutě až na $228,4 \pm 31,4$ tepů/min ve 20. minutě.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Z výchozích $98,7 \pm 1,3$ % se v průběhu celé imobilizace udržovala nad 97 % a ve 20. minutě byla $95,7 \pm 7,7$ %.
- Systolický krevní tlak: Klesl z výchozích $112,2 \pm 10,1$ torrů na $105,5 \pm 11,5$ torrů v 5. minutě, $101,9 \pm 11,2$ torrů v 10. minutě a na $100,3 \pm 11,8$ torrů v 15. minutě a dále poklesl na $97,4 \pm 11,5$ torrů ve 20. minutě. Diastolický a střední arteriální tlak se chovaly podobně.

Flunitrazepam 0,5 mg/kg nazálně u králíka

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo v průměru za $96,0 \pm 48,1$ sekund. Nejnižší čas byl 45 sekund a 3krát 60 sekund, nejdelší čas byl 3 minuty.
- Tepová frekvence: Stoupla z výchozích $239,6 \pm 32,2$ tepů/min na $250,9 \pm 26,1$ tepů/min v první minutě. Pak mírně poklesla a ve 3. minutě byla $246,4 \pm 39,4$ tepů/min a pak opět stoupla v 5. minutě, byla $254,8 \pm 37,5$ tepů/min, aby pak pozvolna klesla na $240,0 \pm 35,2$ ve 20. minutě.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Klesla z výchozích $97,6 \pm 1,8$ % na $95,8 \pm 5,5$ % a pak opět stoupla k výchozím hodnotám na $97,6 \pm 2,2$ %.

Diskuze

Diazepam 1 mg/kg – ke ztrátě reflexu polohy došlo za necelé 2 ± 1 minut. Nejkratší čas imobilizace byl 60 sekund. V 8 případech trvala ztráta reflexu polohy více než 20 minut. Byl mírný pokles tepové frekvence, systolický tlak se v podstatě neměnil. Saturace hemoglobinu kyslíkem nejprve mírně poklesla a pak stoupla k výchozím hodnotám.

Midazolam 0,2 mg/kg – ztráta reflexu polohy v průměru za 1,45 minut. Ve 3 případech trvala více než 20 minut, to odpovídá krátkému biologickému poločasu midazolamu a jeho nízké dávce. Tepová frekvence se mírně zvýšila v průběhu pokusu. Systolický tlak se neměnil.

Midazolam 0,2 mg/kg – hyáza 150 m.j. – ke ztrátě reflexu polohy došlo během 1 minuty, což je 85 % rychleji než u stejné dávky bez hyázy. Kardiorespirační parametry byly stabilní.

Midazolam 0,1 mg/kg – hyáza 150 m.j. – ke ztrátě reflexu polohy došlo za 1 minutu 45 sekund. Byly stabilní kardiorespirační parametry.

Midazolam 1 mg/kg – ztráta reflexu polohy v průměru za 1 min 45 sekund \pm 45 sekund ve všech případech. Tepová frekvence nejprve mírně stoupla a pak klesla k výchozím hodnotám.

Saturace hemoglobinu kyslíkem mírně klesla, ale vždy byla nad 95 %. Systolický krevní tlak se snížil o 20 torrů.

Flunitrazepam

Flunitrazepam 0,5 mg/kg – Flunitrazepam jako velmi silně působící benzodiazepin vedl velmi rychle ve všech případech ke ztrátě reflexu polohy, v průměru na 1,5 minut \pm 45 sekund. Tepová frekvence se v průběhu imobilizace podstatně neměnila, saturace hemoglobinu kyslíkem klesla k 95 % a pak postupně stoupala k výchozím hodnotám. Flunitrazepam působí rychlou imobilizaci s malým ovlivněním kardiorespiračních funkcí.



Obr. 37: Ztráta reflexu polohy po aplikaci flunitrazepamu v dávce 0,5 mg/kg nazálně

Kombinace haloperidolu s midazolamem a medetomidinem

Haloperidol je silné neuroleptikum užívané v psychiatrii k zvládnání akutních situací, zejména neklidných pacientů spojených s agresivitou. Nejčastěji je v této situaci aplikován intramuskulárně, méně často intravenózně. Stejným způsobem je podáván midazolam, který má s centrálně účinnými farmaky synergický účinek. V experimentu na makakovi jsme testovali kombinaci midazolam – haloperidol a trojkombinaci midazolam – medetomidin – haloperidol a jejich vliv na chování a základní kardiorespirační parametry.

Midazolam 1 mg/kg – haloperidol 1 mg/kg nazálně u makaka

- Vliv na CNS: K prvním známkám nástupu účinku došlo v průměru za 252,5 \pm 124,3 sekund, imobilizační čas byl 522,0 \pm 129,8 sekund a ke ztrátě úchopového reflexu došlo za 588,0 \pm 146,4 sekund.

- Tepová frekvence: Byla v 5. minutě $206,6 \pm 18,2$ tepů/min, aby v dalších minutách klesala v 10. minutě na $191,4 \pm 21,5$ tepů/min a dále klesala v 15. minutě na $174,8 \pm 24,9$ tepů/min a ve 20. minutě $163,4 \pm 24,2$ tepů/min.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Byla v 5. minutě $96,3 \pm 2,6$ % a klesla v 10. minutě na $95,2 \pm 2,7$ % a dále mírně stoupla v 15. minutě na $95,7 \pm 2,7$ % a opět klesla ve 20. minutě na $96,2 \pm 2,6$ %.
- Systolický krevní tlak: V 5. minutě byl $125,2 \pm 10,5$ torrů, aby v dalších minutách klesl v 10. minutě na $118,2 \pm 15,9$ torrů, $110,5 \pm 11,6$ torrů v 15. minutě a na $107,1 \pm 7,2$ torrů ve 20. minutě. Podobně se choval i diastolický a střední arteriální tlak.

Medetomidin 50 µg/kg – midazolam 0,5 mg/kg – haloperidol 0,5 mg/kg nazálně u makaka

- Vliv na CNS: K prvním známkám nástupu účinku došlo v průměru za $111,5 \pm 25,3$ sekund, imobilizační čas byl $346,5 \pm 127,7$ sekund a ke ztrátě úchopového reflexu došlo za $261,5 \pm 111,8$ sekund.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem byla ve 3. minutě $97,6 \pm 1,5$ %, aby v dalších minutách klesala, takže v 5. minutě byla $97,0 \pm 1,9$ %, v 10. minutě na $96,0 \pm 2,4$ % a v dalších minutách opět mírně stoupla v 15. minutě na $96,6 \pm 2,1$ % a ve 20. minutě na $96,5 \pm 2,7$ %.
- Tepová frekvence byla ve 3. minutě $133,3 \pm 12,7$ tepů/min, v 5. minutě $134,1 \pm 12$, aby v dalších minutách klesala v 10. minutě na $124,2 \pm 15,4$ tepů/min a dále klesala v 15. minutě na $113,8 \pm 14,2$ tepů/min a ve 20. minutě $106,5 \pm 11,9$ tepů/min.
- Systolický krevní tlak ve 3. minutě byl $131,3 \pm 14,5$ torrů, aby v dalších minutách klesl v 5. minutě na $118,7 \pm 7,8$ torrů, $105,0 \pm 3,7$ torrů v 10. minutě a na $106,0 \pm 5,8$ torrů ve 20. minutě. Podobně se choval i diastolický a střední arteriální tlak.

Diskuze ke kombinaci midazolam – haloperidol

Kombinace midazolam – haloperidol nazálně vedla ve všech případech k imobilizaci v průměru za $4,5 \pm 2$ minuty. Kardiorespirační parametry byly vysoce stabilní. Po přidání medetomidinu došlo k 50 % redukci dávky midazolamu a haloperidolu. Indukční čas byl v průměru 2 ± 25 minuty. Kardiorespirační parametry byly stabilní.

Naskýtá se tedy nová možnost netradičního podání neuroleptik společně s midazolamem eventuálně alfa-2-sympatomimetik nazálně v akutních situacích, kdy intravenózní přístup je obtížný.

Vliv kombinace midazolam – medetomidin na chování a základní kardiorespirační parametry

Z experimentu i z klinických prací je znám vysoce synergický účinek obou farmak při intravenózním podání. V pokusech na makakovi jsme testovali nazální způsob aplikace

kombinace midazolam – medetomidin a jejího vlivu na chování a základní kardiorespirační parametry.

Midazolam 1 mg/kg – medetomidin 150 µg/kg nazálně u makaka

- Vliv na CNS: Nástup účinku byl patrný za $73,5 \pm 44,4$ sekund. K úplné imobilizaci došlo za $438,5 \pm 110,4$ sekund a ke ztrátě úchopového reflexu došlo za $438,5 \pm 110,0$ sekund. Ke spontánnímu zotavení bez použití specifických antagonistů došlo za $47,6 \pm 34,9$ min, po podání atipamezolu ve 3 případech za $10,6 \pm 7,4$ min.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem stoupla z výchozích $94,1 \pm 2,9$ % v 5. minutě na $94,6 \pm 1,2$ % v 10. minutě a $95,6 \pm 2,4$ % ve 20. minutě.
- Tepová frekvence klesla z výchozích $138,8 \pm 21,6$ v 5. minutě na $129,5 \pm 18,6$ tepů/min v 10. minutě a $110,4 \pm 18,3$ tepů/min ve 20. minutě.
- Systolický krevní tlak stoupl z výchozích $110,6 \pm 13,6$ torrů v 5. minutě na $114,3 \pm 11,9$ torrů v 10. minutě a $114,0 \pm 10,7$ torrů v 15. minutě a $115,7 \pm 12,2$ torrů ve 20. minutě. Diastolický a střední arteriální tlak se chovaly podobně.

Diskuze

Výsledky prokázaly výrazný synergický účinek obou farmakologických komponent. Nástup účinku byl za 1,5 minuty a k imobilizaci došlo za 7 ± 2 minuty od aplikace. K spontánnímu zotavení došlo asi za 50 minut od aplikace, po podání specifického antagonisty atipamezolu za 10–15 minut. Tepová frekvence v průběhu experimentu klesla vlivem medetomidinu, systolický krevní tlak se neměnil. Saturace hemoglobinu kyslíkem byla snížena, ale vždy nad hodnotou 94 %.

Trojkombinace ketamin – medetomidin – midazolam nazálně u králíka

Trojkombinaci midazolam – medetomidin – ketamin jsme studovali i.v. při kardiovaskulární anestezii u člověka. Kromě toho jsme aplikovali tuto trojkombinaci nazálně u králíka. Zajímá nás však také vliv této trojkombinace nazálně u králíka.

Midazolam 0,1 mg/kg – medetomidin 10 µg/kg – S-(+)-ketamin 2,5 mg/kg

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo ve všech případech za $109,5 \pm 44,5$ sekund. Ztráta reflexu polohy trvala v 9 případech více než 20 minut a v 1 případě do 16. minuty.
- Tepová frekvence: Klesla z výchozích $263,1 \pm 13,8$ tepů/min na $210,2 \pm 27,9$ v 1. minutě, aby v dalších minutách opět stoupla, takže byla $232,9 \pm 23,3$ v 5. minutě a $237,5 \pm 25,1$ tepů/min v 10. minutě, aby v dalších minutách se podstatně nezměnila, takže byla v 15. minutě $236,8 \pm 25,7$ tepů/min a $222,9 \pm 24,8$ tepů/min ve 20. minutě.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Klesla z výchozích $98,8 \pm 1,0$ % na $97,6 \pm 2,6$ % v 1. minutě, aby v dalším průběhu se držela na stejné úrovni, takže byla $97,0 \pm 2,8$ % v 5.

minutě, dále mírně stoupala, takže byla v 10. minutě $98,2 \pm 1,5 \%$ a $98,0 \pm 1,2 \%$ v 15. minutě, aby v dalším průběhu mírně poklesla na $97,5 \pm 0,9 \%$ a ve 20. minutě.

- Systolický krevní tlak: Klesl z výchozích $119,0 \pm 13,8$ torrů na $102,3 \pm 13,8$ torrů v 10. minutě, aby v dalších minutách opět stoupl na $111,3 \pm 18,1$ v 15. minutě a opět klesl na $100,9 \pm 11,1$ torrů ve 20. minutě. Diastolický a střední arteriální tlak se chovaly podobně.
- Stejnou trojkombinaci jsme testovali také u makaka rhesus.

Midazolam 0,25 mg/kg – medetomidin 50 µg/kg – ketamin 5 mg/kg nazálně u makaka

- Nástup účinku byl patrný za $152,0 \pm 38,9$ sekund. K úplné imobilizaci došlo za $458,0 \pm 222,7$ sekund a ke ztrátě úchopového reflexu došlo za $441,0 \pm 219,7$ sekund. K probuzení po podání atipamezolu v dávce 2–3 mg i.m. došlo za $4,9 \pm 2,8$ min.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem klesla z výchozích $96,1 \pm 3,2 \%$ ve 3. minutě na $95,7 \pm 4,6 \%$ v 5. minutě a dále opět stoupla, takže v 10. minutě byla $96,9 \pm 3,6 \%$. V dalších minutách byl opět pokles na $95,7 \pm 3,7 \%$ v 15. minutě a $95,6 \pm 3,6 \%$ ve 20. minutě.
- Tepová frekvence klesla z výchozích $144,7 \pm 12,1$ ve 3. minutě na $137,1 \pm 13,7$ tepů/min v 10. minutě a $120,5 \pm 15,2$ tepů/min ve 20. minutě.
- Systolický krevní tlak klesl z výchozích $124,1 \pm 13,1$ torrů ve 3. minutě na $117,3 \pm 19,2$ torrů v 5. minutě a dále na $106,3 \pm 13,8$ v 10. minutě a dále na $105,4 \pm 13,1$ v 15. minutě až na $97,3 \pm 31,1$ ve 20. minutě. Diastolický a střední arteriální tlak se chovaly podobně.

Diskuze

U králíka po nazální aplikaci byl nástup účinku rychlý a ke ztrátě reflexu polohy došlo za 1 minutu 45 sekund. Kardiorespirační parametry byly stabilní.

U makaka byl nástup účinku rychlý, již za 2,5 minuty od aplikace, k imobilizaci došlo v průměru za $6,5 \pm 3,5$ minuty. Ke spontánnímu probuzení došlo v průměru za $49 \pm 2,8$ minuty. Tepová frekvence se vlivem medetomidinu snížila, ale toto snížení bylo bez klinického významu. Také saturace hemoglobinu kyslíkem byla v průběhu celého pokusu nad 95 %.

Tato trojkombinace, která nemá opioidní komponentu, a tudíž nehrozí dechová deprese, se jeví smysluplná zejména pro nazální aplikaci u dětí, kde medetomidin by byl nahrazen dexmedetomidinem.

Kombinace midazolamu s etomidátem nazálně u králíka viz kapitola 4.5.1.

3.2.2 Konjunktivální podání benzodiazepinů u králíka

Climazolam 1 mg/kg konjunktiválně u králíka

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo po $219,0 \pm 150,4$ sekundách.
- Tepová frekvence: Snižovala se z výchozích $253,9 \pm 24,9$ tepů/min až na $143,3 \pm 26,5$ tepů/min (v 5. minutě), pak se postupně zvyšovala na $156,8 \pm 36,6$ tepů/min (v 10. minutě), až na $175,7 \pm 40,7$ tepů/min (v 17. minutě), dále pak klesla na $166,4 \pm 32,8$ tepů/min ve 20. minutě.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Pohybovala se v průměru okolo 98 %.
- Znamky iritace oka dle modifikovaného testu z normy ČSN EN ISO 10993-10 nebyly pozorovány.

Midazolam 0,1 mg/kg konjunktiválně u králíka

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo v 9 případech z 10 po $131,1 \pm 51,5$ sekundách. V 7 případech trvala více než 20 minut a v dalších případech do 13–17 minut.
- Tepová frekvence: Klesla z výchozích $244,7 \pm 24,4$ tepů/min na $235,7 \pm 26,7$ tepů/min (5. minuta) a dále velmi pozvolna klesala na $234,4 \pm 32,5$ tepů/min (10. minuta) a $228,3 \pm 25,0$ tepů/min v 15. minutě a $227,2 \pm 30,8$ tepů/min ve 20. minutě.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Klesla z výchozích $98,8 \pm 1,1$ % na $98,3 \pm 1,0$ % v 5. minutě a na $98,0 \pm 1,4$ % v 10. minutě, v dalších minutách se prakticky neměnila, takže byla ve 20. min $98,4 \pm 0,9$ %.
- Systolický krevní tlak: Klesl nepatrně z výchozích $115,9 \pm 12,4$ torrů na $115,6 \pm 11,7$ torrů v 5. minutě, a v dalších minutách klesl na $110,0 \pm 10,4$ torrů v 10. minutě, $106,7 \pm 11,6$ v 15. minutě a opět se zvýšil na $116,2 \pm 14,3$ torrů ve 20. minutě. Diastolický tlak stoupl z výchozích $68,9 \pm 6,7$ torrů na $72,0 \pm 8,5$ torrů ve 3. minutě a dále opět mírně klesl na $65,9 \pm 9,6$ torrů v 5. minutě, aby v dalších minutách zůstal přibližně na stejné hodnotě. Střední arteriální tlak kolísal velmi nepatrně v průběhu celého pokusu.
- Znamky iritace oka dle modifikovaného testu z normy ČSN EN ISO 10993-10 nebyly pozorovány.

Midazolam 1 mg/kg konjunktiválně u králíka

Použita koncentrovaná substance 50 mg v 1 ml.

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo po $80,5 \pm 18,6$ sekundách.

- Tepová frekvence: Zvyšovala se z výchozích $254,1 \pm 23,1$ tepů/min na $268,3 \pm 21,1$ tepů/min (5. minuta) a dále klesla na $262,5 \pm 25,4$ tepů/min (10. minuta) a dále se mírně zvýšila na $265,9 \pm 30,8$ tepů/min v 15. minutě a $267,0 \pm 29,1$ tepů/min ve 20. minutě.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Klesla z výchozích $99,3 \pm 0,8$ % na $98,6 \pm 0,8$ % v 5. minutě, dále se pak pohybovala okolo 98 % a 99 %.
- Systolický krevní tlak: Stoupl z výchozích $108,6 \pm 17,8$ torrů na $117,8 \pm 17,9$ torrů v 5. minutě, dále byl v podstatě stejný $117,1 \pm 13,1$ torrů v 10. minutě, $118,7 \pm 6,1$ v 15. minutě a dále klesl na $111,2 \pm 10,7$ torrů ve 20. minutě. Diastolický tlak klesal z výchozích $64,3 \pm 8,0$ torrů na $61,7 \pm 14,1$ torrů a dále mírně stoupal na $67,4 \pm 9,3$ torrů, $68,1 \pm 9,1$ torrů a $68,2 \pm 7,0$ torrů ve 20. minutě. Střední arteriální tlak stoupl z výchozích $80,1 \pm 9,8$ torrů na $81,1 \pm 12,5$ torrů (5. minuta), $85,1 \pm 7,8$ torrů (10. minuta), $85,9 \pm 7,3$ v 15. minutě a $83,9 \pm 7,6$ torrů ve 20. minutě.
- Známky iritace oka dle modifikovaného testu z normy ČSN EN ISO 10993-10: Aplikace midazolamu v koncentrované podobě byla provázena zarudnutím spojivek a víčka oka králíka.

3.2.3 Medetomidin 15 µg/kg – midazolam 0,1 mg/kg – remifentanil 10 µg/kg konjunktiválně u makaka viz kapitola 4.8.X.

3.2.4 Konjunktivální aplikace haloperidolu a jeho kombinace s midazolamem

Haloperidol je neuroleptikum často používané při psychomotorickém neklidu. Spolu s droperidolem patří mezi tzv. butyrofenony. Oproti fenothiazinům má menší výskyt nežádoucích účinků. Nejčastěji je podáván i.v., u agresivních pacientů také i.m. K zesílení sedativního účinku je haloperidol také kombinován s midazolamem.

V pokusech na králících nás zajímalo, zda je možné kombinaci midazolam – haloperidol podat také konjunktiválně. Sledovali jsme eventuální lokální podráždění při aplikaci a vliv na chování a základní kardiopulsační parametry.

Midazolam 0,25 mg/kg – haloperidol 0,25 mg/kg (6x) konjunktiválně u králíka

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo po $117,5 \pm 44,9$ sekundách. Ztráta reflexu polohy přetrvávala ve všech případech déle než 20 minut.
- Tepová frekvence: Stoupla z výchozích na $247,3 \pm 23,0$ tepů/min a dále pozvolna klesala na $259,0 \pm 37,2$ tepů/min v 5. minutě, aby dále mírně klesla na $256,8 \pm 40,2$ tepů/min v 10. minutě a dále se držela na přibližně stejné úrovni, takže byla v 15. minutě $261,7 \pm 39,9$ tepů/min a $258,3 \pm 34,0$ tepů/min ve 20. minutě.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Pohybovala se z výchozích $99,7 \pm 0,5$ % v průběhu celé imobilizace nad 98,5 %.

- Systolický krevní tlak: Klesl nevýznamně z výchozích $117,7 \pm 15,3$ torrů na $112,5 \pm 16,3$ torrů v 10. minutě, aby se pak mírně zvýšil na $115,2 \pm 18,0$ torrů v 20. minutě. Diastolický a střední arteriální tlak se chovaly podobně.
- Znamky iritace oka dle modifikovaného testu z normy ČSN EN ISO 10993-10: došlo k podráždění oka po aplikaci haloperidolu.

Diskuze

Výsledky prokázaly rychlý nástup účinku po uvedené kombinaci. To svědčí o výrazném synergickém účinku obou farmak. Farmaka jsme museli aplikovat jednotlivě, protože při jejich smíšení vznikala bílá zákal. V průběhu pokusu byla vynikající kardiopulsační stabilita. Jak jsme však zjistili, haloperidol vyvolával podráždění konjunktivy a králík si třel přední packou oko, do kterého byl nakapán haloperidol. Proto jsme po 6 pokusech od dalšího testování ustoupili.

3.2.5 Konjunktivální aplikace specifických antagonistů a jejich vliv na kardiopulsační parametry při antagonizování konjunktiválně aplikovaných agonistů u králíka

Specifičtí antagonisté nám umožňují velmi dobrou říditelnost účinků alfa-2-sympatomimetik, benzodiazepinů i opioidů. Nejčastěji jsou podáváni i.v. titračním způsobem. Protože mají kratší biologický poločas než většina podaných agonistů (výjimku tvoří remifentanil), jsou k prodloužení svých antagonistických účinků podávány také intramuskulárně. V literatuře jsou ojediněle zprávy o konjunktivální aplikaci specifického antagonisty opioidů – naloxonu. Konjunktiválně aplikovaný naloxon může již ve velmi nízké dávce vyvolat abstinenční příznaky a tak odhalit případné narkomany.

V pokusech na králících nás zajímalo především, jak rychle se specifičtí antagonisté spojivkou vstřebávají, zda působí nějaké podráždění oka a do jaké míry antagonizují účinky agonistů. Sledovali jsme přitom vliv na chování a základní kardiopulsační parametry.

Climazolam 1 mg/kg – sarmazenil 0,25 mg/kg v 10. minutě konjunktiválně u králíka

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo u 9 případů z 10 po $220,0 \pm 117,2$ sekundách.
- Tepová frekvence: Snižovala se z výchozích $265,2 \pm 24,7$ tepů/min, $205,7 \pm 49,3$ tepů/min (5. minuta) až na $202,4 \pm 43,7$ tepů/min (8. minuta), pak se postupně zvyšovala až na $256,3 \pm 21,2$ tepů/min ve 20. minutě.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Klesla z výchozích $98,1 \pm 1,7$ % na $95,7 \pm 2,4$ % ve 3. minutě, dále se pak pohybovala okolo 98 %.
- Systolický krevní tlak: Stoupl z výchozích $105,3 \pm 16,7$ torrů na $118,1 \pm 18,2$ torrů v 5. minutě, dále pak klesal až na $110,6 \pm 28,9$ torrů v 15. minutě, ve 20. minutě opět stoupl

na $114,8 \pm 20,2$ torrů. Diastolický tlak klesal z výchozích $68,2 \pm 10,8$ torrů až na $59,9 \pm 18,0$ torrů (15. minuta), dále pak opět stoupl na $62,0 \pm 16,2$ ve 20. minutě. Střední arteriální tlak stoupl z výchozích $82,3 \pm 12,4$ torrů až na $84,6 \pm 12,7$ torrů (5. minuta), dále pak klesal na $78,2 \pm 19,3$ torrů (15. minuta) a opět stoupl na $80,9 \pm 16,1$ ve 20. minutě.

- Znamky iritace oka dle modifikovaného testu z normy ČSN EN ISO 10993-10 nebyly pozorovány.

Diskuze ke konjunktiválnímu podání benzodiazepinů a jejich kombinací

Výsledky ukázaly, že midazolam má velmi rychlý nástup účinku. V průměru za 1 minutu a 20 sekund došlo ke ztrátě reflexu polohy. Tepová frekvence se prakticky nezměnila, stejně tak systolický krevní tlak. Respirační parametry byly nepatrně sníženy. Koncentrovaný midazolam však vedl k podráždění spojivky a třetího očního víčka. V budoucnosti plánujeme použít méně koncentrovaný midazolam. Clomazepam, blízký příbuzný midazolamu, je používán ve veterinární medicíně. My jsme ho použili proto, že má dvojnásobnou koncentraci oproti běžně dostupnému midazolamu – 10 mg/ml. Ke ztrátě reflexu polohy došlo v průměru za 3,5 minut. Tepová frekvence nebyla výrazně ovlivněna. Saturace hemoglobinu kyslíkem ležela v pásmu normy. Midazolam má poměrně kyselé pH mezi 2,5–3,5, a tak zůstává otázkou jeho tolerance konjunktivou.

3.2.6 Vliv specifického antagonisty flumazenilu na chování a základní kardiopulsační parametry

Flumazenil nazálně u králíka

Flumazenil je parciální agonista benzodiazepinů, jak prokázaly experimentální pokusy i klinické studie. Také naše výzkumy prokázaly sedativní účinky flumazenilu u králíka i makaka po intramuskulární aplikaci. V následujících pokusech nás zajímalo, zda je flumazenil účinný také po nazální aplikaci. Sledovali jsme opět jeho vliv na chování a základní kardiopulsační parametry.

Flumazenil 0,1 mg nazálně

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo v průměru za $265,0 \pm 141,9$ sekund. Ztráta reflexu polohy trvala pouze ve dvou případech více jak 20 minut, v ostatních případech do 11–17 minut.
- Tepová frekvence: Klesla z výchozích $241,1 \pm 21,6$ tepů/min na $219,9 \pm 28,6$ tepů/min v 1. minutě, aby v dalších minutách stoupala, takže v 5. minutě byla $248,1 \pm 30,4$ tepů/min. Vzestup dále pokračoval, takže v 10. minutě byla tepová frekvence $255,8 \pm 30,2$ tepů/min. V dalších minutách až do konce pokusu se držela tepová frekvence přibližně na stejných hodnotách, takže byla v 15. minutě $255,8 \pm 23,7$ tepů/min a ve 20. minutě $250,1 \pm 25,9$ tepů/min.

- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Klesla z výchozích $98,3 \pm 1,0$ % na $97,2 \pm 1,7$ % v 1. minutě, aby v dalších minutách opět stoupala, takže byla v 5. minutě $98,4 \pm 1,0$ %. V dalším průběhu se držela přibližně stejných hodnot, takže byla v 10. minutě $97,7 \pm 1,2$ %, v 15. minutě $97,9 \pm 1,4$ % a ve 20. minutě $98,1 \pm 0,8$ %.
- Systolický krevní tlak: Stoupl z výchozích $110,6 \pm 9,4$ torrů na $116,0 \pm 11,2$ torrů v 10. minutě, aby se v dalších minutách držel přibližně na stejné úrovni, takže byl ve 20. minutě $113,9 \pm 11,5$ torrů ve 20. minutě. Diastolický a střední arteriální tlak se chovaly podobně.

Diskuze

Výsledky ukázaly, že flumazenil i ve velmi nízké dávce má i po nazální aplikaci sedativní účinek u králíka. Ke ztrátě reflexu polohy došlo v průměru za $4,5$ minut ± 1 minuta 45 sekund. Ztráta reflexu polohy však byla krátkodobá a trvala pouze 11–17 minut, jen ve 2 případech více jak 20 minut. Tepová frekvence nejprve výrazně poklesla (reflexní reakce nosní sliznice na aplikaci) a pak se zvyšovala i nad výchozí hodnoty. Rovněž tak se chovala saturace hemoglobinu kyslíkem, která v průběhu pokusu stoupala k výchozím hodnotám. Systolický krevní tlak nejprve mírně stoupl a pak se vrátil k výchozím hodnotám. Flumazenil je tedy velmi účinný i po nazální aplikaci nízkých dávek.

3.3 Ketamin

Ketamin je disociativní anestetikum s velmi dobrými analgetickými vlastnostmi. Výhodou je jeho sympatomimetický efekt a zachování svalového tonu bez poruch průchodnosti dýchacích cest.

3.3.1 Ketamin a jeho kombinace nazálně u králíka

Kombinace midazolam – ketamin je oblíbená v urgentní medicíně a medicíně katastrof. Nejčastěji je aplikována frakcionovaně intravenózně, méně často intramuskulárně. V pokusech na králících jsme testovali pravotočivý izomer ketaminu v různých dávkách a jeho kombinaci s midazolamem. Zajímalo nás také, jak přídavek hyaluronidázy ovlivní rychlost ztráty reflexu polohy. Sledovali jsme vliv ketaminu a jeho kombinace s midazolamem na chování a základní kardiopulsační parametry.

Pravotočivý izomer ketaminu 2,5 mg/kg nazálně u králíka

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo v 8 případech z 10 za $381,3 \pm 151,3$ sekund. Ztráta reflexu polohy byla delší než 20 minut ve 4 případech, v ostatních případech trvala od 13. do 16. minuty.
- Tepová frekvence: Klesla z výchozích $254,7 \pm 32,8$ tepů/min na $206,8 \pm 35,4$ v 1. minutě a na $199,5 \pm 39,5$ ve 2. minutě, aby v dalších minutách nastal vzestup na $228,1 \pm 40,4$

tepů/min v 5. minutě a na $226,3 \pm 39,0$ tepů/min v 10. minutě. V dalších minutách se tepová frekvence držela na přibližně stejné úrovni, takže v 15. minutě byla $226,4 \pm 34,6$ tepů/min a ve 20. minutě byla $229,3 \pm 34,4$ tepů/min.

- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Klesla z výchozích $98,9 \pm 0,7$ % na $96,6 \pm 2,4$ % v 1. minutě, aby dále stoupla v 5. minutě na $97,4 \pm 1,7$ % a dále stoupala na $98,0 \pm 1,2$ % v 10. minutě. V dalších minutách se v podstatě neměnila, takže byla v 15. minutě $97,8 \pm 1,5$ % a ve 20. minutě $97,9 \pm 0,9$ %.
- Systolický krevní tlak: Z výchozích $122,3 \pm 13,5$ torrů klesl na $107,0 \pm 11,5$ torrů v 5. minutě, aby v dalších minutách mírně stoupl na $112,8 \pm 15,0$ torrů v 10. minutě a $110,4 \pm 12,2$ torrů ve 20. minutě. Diastolický a střední arteriální tlak se chovaly podobně.

Pravotočivý izomer ketaminu 2,5 mg/kg – hyáza 150 m.j.

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo ve všech případech za $83,8 \pm 16,4$ sekund. Ztráta reflexu polohy byla v 9 případech delší než 20 minut, pouze v 1 případě trvala do 7 minut.
- Tepová frekvence: Klesla z výchozích $256,3 \pm 24,7$ tepů/min na $201,9 \pm 38,6$ tepů/min v 1. minutě, aby v dalších minutách stoupla na $232,5 \pm 27,4$ tepů/min ve 2. minutě. V dalších minutách se pohybovala přibližně na této úrovni, takže v 5. minutě byla $224,8 \pm 24,0$ tepů/min v 10. minutě $226,7 \pm 19,0$ tepů/min, v 15. minutě $224,8 \pm 18,5$ tepů/min a ve 20. minutě $227,8 \pm 13,6$ tepů/min.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Klesla z výchozích $98,5 \pm 0,8$ % na $94,9 \pm 2,7$ % v 1. minutě, aby v dalších minutách opět stoupla, takže byla $96,6 \pm 1,4$ % v 5. minutě a $96,5 \pm 1,4$ % v 10. minutě. V dalších minutách došlo k mírnému vzestupu a v 15. minutě byla $97,5 \pm 0,8$ % a ve 20. minutě $98,3 \pm 0,9$ %.
- Systolický krevní tlak: Z výchozích $112,1 \pm 15,3$ torrů klesl na $110,6 \pm 19,6$ torrů ve 3. minutě, v 5. minutě byl $117,1 \pm 15,5$ torrů a v dalších minutách se držel přibližně na této úrovni, takže byl v 10. minutě $113,0 \pm 8,8$ torrů, v 15. minutě $115,9 \pm 7,9$ a ve 20. minutě $116,1 \pm 9,2$ torrů. Diastolický a střední arteriální tlak se chovaly podobně.

S-(+)-ketamin 5 mg/kg – midazolam 0,25 mg/kg nazálně u králíka

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo za $94,5 \pm 22,6$ sekund. Přetrvávala ve všech 10 případech více než 20 minut.
- Tepová frekvence: Z výchozích $277,2 \pm 29,8$ tepů/min klesla na $238,7 \pm 41,5$ ve 3. minutě, aby v dalších minutách se mírně zvýšila, takže byla $242,2 \pm 40,0$ v 5. minutě, dále $246,1 \pm 44,8$ tepů/min v 10. minutě, pak opět pozvolna klesala, takže byla $240,7 \pm 41,6$ tepů/min v 15. minutě a $234,5 \pm 38,0$ tepů/min ve 20. minutě.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Klesla z výchozích $98,4 \pm 0,9$ % na $96,1 \pm 2,5$ % ve 3. minutě a v 5. minutě byla $95,4 \pm 2,5$ % a v dalších minutách dále klesala, takže byla v 10.

minutě $94,4 \pm 2,9$ %. Dále následoval pozvolný vzestup, takže v 15. minutě byla $95,6 \pm 2,4$ % a ve 20. minutě byla $97,2 \pm 1,7$ %.

- Systolický krevní tlak: Z výchozích $119,2 \pm 13,0$ torrů stoupl na $129,1 \pm 13,9$ torrů v 5. minutě, aby v dalších minutách opět klesal, takže byl v 10. minutě $121,3 \pm 15,7$ torrů a ve 20. minutě $119,9 \pm 11,7$ torrů. Diastolický a střední arteriální tlak se chovaly podobně.

Závěr: Pravotočivý izomer ketaminu má velmi rychlý nástup účinku se ztrátou reflexu polohy.

Ketamin 5 mg/kg – medetomidin 25 µg/kg nazálně u králíka

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo ve všech případech za $217,0 \pm 70,9$ sekund. Ztráta reflexu polohy trvala v 8 případech více než 20 minut a ve 2 případech do 17. minuty.
- Tepová frekvence: Klesla z výchozích $259,6 \pm 28,6$ tepů/min na $179,0 \pm 48,1$ v 1. minutě, a $172,8 \pm 43,7$ ve 2. minutě, aby v dalších minutách stoupala, takže byla v 5. minutě $200,9 \pm 34,6$ tepů/min a v 10. minutě $191,6 \pm 24,2$ tepů/min, V dalších minutách se pak držela v podstatě na stejné úrovni, takže byla v 15. minutě $189,7 \pm 21,1$ tepů/min a $195,1 \pm 20,1$ tepů/min ve 20. minutě.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Klesla z výchozích $99,1 \pm 0,8$ % na $93,6 \pm 3,4$ % v 1. a $93,4 \pm 4,5$ % ve 2. minutě, aby v dalších minutách opět stoupala, takže byla v 5. minutě $95,1 \pm 3,0$ % a $95,9 \pm 3,2$ % v 10. minutě. V dalším průběhu opět mírně stoupla, takže byla v 15. minutě $96,2 \pm 2,6$ % a ve 20. minutě byla $96,9 \pm 1,9$ %.
- Systolický krevní tlak: Z výchozích $110,2 \pm 16,1$ torrů stoupl na $121,5 \pm 14,4$ torrů ve 3. minutě, aby v dalších minutách klesl na $111,2 \pm 11,8$ v 10. minutě a $108,5 \pm 11,6$ torrů v 15. minutě a ve 20. minutě $100,9 \pm 7,7$ torrů. Diastolický a střední arteriální tlak se chovaly podobně.

Trojkombinace medetomidin – midazolam – ketamin (pravotočivý izomer ketaminu) nazálně u makaka viz kapitola 3.2.2.1

Medetomidin – midazolam – ketamin je neopioidní kombinace, se kterou jsme získali příznivé zkušenosti již při intramuskulární aplikaci u králíka a makaka. Samotný S-(+)-ketamin vedl v dávce 2,5 mg/kg ke ztrátě reflexu polohy v průměru za 6–7 minut od aplikace. K S-(+)-ketaminu jsme přidali proto medetomidin a midazolam a zkoumali vliv na chování a základní kardiorespirační parametry.

S-(+)-ketamin 2,5 mg/kg – dexmedetomidin 25 µg/kg – midazolam 0,25 mg/kg nazálně u králíka

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo za $216,5 \pm 94,2$ sekund. Ztráta reflexu polohy byla zachována ve všech případech více než 20 minut.

- Tepová frekvence: Klesla z výchozích $234,8 \pm 40,5$ tepů/min na $192,8 \pm 23,2$ tepů/min v 1. minutě a dále pak stoupala, takže v 5. minutě byla $213,4 \pm 31,2$ tepů/min. V dalších minutách opět klesala, takže byla $194,3 \pm 30,9$ tepů/min v 10. minutě. Pokles dále pokračoval, takže tepová frekvence byla v 15. minutě $183,3 \pm 24,5$ tepů/min a ve 20. minutě $175,4 \pm 16,0$ tepů/min.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Snížila se nevýznamně z výchozích $98,1 \pm 1,1$ % na $97,0 \pm 1,5$ % v 5. minutě a dále klesala, takže byla v 10. minutě $96,2 \pm 2,1$ %. V 11. minutě byl pokles na $91,1 \pm 2,6$ %, pak následoval mírný vzestup na $92,3 \pm 1,3$ % v 15. minutě a $93,7 \pm 1,5$ % ve 20. minutě.
- Systolický krevní tlak: Z výchozích $121,5 \pm 15,7$ torrů se udržel ve 3. minutě na stejné úrovni, takže byl $120,5 \pm 12,5$ torrů, ale do 5. minuty klesl na $112,3 \pm 12,3$ torrů a na $104,2 \pm 5,8$ torrů, aby v dalších minutách se držel prakticky na stejné úrovni, takže byl v 15. minutě $107,6 \pm 10,6$ torrů a ve 20. minutě byl $103,0 \pm 10,9$ torrů. Diastolický a střední arteriální tlak se chovaly podobně.

Souhrnná diskuze k nazálnímu podání ketaminu

Pravotočivý izomer ketaminu nazálně byl účinný již v poměrně nízké dávce $2,5$ mg/kg. Po přidavku hyaluronidázy došlo k markantnímu snížení doby nutné ke ztrátě reflexu polohy z $6,5 \pm 2,5$ min na $1,5$ min ± 15 sekundy. Se zvýšením dávky pravotočivého izomeru ketaminu dochází k podstatnému snížení času ke ztrátě reflexu polohy. Podle osobního sdělení Erhardta (Mnichov, 2003) má pravotočivý izomer ketaminu výrazně hlubší hypnotický účinek na hlodavce a králíka než racemát ketaminu. Kardiorespirační parametry nebyly podstatněji ovlivněny.

Při kombinaci pravotočivého izomeru ketaminu s midazolamem byla ztráta reflexu polohy velmi rychlá a kardiorespirační parametry byly stabilní. Při kombinaci s medetomidinem byla pomalejší ztráta reflexu polohy, větší ovlivnění tepové frekvence. Systolický krevní tlak nejprve charakteristicky stoupl a pak se snížil k výchozím hodnotám.

Trojkombová kombinace ketamin – midazolam – dexmedetomidin vedla ke ztrátě reflexu polohy v průměru za $3,5 \pm 1,5$ minuty, což je zkrácení imobilizačního času oproti samotnému S-(+)-ketaminu. Tepová frekvence výrazně poklesla vlivem medetomidinu. Překvapivě také saturace hemoglobinu kyslíkem klesla až na hodnoty 91 %. Výsledky ukázaly velké ovlivnění kardiorespiračních parametrů. Protože midazolam – medetomidin mají velký synergický účinek, plánujeme v příštích pokusech redukci jejich dávkování.

3.3.2 Kombinace ketamin – remifentanil s midazolamem nebo medetomidinem nazálně u makaka

Ketamin je v klinice užíván nazálně k premedikaci dětí. Jeho nevýhodou je příliš nízká koncentrace, což vede k vysokému aplikačnímu objemu. Ve své experimentální práci jsme

proto kombinovali ketamin s dalšími farmaky – midazolamem a remifentanilem nebo medetomidinem a remifentanilem, abychom redukovali dávku ketaminu. Opět jsme hodnotili vliv této trojkombinace na chování a základní kardiopulsační parametry.

Ketamin 2,5 mg/kg – midazolam 0,25 mg/kg – remifentanil 10 µg/kg nazálně u makaka

- Vliv na CNS: Nástup účinku byl za $152,0 \pm 35,2$ sekundy. Imobilizace byla dosažena v 5 případech za $630,0 \pm 172,3$ sekundy. V ostatních případech byla dosažena silná sedace a makak mohl být pouze lehce přidržován na stole z bezpečnostních důvodů. Ke ztrátě úchopového reflexu došlo za $270,0 \pm 113,8$ sekund.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem byla ve 3. minutě $96,7 \pm 3,3$ % a v dalších minutách se udržovala přibližně na stejné úrovni, takže byla v 5. minutě $96,9 \pm 2,7$ %, v 10. minutě $97,0 \pm 2,4$ %, v 15. minutě $96,9 \pm 3,1$ % a ve 20. minutě $97,5 \pm 2,5$ %.
- Tepová frekvence byla $203,1 \pm 34,6$ tepů/min ve 3. minutě, dále se nezměnila a byla v 5. minutě $203,8 \pm 31,2$ tepů/min, dále klesala, takže byla v 10. minutě $197,2 \pm 29,7$ tepů/min, $187,5 \pm 25,0$ tepů/min v 15. minutě a $181,7 \pm 24,2$ tepů/min ve 20. minutě.
- Systolický krevní tlak klesl na $120,9 \pm 6,0$ ve 3. minutě na $115,9 \pm 9,7$ torrů v 5 minutě, aby v dalších minutách mírně stoupl, takže byl v 10. minutě $116,7 \pm 8,1$ torrů a ve 20. minutě $115,7 \pm 12,1$ torrů. Podobně se choval i diastolický a střední arteriální tlak.

Ketamin 2,5 mg/kg – medetomidin 25 µg/kg – remifentanil 10 µg/kg nazálně u makaka

- Vliv na CNS: Nástup účinku byl patrný za $143,0 \pm 49,8$ sekundy. K úplné imobilizaci došlo ve 4 případech za $270,0 \pm 99,5$ sekundy. V ostatních případech byla silná sedace se ztrátou agresivity. Makaka jsme pouze zcela volně přidržovali na podložce. Ke ztrátě úchopového reflexu došlo za $362,00 \pm 278,1$ sekund.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem byla ve 3. minutě $98,8 \pm 0,9$ % a dále se držela v průběhu celého pokusu prakticky na stejných hodnotách, takže byla v 5. minutě $98,8 \pm 0,9$ %, v 10. minutě byla $98,8 \pm 1,2$ %, v 15. minutě $98,9 \pm 1,0$ % a $98,8 \pm 1,0$ % ve 20. minutě.
- Tepová frekvence klesla z výchozích $174,4 \pm 23,3$ ve 3. minutě na $160,6 \pm 21,3$ tepů/min v 5. minutě a dále klesala, takže byla v 10. minutě $151,4 \pm 28,8$ tepů/min a $136,3 \pm 21,7$ tepů/min ve 20. minutě.
- Systolický krevní tlak klesl z výchozích $127,9 \pm 7,6$ torrů ve 3. minutě na $125,6 \pm 8,2$ torrů v 5. minutě a $122,3 \pm 9,6$ v 10. minutě a dále na $117,4 \pm 10,2$ torrů ve 20. minutě. Diastolický a střední arteriální tlak se chovaly podobně.

Diskuze k nazálnímu podání ketaminu v trojkombinaci nazálně u makaka

K úplné imobilizaci makaka došlo v 5 případech při kombinaci ketaminu s remifentanilem a midazolamem a ve 4 případech při kombinaci ketamin – remifentanil – medetomidin. V první kombinaci byla imobilizace v průměru za $10,5 \pm 3$ minuty. Ve druhé kombinaci za $4,5 \pm 1,5$ minuty. Saturace hemoglobinu kyslíkem byla vyšší ve skupině s medetomidinem, ve skupině s midazolamem naopak nižší. V obou případech však klinicky nevýznamná. Tepová frekvence klesla významně ve skupině s medetomidinem ve srovnání s midazolamem. Systolický krevní tlak se u obou kombinací podstatně neměnil.

Medetomidin v trojkombinaci vede k výrazně rychlejší imobilizaci zvířat, ale také k výraznějšímu snížení tepové frekvence, která však není klinicky významná. Rovněž respirační parametry jsou změněny klinicky nevýznamně.

3.3.3 Trojkombinace ketamin – medetomidin – midazolam bukálně u makaka

Po předchozích zkušenostech s konjunktivální, nazální a intramuskulární aplikaci u králíka a konjunktivální a nazální aplikaci u makaka jsme testovali schopnost bukálního vstřebávání této kombinace a jejího vlivu na chování a základní kardiorespirační parametry.

Ketamin 10 mg/kg – medetomidin 150 µg/kg – midazolam 2 mg/kg bukálně u makaka

- Vliv na CNS: Nástup účinku byl za $110,0 \pm 38,3$ sekund. K imobilizaci došlo v 9 případech za $556,7 \pm 305,6$ sekund. K ztrátě úchopového reflexu došlo za $510,0 \pm 248,3$ sekund.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem stoupla z výchozích $97,2 \pm 1,6$ % ve 3. minutě na $98,5 \pm 1,1$ % v 5. minutě, aby v dalších minutách klesla na $97,5 \pm 1,6$ % v 10. minutě, $95,9 \pm 2,3$ % v 15. minutě a $95,5 \pm 1,3$ % ve 20. minutě.
- Tepová frekvence stoupla z výchozích $166,4 \pm 16,1$ tepů/min ve 3. minutě na $175,6 \pm 22,8$ tepů/min v 5. minutě a dále klesala, takže byla $152,4 \pm 21,2$ tepů/min v 10. minutě, $137,8 \pm 13,3$ tepů/min v 15. minutě a $124,3 \pm 12,0$ tepů/min ve 20. minutě.
- Systolický krevní tlak klesl z $130,3 \pm 5,7$ torrů ve 3. minutě na $128,5 \pm 9,4$ torrů v 5. minutě a na $118,7 \pm 8,2$ torrů v 10. minutě, $112,2 \pm 10,8$ torrů v 15. minutě a ve 20. minutě $111,0 \pm 10,8$ torrů. Diastolický krevní a střední arteriální tlak se chovaly podobně.

Diskuze

Nástup účinku byl rychlý, za $2 \pm 0,5$ minut. Ke ztrátě reflexu polohy došlo v průměru za 9 ± 5 minut. V průběhu pokusu došlo k poklesu tepové frekvence a systolického krevního tlaku. Saturace hemoglobinu kyslíkem byla vždy nad 95 %. Tato trojkombinace se tedy osvědčila i při tomto způsobu aplikace.

3.3.4 S-(+)-ketamin a jeho kombinace s midazolamem při konjunktiválním podání u králíka

Ketamin je v současné době používán také k léčbě akutní a chronické bolesti. Nejčastější způsob aplikace je i. m. nebo i. v. Osvědčily se však i netradiční způsoby aplikace perorální a nazální. V našich experimentech jsme zjišťovali, jak rychle pravotočivý izomer ketaminu proniká konjunktivální sliznicí a jaký vliv má na chování a základní kardiopulsační parametry. Pravotočivý izomer jsme zvolili kromě vyšší účinnosti, také proto, že neobsahuje konzervační látky, jak je tomu u racemického ketaminu. Předchozí průběžné pokusy s racemickým ketaminem nám ukázaly, že racemický ketamin působí iritaci konjunktivy pravděpodobně účinkem konzervačních látek. Kombinaci s midazolamem jsme zvolili s cílem potlačit psychomimetické účinky pravotočivého ketaminu i jeho stimulační vliv na oběh. Opět jsme sledovali rychlost nástupu účinku, vliv na chování a základní kardiopulsační parametry.

S-(+)-ketamin 2,5 mg/kg konjunktiválně u králíka

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo po $225,5 \pm 153,9$ sekundách. Někteří králíci vykazovali v průběhu účinku ketaminu určitý neklid. Měli široce otevřené oči s mydriázou. Ztráta reflexu polohy byla ve 4 případech více jak 20 minut, v ostatních případech činila 7–16 minut.
- Tepová frekvence: Stoupla nevýznamně z výchozích $255,8 \pm 24,7$ tepů/min na $269,6 \pm 21,3$ tepů/min v 5. minutě a dále mírně klesla, takže v 10. minutě byla $265,8 \pm 26,0$ tepů/min, aby se v dalším průběhu až do 20. minuty prakticky nezměnila, kdy byla $267,8 \pm 20,4$ tepů/min.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Byla $99 \% \pm 1,0$ a držela se v průběhu celé imobilizace nad $98,5 \%$.
- Systolický krevní tlak: Klesl z výchozích $114,3 \pm 8,6$ torrů na $112,5 \pm 8,2$ torrů v 5. minutě, aby dále klesl na $109,1 \pm 13,2$ torrů v 15. minutě. Ve 20 minutě opět mírně stoupl na $113,9 \pm 11,9$ torrů. Diastolický a střední arteriální tlak se chovaly podobně.
- Znamky iritace oka dle modifikovaného testu z normy ČSN EN ISO 10993-10 nebyly pozorovány.

S-(+)-ketamin 2,5 mg/kg – midazolam 0,25 mg/kg konjunktiválně u králíka

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo po $112,0 \pm 33,4$ sekundách.
- Tepová frekvence: Stoupla z výchozích $249,2 \pm 19,1$ tepů/min na $250,8 \pm 19,2$ tepů/min v 5. minutě a na $248,0 \pm 16,1$ tepů/min v 10. minutě. Pokles tepové frekvence dále mírně pokračoval, takže byl $241,6 \pm 22,3$ tepů/min v 15. minutě a dále se mírně zvýšil $243,2 \pm 17,8$ tepů/min ve 20. minutě.

- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Pohybovala se z výchozích $99,0 \pm 1,2$ % v průběhu celé imobilizace na 98 % a dále na $98,0 \pm 0,6$ % ve 20. minutě.
- Systolický krevní tlak: Klesl z výchozích $129,7 \pm 12,5$ torrů na $123,7 \pm 18,2$ torrů v 5. minutě. Poklesl, dále pokračoval až na $112,7 \pm 10,0$ torrů v 15 minutě, aby se pak mírně zvýšil na $124,6 \pm 16,2$ torrů ve 20 minutě. Diastolický a střední arteriální tlak se chovaly podobně.
- Známky iritace oka dle modifikovaného testu z normy ČSN EN ISO 10993-10 nebyly pozorovány.

Souhrnná diskuze ke konjunktiválnímu podání ketaminu u králíka

S-(+)-ketamin samotný měl delší nástup účinku za 3,5–5 minut s velkým rozptylem (nejdelší čas byl 10,5 minuty). Délka účinku však při uvedeném dávkování byla přibližně 10 minut, v jednotlivých případech déle. Poměrně nízká dávka S-(+)-ketaminu versus účinek svědčí o dobrém vstřebávání po konjunktivální aplikaci. Na některých králících jsme pozorovali určité projevy neklidu a patrně psychomimetických účinků, které jsou typické pro ketamin. Oči králíka byly široce otevřené s mydriázou. S-(+)-ketamin na rozdíl od racemického ketaminu nedráždí oční spojivku. Je to patrně nepřítomností konzervačních látek, které jsou typické pro racemický ketamin. Je proto vhodný pro konjunktivální aplikaci.

Výsledky ukázaly, že S-(+)-ketamin v kombinaci s midazolamem má velmi krátký imobilizační čas v průměru necelé 2 minuty. Byla vynikající kardiorespirační stabilita. Midazolam způsobil zklidnění tepové frekvence

3.3.5 Trojkombinace S-(+)-ketamin – midazolam – medetomidin u makaka konjunktiválně

Tuto trojkombinaci jsme testovali na králících intramuskulárně i nazálně nebo konjunktiválně. Dosáhli jsme ztráty reflexu polohy s výbornými kardiorespiračními parametry. Také u makaka jsme studovali tuto kombinaci intramuskulárně, nazálně a bukálně. Rozhodli jsme se proto vyzkoušet zmíněnou kombinaci u makaka i konjunktiválně a sledovat vliv na chování a základní kardiorespirační parametry.

S-(+)-ketamin 0,5 mg/kg – midazolam 0,1 mg/kg – medetomidin 25 µg/kg konjunktiválně u makaka

- Vliv na CNS: K prvním známkám nástupu účinku došlo v průměru za $286,0 \pm 201,8$ sekund, imobilizační čas byl v 8 případech $591,4 \pm 255,4$ sekund a ke ztrátě úchopového reflexu došlo rovněž v 8 případech za $506,3 \pm 261,3$ sekund. K probuzení došlo po atipamezolu v dávce 1 mg i.m. v průměru za $5,6 \pm 3,7$ minut, ve 4 případech byl makak stále vzhůru a nepotřeboval specifického antagonistu.

- Saturace hemoglobinu kyslíkem byla ve 3. minutě $97,8 \pm 2,1$ % a klesla v 10. minutě na $96,7 \pm 1,2$ % a dále mírně stoupla na $97,2 \pm 1,2$ % v 15. minutě a opět klesla na $96,6 \pm 1,4$ % ve 20. minutě.
- Tepová frekvence byla ve 3. minutě $135,3 \pm 8,9$ tepů/min a v 5. minutě $133,2 \pm 11,1$ tepů/min a dále klesala na $128,4 \pm 16,7$ v 10. minutě tepů/min, v 15. minutě $120,9 \pm 16,8$ tepů/min a v 20. minutě $115,5 \pm 15,7$ tepů/min.
- Systolický krevní tlak byl ve 3. minutě $117,5 \pm 9,7$ torrů a v 5. minutě $120,6 \pm 12,7$ torrů, aby v dalších minutách klesl na $109,9 \pm 12,5$ torrů v 10. minutě, na $108,0 \pm 8,2$ torrů v 15. minutě a na $110,9 \pm 11,8$ torrů ve 20. minutě. Podobně se choval i diastolický a střední arteriální tlak.
- Po podání antagonisty došlo k probuzení zvířete v průměru za $5,0 \pm 6,7$ minut.

Diskuze

Ke ztrátě reflexu polohy došlo v průměru za 10 ± 4 min u 80 % makaků. U 40 % makaků došlo ke spontánnímu probuzení po 20 minutách od aplikace. U ostatních po podání atipamezolu došlo k probuzení v průměru za 4–5 minut. Saturace hemoglobinu kyslíkem nebyla podstatněji ovlivněna, tepová frekvence vlivem alfa-2-sympatomimetik poklesla, také systolický krevní tlak po přechodném zvýšení klesl na výchozí hodnoty. Tato neopioidní trojkombinace skýtá četné výhody. Předně je výrazně redukován event. výskyt dechové deprese, která je velmi častá při kombinaci s opioidem. Kromě toho 2 komponenty jsou antagonistovatelné specifickými antagonisty. Midazolam a medetomidin mají výrazný synergický účinek, takže významně redukuje dávku ketaminu až o 80 %.

3.4 Tiletamin

Tiletamin je v současné době nejsilnější disociativní anestetikum používané ve veterinární anesteziologii. Je přibližně 5krát silnější než ketamin. Má stejné farmakologické účinky jako ketamin. Psychomimetické účinky jsou však více vyznačeny a hrozí poškození určitých oblastí mozku (Olney J. W. et al., 1989). Působí výraznou tachykardií (Hess L., 1991). V pokusech na králících jsme se rozhodli testovat tiletamin a jeho kombinaci s různými farmaky po konjunktivální aplikaci. Sledovali jsme především rychlost nástupu účinku, imobilizační čas a ovlivnění základních kardiopulsačních parametrů.

3.4.1 Tiletamin v kombinaci s farmaky konjunktiválně u králíka

Tiletamin 1 mg/kg – detomidin 100 µg/kg konjunktiválně u králíka

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo po $114,5 \pm 23,8$ sekundách.

- Tepová frekvence: Klesla z výchozích $262,5 \pm 18,1$ tepů/min na $249,6 \pm 17,6$ tepů/min (v 5. minutě), $232,2 \pm 21,2$ tepů/min (v 10. minutě) až na $215,4 \pm 21,5$ tepů/min ve 20. minutě.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Pohybovala se v průměru mezi 98 % – 99 %.
- Systolický krevní tlak: Stoupl z výchozích $115,4 \pm 15,4$ torrů na $119,6 \pm 10,8$ torrů ve 3. minutě, dále pak klesl na $115,5 \pm 19,0$ torrů v 5. minutě, v 10. minutě se opět zvýšil na $116,1 \pm 16,8$ torrů, aby pak v 15. minutě klesl až na $108,3$ torrů, ve 20. minutě pak opět stoupl na $109,9 \pm 14,1$ torrů. Diastolický tlak klesal z výchozích $66,8 \pm 10,2$ torrů na $60,4 \pm 13,5$ torrů (5. minuta), dále pak stoupl na $64,5 \pm 14,5$ torrů (10. minuta), v 15. minutě opět klesl až na $55,0 \pm 9,8$ torrů, ve 20. minutě činil $61,2 \pm 9,7$ torrů. Střední arteriální tlak klesal z výchozích $84,4 \pm 10,7$ torrů na $80,1 \pm 14,6$ torrů (5. minuta), dále pak stoupl na $82,8 \pm 14,2$ torrů (10. minuta), v 15. minutě opět klesl až na $74,1 \pm 8,2$ torrů, ve 20. minutě se zvýšil na $76,5 \pm 10,0$ torrů.

Tiletamin 1 mg/kg – climazolam 0,25 mg/kg – remifentanil 5 µg/kg konjunktiválně u králíka

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo po $114,5 \pm 38,8$ sekundách.
- Tepová frekvence: Výchozí hodnota činila $263,5 \pm 33,7$ tepů/min, dále pak kolísala mezi $261,5 \pm 33,2$ a $265,3 \pm 31,1$ torrů až na $260,6 \pm 29,1$ tepů/min (v 5. minutě). Mezi 6. a 9. minutou hodnota opět kolísala mezi $259,5 \pm 29,2$ a $261,7 \pm 30,9$ tepů/min. V 10. minutě pak činila $260,9 \pm 27,3$ a klesala až na $251,4 \pm 23,5$ tepů/min 19. minutě, ve 20. minutě se opět zvýšila na $253,1 \pm 22,0$ tepů/min.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Pohybovala se v průměru okolo 98 %.
- Systolický krevní tlak: Klesl z výchozích $111,1 \pm 17,8$ torrů na $107,4 \pm 21,3$ torrů ve 3. minutě, dále pak stoupl až na $112,2 \pm 15,3$ torrů v 10. minutě, pak opět klesl až na $104,8 \pm 15,4$ (15. minuta), ve 20. minutě činil $108,4 \pm 13,2$ torrů. Diastolický tlak klesl z výchozích $62,6 \pm 12,1$ torrů až na $58,1 \pm 10,7$ torrů (5. minuta), dále se zvýšil na $65,6 \pm 12,8$ torrů (10. minuta), pak opět klesl na $62,0 \pm 9,0$ torrů (15. minuta) a ve 20. minutě vystoupal až na $66,6 \pm 11,6$ torrů. Střední arteriální tlak klesl z výchozích $80,2 \pm 11,6$ torrů až na $77,0 \pm 12,6$ torrů (5. minuta) a dále pak stoupl na $82,6 \pm 11,0$ torrů v 10. minutě, pak opět klesl na $77,6 \pm 9,5$ (15. minuta), ve 20. minutě pak činil $81,7 \pm 9,6$ torrů.

Tiletamin 1 mg/kg – azaperon 0,25 mg/kg – climazolam 0,25 mg/kg konjunktiválně u králíka

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo po $175,5 \pm 78,2$ sekundách.
- Tepová frekvence: Stoupla z výchozích $254,4 \pm 33,6$ tepů/min na $268,7 \pm 26,7$ tepů/min (ve 4. minutě), poté klesala na $253,6 \pm 28,0$ tepů/min (v 10. minutě), $246,6 \pm 28,2$ (v 15. minutě), až na $238,9 \pm 32,2$ tepů/min ve 20. minutě.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Pohybovala se v průměru mezi 98 % – 99 %.

- Systolický krevní tlak: Klesl z výchozích $121,0 \pm 22,5$ torrů na $101,5 \pm 16,3$ torrů ve 3. minutě, dále stoupl až na $108,0 \pm 15,0$ torrů v 5. minutě a opět klesl na $101,0 \pm 10,5$ (10. minuta), poté stoupl až na $106,1 \pm 12,5$ torrů ve 20. minutě. Diastolický tlak stoupl z výchozích $59,7 \pm 6,9$ torrů na $63,8 \pm 12,8$ torrů (3. minuta), dále se snižoval až na $56,9 \pm 8,5$ torrů v 10. minutě a opět stoupl na $65,2 \pm 12,4$ torrů ve 20. minutě. Střední arteriální tlak klesal z výchozích $81,5 \pm 9,7$ torrů až na $72,3 \pm 7,9$ torrů (10. minuta) a dále pak stoupl na $79,8 \pm 10,0$ torrů ve 20. minutě.

Tiletamin 1 mg/kg – medetomidin 25 µg/kg – remifentanil 5 µg/kg konjunktiválně u králíka

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo po $201,9 \pm 165,2$ sekundách.
- Tepová frekvence: Výchozí hodnota činila $273,5 \pm 25,3$ tepů/min, dále pak kolísala mezi $266,6 \pm 22,3$ a $275,9 \pm 13,0$ torrů (7. minuta), dále pak klesala až na $263,3 \pm 15,2$ tepů/min v 15. minutě, $258,8 \pm 12,2$ v 19. minutě a ve 20. minutě opět stoupla na $260,8 \pm 13,9$ tepů/min.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Pohybovala se v průměru okolo 98 %.
- Systolický krevní tlak: Klesl z výchozích $114,9 \pm 14,3$ torrů na $113,3 \pm 20,5$ torrů ve 3. minutě, dále stoupl až na $118,4 \pm 17,0$ torrů v 5. minutě a opět klesl až na $110,8 \pm 27,1$ (10. minuta), v 15. minutě se zvýšil na $111,9 \pm 17,6$ a ve 20. minutě činil $116,8 \pm 10,8$ torrů. Diastolický tlak klesl z výchozích $60,1 \pm 14,7$ torrů až na $58,4 \pm 18,2$ torrů (3. minuta), dále stoupl až na $67,0 \pm 13,0$ torrů (5. minuta), pak opět klesal na $62,0 \pm 12,7$ torrů (15. minuta) a ve 20. minutě se zvýšil na $65,0 \pm 10,4$ torrů. Střední arteriální tlak klesl z výchozích $79,8 \pm 13,7$ torrů na $77,6 \pm 14,5$ torrů (3. minuta) a dále pak stoupl až na $85,5 \pm 12,1$ torrů v 5. minutě, poté opět klesl na $80,0 \pm 16,2$ (10. minuta) a dále se zvyšoval až na $83,8 \pm 7,5$ torrů ve 20. minutě.

Souhrnná díkuze k tiletaminu

Samotný tiletamin není vhodný k imobilizaci králíka konjunktiválně. Jak jsme prokázali v pilotních pokusech, vedl po aplikaci k výraznému neklidu a psychomimetickým příznakům. Kromě toho byla výrazně zvýšena tepová frekvence, která přesahovala 300 tepů/min. Zolazepam, benzodiazepin, o kterém nejsou bližší údaje o chemické struktuře, svým farmakologickým účinkem nestačí redukovat psychomimetické účinky tiletaminu a jeho stimulaci kardiovaskulárního systému. Proto jsme v jedné kombinaci přidali další benzodiazepin climazolam.

Při kombinaci s detomidinem došlo ke ztrátě reflexu polohy v průměru již za 2 minuty. Tepová frekvence se snížila v průběhu imobilizace asi o 50 tepů/min. a ve 20. minutě byla stále nad 200 tepů/min. Saturace hemoglobinu kyslíkem byla stále nad 98 %. Kombinace je výhodná jak z hlediska rychlosti nástupu účinku, tak i ovlivněním kardiorespiračních parametrů. Krevní tlak se průběhu imobilizace prakticky nezměnil.

Při kombinaci tiletamin – zolazepam – remifentanil – climazolam došlo ke ztrátě reflexu polohy také velmi rychle v průměru za necelé 2 minuty. Tepová frekvence se pohybovala během imobilizace na hodnotách kolem 250 tepů/min. Stejně tak saturace hemoglobinu kyslíkem byla nad 98 %. Krevní tlak mírně poklesl. Přídavek climazolamu ke kombinaci tiletamin – zolazepam byl schopen redukovat výskyt neklidu.

Při kombinaci tiletamin – zolazepam – medetomidin – remifentanil došlo ke ztrátě reflexu polohy za méně než 3 minuty. Směrodatná odchylka je však velká, to znamená, že jsou velké individuální rozdíly ve ztrátě reflexu polohy mezi 80–600 sekundami (průměr 160–180 sekund). Tepová frekvence byla ovlivněna v podstatě stejně jako při kombinaci s climazolamem. Krevní tlak se téměř nezměnil. Také saturace hemoglobinu kyslíkem je srovnatelná s předchozími kombinacemi.

Benzodiazepin měl výraznější hypnotický účinek na tiletamin než medetomidin, proto z hlediska imobilizace je výhodnější kombinace tiletamin – zolazepam – remifentanil – climazolam.

V další sérii pokusů jsme kombinovali tiletamin – zolazepam – azaperon – climazolam. Ke ztrátě reflexu polohy došlo v průměru za 180 sekund. Tepová frekvence poklesla velmi málo, asi o 20 tepů/min. Saturace hemoglobinu kyslíkem byla vysoká v průběhu celé imobilizace. Krevní tlak postupně klesal v důsledku vazodilatačních účinků azaperonu.

Závěr

Tiletamin – zolazepam a jeho kombinace s medetomidinem, climazolamem a remifentanilem mají velmi rychlý nástup účinku, zaručují kardiopulmonální stabilitu, a proto jsou vhodné k rychlé a bezpečné imobilizaci konjunktiválně.

3.5 Alfa-2-sympatomimetika a atipamezol

3.5.1 Nazální aplikace medetomidinu u králíka

Medetomidin patří mezi silná a vysoce specifická alfa-2-sympatomimetika. Ve veterinární medicíně je podáván většinou i.m. nebo i.v. V pokusech u králíka jsme podali medetomidin nazálně a testovali vliv na chování a základní kardiopulmonální parametry. V další sérii pokusů nás zajímalo, zda pravotočivý izomer medetomidinu – dexmedetomidin má srovnatelný vliv na chování a kardiopulmonální parametry a zda nazální aplikace atipamezolu v 10. minutě pokusu ovlivní chování a základní kardiopulmonální parametry po dexmedetomidinu.

Medetomidin 150 µg/kg nazálně u králíka

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo za $214,5 \pm 122,9$ sekund. Ztráta reflexu polohy trvala ve všech případech více jak 20 minut. Ve 20. minutě byl podán atipamezol 5 mg pro toto i.m.
- Tepová frekvence: Klesla z výchozích $244,2 \pm 21,8$ tepů/min na $182,5 \pm 31,7$ tepů/min v 1. minutě, aby se v dalších minutách zvýšila, takže byla $203,2 \pm 32,1$ tepů/min ve 3. minutě a $202,7 \pm 32,2$ tepů/min v 5. minutě. Od této minuty následoval pokles, takže v 10. minutě byla $171,4 \pm 32,7$ tepů/min a v 15. minutě $157,6 \pm 32,4$ tepů/min a ve 20. minutě $151,7 \pm 35,9$ tepů/min.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Klesla z výchozích $99,1 \pm 0,9$ % na $96,6 \pm 4,9$ % v 5. minutě a dále pozvolna klesala, takže byla $95,8 \pm 2,7$ % v 10. minutě. V 15. minutě $95,4 \pm 2,3$ % a ve 20. minutě $94,6 \pm 2,5$ %.
- Systolický krevní tlak: Nejprve stoupl z výchozích $106,4 \pm 13,9$ torrů na $115,3 \pm 8,1$ torrů ve 3. minutě, aby v dalších minutách klesl, takže byl $104,6 \pm 12,6$ torrů v 10. minutě. Dále se držel přibližně na stejných hodnotách, takže byl ve 20. minutě $103,4 \pm 6,0$ torrů. Diastolický a střední arteriální tlak se chovaly podobně.

Dexmedetomidin 100 µg/kg – atipamezol 0,5 mg/kg v 10. minutě

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo za $78,0 \pm 26,2$ sekund. Ztráta reflexu polohy byla delší než 20 minut v 5 případech, v 5 případech byla méně než 20 minut.
- Tepová frekvence: Klesla z výchozích $255,6 \pm 22,9$ tepů/min na $212,7 \pm 37,2$ tepů/min v 5. minutě a dále klesala, takže byla $202,6 \pm 42,1$ tepů/min v 10. minutě. Poklesu tepové frekvence nezabránila ani aplikace atipamezolu v 10. minutě, takže byla v 15. minutě $183,6 \pm 36,0$ tepů/min a $173,6 \pm 29,9$ tepů/min ve 20. minutě.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Z výchozích $99,1 \pm 0,9$ % klesla na $98,1 \pm 1,6$ % v 5. minutě a na $97,5 \pm 1,5$ % v 10. minutě. I po aplikaci atipamezolu nadále klesla, takže byla v 15. minutě $96,7 \pm 1,9$ % a ve 20. minutě byla $96,8 \pm 1,9$ %.
- Systolický krevní tlak: Stoupl z výchozích $117,7 \pm 14,8$ torrů na $125,0 \pm 20,1$ torrů v 5. minutě, aby v dalším průběhu klesl na $111,1 \pm 7,1$ torrů v 15. minutě a na $113,7 \pm 8,5$ torrů ve 20. minutě. Diastolický a střední arteriální tlak se chovaly podobně.

Diskuze

Medetomidin vedl ve všech případech ke ztrátě reflexu polohy v průměru za $3,5 \pm 2$ minut. Ztráta reflexu polohy trvala ve všech případech více jak 20 minut. Tepová frekvence velmi výrazně poklesla jako charakteristický účinek alfa-2-sympatomimetik. Systolický krevní tlak nejprve stoupl (vazokonstrikční účinek alfa-2 agonistů) a pak klesl k výchozím hodnotám (centrální vazodilatační účinek alfa-2-sympatomimetik).

Dexmedetomidin vedl ke ztrátě reflexu polohy v průměru za 1 minutu $15 \text{ sekund} \pm 30 \text{ sekund}$. Ztráta reflexu polohy trvala déle než 20 minut v 5 případech, takže účinek byl kratší než u medetomidinu. Tepová frekvence klesla méně než po medetomidinu. Systolický krevní tlak opět charakteristicky nejdříve stoupl a pak klesl k výchozím hodnotám. Nazální aplikace atipamezolu v pětinasobné dávce vzhledem k dexmedetomidinu neovlivnila podstatně kardiopulsační parametry, ale došlo ke změkčení sedace.

3.5.2 Medetomidin a jeho kombinace s farmaky nazálně u makaka

Kombinace ketamin i.m. – medetomidin nazálně nazálně u makaka

Mezi hlavní klinické účinky alfa-2-sympatomimetik na oběh patří snížení tepové frekvence až bradykardie. Tohoto účinku jsme využili k vyhodnocení, jak rychle se vstřebává medetomidin po nazální aplikaci u makaka imobilizovaného ketaminem. Změny CNS nebylo možné hodnotit, pokusná zvířata již byla imobilizována ketaminem.

Ketamin 10 mg/kg i.m. – medetomidin 50 µg/kg nazálně v 10. minutě u makaka

- Nástup účinku medetomidinu měřený poklesem tepové frekvence byl rychlý. Již za 3 minuty od aplikace medetomidinu došlo k poklesu z výchozích $206,5 \pm 12,3 \text{ tepů/min}$ na $158,9 \pm 23,0 \text{ tepů/min}$ a tento pokles dále pokračoval a v 5. minutě byl $143,8 \pm 21,0 \text{ tepů/min}$, v 10. minutě $126,2 \pm 15,6 \text{ tepů/min}$, v 15. minutě $115,9 \pm 14,3 \text{ tepů/min}$ a ve 20. minutě $108,7 \pm 15,1 \text{ tepů/min}$. Rozdíly ve výchozí tepové frekvenci ve srovnání s 5. minutou jsou statisticky vysoce významné.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem se v průběhu celého pokusu výrazněji nezměnila a byla vždy nad 96 %.
- Systolický krevní tlak poklesl z výchozích $120,4 \pm 12,6 \text{ torrů}$ na $109,1 \pm 5,6 \text{ torrů}$ v 10. minutě a dále se již výrazně neměnil, takže byl ve 20. minutě $109,9 \pm 5,1 \text{ torrů}$. Diastolický a střední arteriální tlak se chovaly podobně.

Diskuze

Výsledky ukázaly, že medetomidin aplikovaný nazálně se velmi rychle vstřebal, což se projevilo poklesem tepové frekvence již od 3. minuty od jeho aplikace. Pokles tepové frekvence pak dále plynule pokračoval až do konce pokusu. Medetomidin vedl ke zklidnění sympatomimetických účinků ketaminu a k prohloubení anestezie. Respirační stabilita byla v průběhu pokusu vynikající. Na konci pokusu aplikovaný atipamezol vedl v průměru za 4 minuty k probuzení zvířete.

Z předchozích pokusů je zřejmé, že netradiční aplikace alfa-2-sympatomimetika medetomidinu může v průběhu imobilizace nebo anestezie prohloubit a redukovat sympatomimetické účinky ketaminu.

3.5.3 Vliv medetomidinu bukálně na kardiorespirační parametry u makaka imobilizovaného ketaminem

Ketamin 10 mg/kg i.m. a v 10. minutě medetomidin 50 µg/kg bukálně u makaka

K experimentům jsme vybrali celkem 10 makaků rhesus obojího pohlaví o hmotnosti 3 900–5 600 g chovaných v Biotestu Konárovice. Po odchytu jsme jim aplikovali ketamin v dávce 10 mg do *m. deltoideus*. Po nástupu imobilizace jsme v 5. minutě od aplikace ketaminu podali transbukálně kanylou na konci s olivkou medetomidin v dávce 50 µg/kg. Rychlost nástupu účinku jsme stanovili podle charakteristického znaku alfa-2-sympatomimetik poklesu tepové frekvence

- Nástup účinku medetomidinu byl rychlý. Již za 3 minuty od aplikace medetomidinu došlo k poklesu tepové frekvence a tento pokles přetrvával až do konce pokusu. Rozdíly ve výchozí tepové frekvenci ve srovnání s 5. minutou jsou statisticky vysoce významné.
- Tepová frekvence: Z výchozí tepové frekvence $200 \pm 27,9$ tepů/min (5. minuta po aplikaci ketaminu) klesla tepová frekvence na $182,7 \pm 30,8$ tepů/min ve 3. minutě od aplikace alfa-2 agonisty a v 10. minutě na $160,5 \pm 28,9$ tepů/min. V 15. minutě byl pokles na $142,6 \pm 25,9$ a ve 20. minutě $131,4 \pm 24,5$ tepů/min.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem se v průběhu celého pokusu výrazněji nezměnila a byla vždy nad 96 %. Rovněž krevní tlak poklesl klinicky nevýznamně.

Závěr

Medetomidin transbukálně má rychlý nástup účinku, což se projeví poklesem tepové frekvence. U anestezovaného zvířete je možno tímto způsobem snížit tepovou frekvenci zvýšenou po aplikaci ketaminu.

Medetomidin 50 µg/kg i. m. – atipamezol 500 µg/kg konjunktiválně u králíka

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo u 9 případů z 10 po $225,0 \pm 126,2$ sekundách.
- Tepová frekvence: Snižovala se z výchozích $278,2 \pm 26,0$ tepů/min, $262,2 \pm 33,2$ tepů/min (5. minuta) až na $242,8 \pm 37,9$ tepů/min (10. minuta). Po aplikaci atipamezolu došlo k velmi mírnému poklesu tepové frekvence, která byla v 15. minutě $239,8 \pm 46,2$ tepů/min a ve 20. minutě $236,7 \pm 55,3$ tepů/min.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Klesla nevýznamně z výchozích $98,4 \pm 0,8$ % na $97,6 \pm 1,2$ % v 10. minutě, po aplikaci atipamezolu byla v 15. minutě $98,4 \pm 1,0$ % a ve 20. minutě $97,6 \pm 1,4$ %.

- Systolický krevní tlak: Klesl z výchozích $125,2 \pm 17,0$ torrů na $116,8 \pm 15,9$ torrů v 5. minutě, dále pak klesal až na $111,8 \pm 11,5$ torrů v 10. minutě a $111,8 \pm 12,8$ torrů 15. minutě a ve 20. minutě se mírně zvýšil na $115,7 \pm 19,0$ torrů. Diastolický a střední arteriální tlak se chovaly podobně.
- Znamky iritace oka dle modifikovaného testu z normy ČSN EN ISO 10993-10 nebyly pozorovány.

Diskuze

Atipamezol, který jsme aplikovali v 10. minutě v 10násobné dávce než medetomidin vedl během několika minut ke změlnění sedace. Tepová frekvence však nadále mírně klesala. Atipamezol nedovedl zabránit jejímu poklesu. Systolický krevní tlak se po aplikaci atipamezolu zvýšil. Saturace hemoglobinu kyslíkem se zpočátku mírně zvýšila, pak klesla k výchozím hodnotám. Výsledky ukázaly, že atipamezol ovlivní nejdříve úroveň sedace a v menší míře také kardiorespirační funkce.

3.5.4 Trojkombinace medetomidin – midazolam – ketamin konjunktiválně u králíka

Trojkombinace midazolam – medetomidin – ketamin je z mnoha stránek výhodná. Midazolam spolu s medetomidinem zabraňuje event. psychomimetickým účinkům ketaminu a obě farmaka mají svého specifického antagonistu. Zároveň redukuje podstatně dávku ketaminu, který jako jediný v této kombinaci nemá specifického antagonistu. V předchozích pokusech jsme podali tuto kombinaci u králíka nazálně i buálně, rozhodli jsme se proto jí testovat konjunktiválně a zaznamenat její vliv na chování a základní kardiorespirační parametry.

Medetomidin 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ – midazolam 0,25 mg/kg – ketamin 5 mg/kg konjunktiválně u králíka

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo v 9 případech z 10 po $160,6 \pm 33,4$ sekundách.
- Tepová frekvence: Klesla z výchozích $270,3 \pm 14,8$ tepů/min na $261,3 \pm 25,1$ tepů/min (v 5. minutě), $239,8 \pm 27,1$ tepů/min (v 10. minutě), $215,9 \pm 34,3$ tepů/min v 15. minutě a na $202,5 \pm 38,7$ tepů/min ve 20. minutě.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Klesla z výchozích $99,0 \pm 0,9$ % na $97,1 \pm 1,1$ % v 5. minutě a $96,9 \pm 1,4$ % v 10. minutě a $95,9 \pm 2,1$ % v 15. minutě a pak se postupně zvyšovala na $96,8 \pm 2,3$ % ve 20. minutě.
- Systolický krevní tlak: Stoupl z výchozích $112,3 \pm 17,9$ torrů na $114,2 \pm 13,4$ torrů v 5. minutě, dále pak klesl na $101,5 \pm 5,6$ torrů v 10. minutě, $97,3 \pm 7,8$ torrů v 15. minutě a $97,4 \pm 11,4$ torrů ve 20. minutě. Diastolický a střední arteriální tlak se chovaly podobně.

- Znamky iritace oka dle modifikovaného testu z normy ČSN EN ISO 10993-10 nebyly pozorovány.

Diskuze

Ke ztrátě reflexu polohy došlo v průměru za necelé 3 min od aplikace. Vlivem medetomidinu došlo k výraznému poklesu tepové frekvence. Systolický krevní tlak se nejprve mírně zvýšil a pak poklesl. Saturace hemoglobinu kyslíkem se snížila z 99 % na 96 %. Tato kombinace má tedy nejrychlejší nástup účinku ve srovnání s ostatními způsoby netradiční aplikace. Znamky iritace spojivky jsme nepozorovali.

3.5.5 Vliv konjunktiválně aplikovaného medetomidinu na chování a základní kardiorespirační parametry makaka imobilizovaného ketaminem i.m.

Disociativní anestetika způsobují výraznou stimulaci kardiovaskulárního systému. Dochází k tachykardii a ke zvýšení krevního tlaku. Samotný ketamin je občas používán k imobilizaci primátů. V experimentu na opici makak rhesus jsme se rozhodli testovat vliv konjunktiválně aplikovaného medetomidinu na kardiorespirační parametry po imobilizaci racemickým ketaminem.

Ketamin 6 mg/kg i.m. – v 10. minutě medetomidin konjunktiválně 50 µg/kg – makak

K experimentům jsme použili 10 makaků rhesus samců i samic průměrné hmotnosti 3,8 kg. Po odchycení jsme aplikovali ketamin racemát v dávce 6 mg/kg do *m. deltoideus* a sledovali nástup účinku, imobilizační čas a ztrátu úchopového reflexu. Dále jsme sledovali saturaci hemoglobinu kyslíkem, tepovou frekvenci a krevní tlak. V 10. minutě v průběhu imobilizace jsme přidali medetomidin v dávce 50 µg/kg konjunktiválně a sledovali vliv na kardiorespirační parametry.

Výsledky

- Vliv na CNS: K prvním známám nástupu účinku došlo v průměru za $75,0 \pm 27,8$ sekund, imobilizační čas byl $139,4 \pm 39,3$ sekund, a ke ztrátě úchopového reflexu došlo za $158,8 \pm 32,9$ sekund.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem byla ve 3. minutě $95,5 \pm 1,8$ % a v 10. minutě $94,5 \pm 2,3$ %.
- Tepová frekvence byla ve 3. minutě $165,7 \pm 22,0$ tepů/min a v 5. minutě $167,8 \pm 15,3$ tepů/min.
- Systolický krevní tlak ve 3. minutě byl $109,8 \pm 2,1$ torrů a v 5. minutě $116,8 \pm 16,3$ torrů. Podobně se choval i diastolický a střední arteriální tlak.

Po aplikaci medetomidinu konjunktiválně došlo ke změnám pouze v oběhových parametrech.

- Saturace hemoglobinu kyslíkem v 10. minutě $94,5 \pm 2,3$ % a ve 20. minutě $94,5 \pm 2,5$ %.
- Tepová frekvence výrazně poklesla na $112,6 \pm 13,3$ tepů/min, v 15. minutě na $102,9 \pm 13,9$ tepů/min a ve 20. minutě $94,5 \pm 12,1$ tepů/min.
- Systolický krevní tlak se mírně snížil na $112,5 \pm 8,2$ torrů v 10. minutě, dále na $110,8 \pm 11,0$ torrů v 15. minutě a na $112,4 \pm 12,7$ torrů ve 20. minutě. Diastolický a střední arteriální tlak se chovaly podobně.

Po aplikaci atipamezolu v dávce $250 \mu\text{g}/\text{kg}$ i.m. ve 20. minutě došlo k probuzení v průměru za $4,3 \pm 0,3$ minut.

Diskuze

Samotný racemický ketamin vedl k imobilizaci v průměru za 2,5 minuty. Tepová frekvence byla vysoká. Po aplikaci medetomidinu se projevil velmi rychle jeho vagomimetický účinek a došlo k výraznému snížení tepové frekvence. Krevní tlak se mírně snížil, respirace nebyla negativně ovlivněna a byla srovnatelná s hodnotami při podání samotného ketaminu.

Závěr

V průběhu anestezie ketaminem je možné snížit tepovou frekvenci a prohloubit anestezii konjunktivální aplikací medetomidinu. Nástup účinku je velmi rychlý během jedné minuty a spolehlivý. Medetomidin je možno antagonistovat specifickým antagonistou atipamezolem.

3.6 Etomidát

Etomidát je ultrakrátce působící nebarbiturátové hypnotikum, derivát imidazolu. Je to čisté hypnotikum bez analgetického účinku. Etomidát má vysoký terapeutický index 26,4 ve srovnání s metohexitalem 9,5.

3.6.1 Etomidát nazálně u králíka

Etomidát je standardně podáván výhradně intravenózně v hypnotické dávce $0,2\text{--}0,3$ mg/kg. Vzhledem k vysoké hypnotické účinnosti jsme se rozhodli vyzkoušet nazální aplikaci. Zkoumali jsme vztah dávky a účinku. Zároveň jsme sledovali vliv na chování a základní kardiorespirační parametry.

Etomidát 0,025 mg/kg nazálně u králíka

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo v 9 případech z 10 v průměru za $156,1 \pm 42,0$ sekund. Ztráta reflexu polohy trvala ve 3 případech více jak 20 minut. V ostatních případech do 5. až 18. minuty.
- Tepová frekvence: Klesla z výchozích $242,9 \pm 25,0$ tepů/min na $204,5 \pm 31,8$ tepů/min v 1. minutě, aby v dalších minutách stoupala na $216,1 \pm 33,2$ tepů/min a $226,3 \pm 23,7$ tepů/min ve 3. minutě a dále stoupala na $237,7 \pm 25,5$ v 5. minutě. V dalších minutách byla vzácně vyrovnaná, takže v 10. minutě byla na $235,6 \pm 27,7$ tepů/min v 15. minutě $238,0 \pm 31,4$ tepů/min a ve 20. minutě $243,0 \pm 32,3$ tepů/min.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Z výchozích $98,5 \pm 0,8$ % klesla na $96,0 \pm 2,9$ % v 1. minutě, aby v dalším průběhu stoupala, takže byla ve 3. minutě $97,1 \pm 1,7$ % a v 5. minutě $97,8 \pm 1,7$ %. V dalších minutách se držela mezi 97,4 a 98,1 %.
- Systolický krevní tlak: Z výchozích $116,2 \pm 11,8$ torrů v podstatě neměnil, takže byl v 5. minutě $117,3 \pm 11,2$ torrů, v 10. minutě $115,0 \pm 10,3$ torrů, v 15. minutě $115,4 \pm 7,12$ torrů a ve 20 minutě $115,5 \pm 5,5$ torrů. Diastolický a střední arteriální tlak se chovaly podobně.

Etomidát 0,05 mg/kg nazálně u králíka

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo v 9 případech z 10 v průměru za $137,8 \pm 62,4$ sekund. Ztráta reflexu polohy trvala ve 4 případech více jak 20 minut. V ostatních případech do 10. až 16. minuty.
- Tepová frekvence: Klesla z výchozích $237,9 \pm 36,4$ tepů/min na $193,0 \pm 37,4$ tepů/min v 1. minutě, aby v dalších minutách stoupala na $201,7 \pm 33,9$ tepů/min a $209,0 \pm 34,6$ tepů/min ve 3. minutě a dále stoupala na $226,4 \pm 25,7$ v 5. minutě, $234,8 \pm 25,9$ v 10. minutě. V dalších minutách mírně stoupala, takže v 15. minutě byla $242,6 \pm 25,5$ tepů/min a $246,4 \pm 25,2$ tepů/min ve 20. minutě.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Z výchozích $98,9 \pm 0,7$ % klesla na $96,6 \pm 2,7$ % v 1. minutě, aby v dalším průběhu stoupala, takže byla ve 3. minutě $98,0 \pm 1,4$ % a v 5. minutě $97,8 \pm 1,4$ %. V dalších minutách se držela mezi 97,5 až 99 %.
- Systolický krevní tlak: Z výchozích $116,0 \pm 11,8$ torrů v podstatě neměnil, takže byl v 5. minutě $115,5 \pm 12,8$ torrů, v 10. minutě mírně klesl na $107,8 \pm 10,1$ torrů a dále mírně stoupl na $113,7 \pm 13,0$ torrů v 15. minutě a $113,3 \pm 7,4$ torrů ve 20. minutě. Diastolický a střední arteriální tlak se chovaly podobně.

Etomidát 0,1 mg/kg nazálně u králíka

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo ve všech případech za $126,0 \pm 57,7$ sekund. Ztráta reflexu polohy trvala ve 4 případech více jak 20 minut. V ostatních případech do 10. až 19. minuty (z toho 3krát do 10. minuty).

- Tepová frekvence: Klesla z výchozích $248,5 \pm 20,6$ tepů/min na $181,3 \pm 49,6$ tepů/min v 1. minutě, aby v dalších minutách stoupala a byla ve 2. minutě $199,4 \pm 35,8$ tepů/min a ve 3. minutě byla $210,0 \pm 31,6$ tepů/min v 5. minutě byla $237,3 \pm 34,8$ tepů/min. V dalších minutách mírně stoupala, takže v 10. minutě byla $244,8 \pm 27,5$ tepů/min, v 15. minutě $256,8 \pm 24,9$ tepů/min a $251,4 \pm 22,0$ tepů/min ve 20. minutě.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Klesla z výchozích $99,0 \pm 0,9$ % na $95,0 \pm 4,0$ % v 1. minutě, aby v dalším průběhu stoupala ve 2. minutě na $95,7 \pm 3,5$ % a v 5. minutě byla $98,4 \pm 1,6$ %. V dalších minutách se držela mezi 98,1 až 97,8 %.
- Systolický krevní tlak: Se z počátku z výchozích $103,9 \pm 9,1$ torrů zvýšil na $116,9 \pm 9,8$ torrů ve 3. minutě, aby se v dalších minutách držel přibližně na stejné úrovni, tzn. v 10. minutě byl $111,9 \pm 8,1$ torrů, v 15. minutě $110,0 \pm 12,9$ torrů a ve 20. minutě $112,5 \pm 10,5$ torrů. Diastolický a střední arteriální tlak se chovaly podobně.

Etomidát 0,1 mg/kg – hyáza 150 m.j. nazálně u králíka

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo ve všech případech za $129,5 \pm 33,0$ sekund. Ztráta reflexu polohy trvala ve 4 případech více jak 20 minut. V ostatních případech se pohybovala mezi 12.–19. minutou.
- Tepová frekvence: Klesla z výchozích $258,2 \pm 18,1$ tepů/min na $231,5 \pm 41,7$ tepů/min v 1. minutě, aby v dalších minutách stoupala a byla ve 2. minutě $241,8 \pm 23,9$ tepů/min a v 5. minutě $249,6 \pm 23,0$ tepů/min. V dalších minutách mírně stoupala, takže v 10. minutě byla $251,7 \pm 21,5$ tepů/min, v 15. minutě $260,7 \pm 17,1$ tepů/min a $263,6 \pm 18,2$ tepů/min ve 20. minutě.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Z výchozích $98,7 \pm 1,0$ % klesla na $96,9 \pm 1,9$ % v 1. minutě, aby se v dalších minutách zvýšila, takže byla v 5. minutě $98,0 \pm 1,3$ %. V dalších minutách se držela mezi 98,0 až 98,6 %.
- Systolický krevní tlak: Se z výchozích $112,3 \pm 11,5$ torrů nepatrně zvýšil na $115,1 \pm 9,8$ torrů v 5. minutě a dále mírně poklesl, takže byl v 10. minutě $106,6 \pm 8,9$ torrů, v 15. minutě $109,6 \pm 16,2$ torrů a ve 20. minutě $113,5 \pm 14,2$ torrů. Diastolický a střední arteriální tlak se chovaly podobně.

Etomidát 0,5 mg/kg nazálně u králíka

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo za $86,0 \pm 22,1$ sekund. Ztráta reflexu polohy trvala od 11 do 17 minut.
- Tepová frekvence: Klesla z výchozích $232,6 \pm 28,1$ tepů/min na $155,9 \pm 42,0$ tepů/min v 1. minutě, aby v dalších minutách se opět výrazně zvýšila na $195,4 \pm 33,5$ tepů/min ve 2. minutě a $204,1 \pm 24,3$ tepů/min v 5. minutě. A dále mírně stoupala, takže byla $210,6 \pm 27,0$ tepů/min v 10. minutě a $213,9 \pm 25,7$ tepů/min v 15. minutě a dále stoupla na $221,1 \pm 22,8$ tepů/min ve 20. minutě.

- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Z výchozích $98,8 \pm 0,7$ % výrazně klesla na $95,1 \pm 2,5$ % v 1. minutě, aby v dalších minutách pozvolna stoupala, takže byla ve 3. minutě $96,7 \pm 1,8$ % a v 5. minutě $97,5 \pm 1,4$ %. V dalších minutách se držela na stejných hodnotách, takže byla v 10. minutě $97,5 \pm 0,5$ %. Pak následoval opět mírný vzestup, takže v 15. minutě byla $98,1 \pm 0,8$ % a $98,3 \pm 0,6$ % ve 20. minutě.
- Systolický krevní tlak: Klesl z výchozích $115,5 \pm 13,2$ torrů na $112,1 \pm 10,6$ torrů ve 3. minutě a na $109,8 \pm 7,3$ torrů v 5. minutě, aby v dalších minutách stoupl na $115,4 \pm 12,8$ torrů v 15. minutě a $115,1 \pm 15,8$ torrů ve 20. minutě. Diastolický a střední arteriální tlak se chovaly podobně.

Souhrnná diskuze k nazálnímu podání etomidátu

V našich pokusech jsme prokázali, že etomidát v již velmi nízké dávce 0,025 mg/kg nazálně působí u králíka ztrátu reflexu polohy v průměru 2,5 minuty od aplikace. V závislosti na dávce (0,025 mg/kg, 0,05 mg/kg, 0,1 mg/kg a 0,5 mg/kg) pak klesá imobilizační čas až na 1 minutu 26 sekund. Při všech dávkách byla vynikající kardiorespirační stabilita. Patrně v reakci na etomidát došlo ke krátkodobému poklesu tepové frekvence i saturace hemoglobinu kyslíkem, zůstává proto otázkou lokální snášenlivost etomidátu na nosní sliznici.

Ztráta reflexu polohy trvala pouze ve 40 % více než 20 minut a nebyla v přímém vztahu k velikosti dávky. Po nazální aplikaci etomidátu jsme nepozorovali typické myoklonické záškuby jako po intravenózní aplikaci.

3.6.2 Etomidát s midazolamem nazálně u králíka

Etomidát 0,025 mg/kg – midazolam 0,05 mg/kg nazálně u králíka

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo ve všech případech za $179,0 \pm 99,3$ sekund. Ztráta reflexu polohy trvala v 5 případech více než 20 minut, v ostatních do 8. až 19. minut.
- Tepová frekvence: Klesla z výchozích $235,6 \pm 17,5$ tepů/min na $202,3 \pm 27,5$ tepů/min v 1. minutě, aby v dalších minutách stoupala, takže byla ve 2. minutě $209,4 \pm 34,3$ tepů/min, ve 3. minutě $230,5 \pm 26,7$ tepů/min a v 5. minutě $241,1 \pm 17,5$ tepů/min. A dále mírně stoupala, takže byla v 10. minutě $247,2 \pm 20,7$ tepů/min a v 15. minutě $247,1 \pm 17,7$ tepů/min. a ve 20. minutě $251,0 \pm 17,8$ tepů/min.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Klesla z výchozích $98,4 \pm 1,1$ % na $97,2 \pm 1,6$ % v 1. minutě, aby v dalších minutách pozvolna stoupala, takže byla ve 2. minutě $97,4 \pm 1,5$ % a v 5. minutě $98,0 \pm 1,4$ %. V dalších minutách se držela mezi 98,0 a 98,5 %.
- Systolický krevní tlak: Stoupl z výchozích $115,2 \pm 11,5$ torrů na $117,9 \pm 12,4$ torrů ve 3. minutě a v dalších minutách mírně klesl, takže byl $112,2 \pm 9,4$ torrů v 5. minutě, $116,8 \pm 12,1$ torrů v 15. minutě a $115,7 \pm 14,6$ torrů ve 20. minutě. Diastolický a střední arteriální tlak se chovaly podobně.

Etomidát 0,15 mg/kg – midazolam 0,15 mg/kg nazálně u králíka

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo v 9 případech z 10 za $94,4 \pm 33,4$ sekund. Ztráta reflexu polohy trvala ve 4 případech více jak 20 minut a v ostatních případech mezi 10–18 minutou.
- Tepová frekvence: Stoupla z výchozích $258,8 \pm 22,7$ tepů/min na $276,3 \pm 16,5$ tepů/min v 5. minutě, aby v dalším průběhu mírně klesla na $269,2 \pm 18,2$ tepů/min v 10. minutě a na $264,3 \pm 17,3$ tepů/min v 15. minutě na $259,7 \pm 17,2$ tepů/min ve 20. minutě.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Z výchozích $98,5 \pm 0,8$ % se držela v průběhu celého pokusu okolo 99 %, takže byla v 5. minutě $98,3 \pm 0,6$ %, $99,2 \pm 1,0$ % v 10. minutě a $99,0 \pm 0,8$ % v 15. minutě a $99,1 \pm 0,8$ % ve 20. minutě.
- Systolický krevní tlak: Klesl z výchozích $122,0 \pm 15,7$ torrů na $112,7 \pm 9,7$ torrů v 5. minutě a dále se držel přibližně na stejných hodnotách, takže byl ve 20. minutě $116,7 \pm 12,6$ torrů. Diastolický a střední arteriální tlak se chovaly podobně.

Závěr

Výsledky ukázaly výbornou kardiorespirační stabilitu po nazální aplikaci etomidátu i jeho kombinaci s midazolamem. Kombinace s nízkými dávkami midazolamu umožnila velmi významnou redukci dávky etomidátu (3,5krát). Přesto byl nástup účinku velmi rychlý a imobilizační čas se pohyboval mezi 1,5–2 minutami.

3.6.3 Etomidát s remifentanilem nazálně u králíka

Etomidát 0,025 mg/kg – remifentanil 5 µg/kg

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo ve všech případech za $163,0 \pm 88,9$ sekund. Ztráta reflexu polohy trvala ve 3 případech více než 20 minut, v ostatních do 9. až 16. minuty.
- Tepová frekvence: Klesla z výchozích $246,3 \pm 30,2$ tepů/min na $202,1 \pm 39,4$ tepů/min v 1. minutě, aby v dalších minutách stoupala, takže byla ve 2. minutě $206,2 \pm 40,1$ tepů/min, ve 3. minutě $222,5 \pm 36,0$ tepů/min. A dále mírně stoupala, takže byla v 5. minutě $235,9 \pm 36,8$ tepů/min a v 10. minutě $232,7 \pm 33,0$ tepů/min. V dalších minutách opět mírně stoupala, takže byla v 15. minutě $240,6 \pm 31,5$ tepů/min a ve 20. minutě $250,5 \pm 25,0$ tepů/min.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Klesla z výchozích $99,1 \pm 0,8$ % na $94,1 \pm 4,7$ % v 1. minutě, aby v dalších minutách pozvolna stoupala, takže byla ve 2. minutě $95,0 \pm 4,7$ % a v 5. minutě $96,3 \pm 1,8$ %. V dalších minutách se držela na přibližně stejné úrovni, takže byla v 10. minutě $97,0 \pm 1,5$ % a v 15. minutě $97,6 \pm 1,2$ % a $98,1 \pm 0,8$ % ve 20. minutě.
- Systolický krevní tlak: Klesl z výchozích $121,3 \pm 10,5$ torrů na $113,7 \pm 10,6$ torrů ve 3. minutě a v dalších minutách se držel přibližně na stejné úrovni, takže byl $116,8 \pm 9,0$ torrů

v 5. minutě, $114,6 \pm 8,2$ torrů v 15. minutě a $110,8 \pm 8,5$ torrů ve 20. minutě. Diastolický a střední arteriální tlak se chovaly podobně.

3.6.4 Kombinace etomidátu s midazolamem a remifentanilem nazálně u makaka

V předchozích pokusech jsme prokázali, že etomidát nazálně má u králíka již v nejnižší dávce $0,025$ mg/kg silný hypnotický účinek. V pilotních pokusech jsme zjistili, že má etomidát u makaka také sedativní účinek, který ale nestačí k úplné imobilizaci zvířete. Proto jsme se rozhodli kombinovat etomidát s midazolamem a remifentanilem nazálně a studovali vliv na chování a základní kardiorespirační parametry.

Etomidát $0,4$ mg/kg – midazolam $0,25$ mg/kg – remifentanil 10 μ g/kg nazálně u makaka

- Vliv na CNS: Nástup účinku byl patrný za $130,0 \pm 48,4$ sekund. K úplné imobilizaci nedošlo v žádném případě. Byla výrazná sedace s úplnou ztrátou agresivity a makak musel být pouze lehce přidržován na podložce. Ke ztrátě úchopového reflexu došlo za $273,0 \pm 85,3$ sekund.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem z výchozích $95,2 \pm 3,4$ % se držela přibližně na stejných hodnotách do 10. minuty, kdy byla $95,3 \pm 3,2$ % a dále stoupla, takže byla v 15. minutě $97,1 \pm 2,0$ % a ve 20. minutě $97,6 \pm 1,6$ %.
- Tepová frekvence klesla z výchozích $196,1 \pm 33,3$ ve 3. minutě na $188,3 \pm 31,0$ tepů/min v 10. minutě a dále zůstávala přibližně stejná, takže byl $188,9 \pm 29,2$ tepů/min ve 20. minutě.
- Systolický krevní tlak klesl z výchozích $129,6 \pm 11,2$ torrů ve 3. minutě na $122,0 \pm 15,4$ torrů v 10. minutě a dále se již držel na přibližně stejných hodnotách, takže byl v 15. minutě $122,1 \pm 13,0$ torrů a $119,7 \pm 11,3$ torrů ve 20. minutě. Diastolický a střední arteriální tlak se chovaly podobně.

Diskuze

Výsledky ukázaly rychlý nástup účinku během 2 minut. K úplné imobilizaci však nedošlo v žádném případě, byla však dosažena výrazná sedace s úplnou ztrátou agresivity a makak byl pouze z bezpečnostních důvodů pouze lehce přidržován na podložce. Ke ztrátě úchopového reflexu však došlo v průměru za $4,5 \pm 1,5$ minuty. Kardiorespirační parametry byly vysoce stabilní.

3.7 Opioidy a jejich speciřtí antagonisté

V naší práci jsme se zaměřili na skupinu silných opioidů s převážnou vazbou na μ receptoru, navíc na buprenorfin a butorfanol a na skupinu jejich antagonistů. Opioidy jsou nedílnou součástí celkové anestezie a často i sedace při vědomí. Jsou aplikovány zpravidla intravenózně jako bolus nebo v infuzi, daleko méně intramuskulárně. V posledních 20 letech vzrůstají také netradiční způsoby aplikace, tj. nazálně nebo bukálně. V pokusech na králíkovi jsme testovali nejprve tzv. „zlatý standard“ morfin a dále fentanyl a jeho deriváty, tj. alfentanil a remifentanil v různém dávkování. V našich pokusech jsme aplikovali nejprve sufentanil samotný a dále jeho kombinaci s ketaminem event. s midazolamem.

3.7.1 Nazální podání u králíka

Morfin 1 mg/kg nazálně u králíka

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo v 9 případech z 10 v průměru za $224,4 \pm 117,2$ sekund. Ztráta reflexu polohy trvala pouze ve 2 případech více než 20 minut a v dalších případech od 7 do 15 minut.
- Tepová frekvence: Stoupla nevýznamně z výchozích $232,6 \pm 32,8$ tepů/min na $255,1 \pm 37,1$ v 5. minutě, aby se v dalších minutách v podstatě neměnila, takže v 10. minutě byla $254,8 \pm 28,1$ tepů/min., v 15. min $254,7 \pm 25$, tepů/min a ve 20. minutě byla $251,7 \pm 27,1$ tepů/min.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Byla v průběhu celé imobilizace vysoká a pohybovala se mezi 97,5 % – 98,8 %.
- Systolický krevní tlak: Měnil se nevýznamně. Stoupl z výchozích $125,5 \pm 15,7$ torrů na $125,9 \pm 14,4$ torrů v 5. minutě, aby v dalších minutách mírně klesl na $124,2 \pm 10,4$ torrů v 15. minutě, a $119,0 \pm 15,3$ ve 20. minutě. Diastolický a střední arteriální tlak se chovaly podobně.

Morfin 0,5 mg/kg – remifentanil 10 μ g/kg nazálně u králíka

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo v 7 případech z 10 v průměru za $157,1 \pm 73,4$ sekund. Ztráta reflexu polohy byla více než 20 minut pouze v 1 případě.
- Tepová frekvence: Klesla z výchozích $239,5 \pm 34,4$ tepů/min na $222,8 \pm 35,8$ v 1. minutě, aby v dalším průběhu stoupla, na v 5. minutě byla $244,5 \pm 34,5$ tepů/min. Mezi 5. a 10. minutou se tepová frekvence skoro nezměnila, takže byla v 10. minutě $243,8 \pm 36,1$ tepů/min. Také v dalším průběhu se v podstatě neměnila a v 15. minutě byla $238,4 \pm 27,3$ tepů/min a ve 20. minutě $235,4 \pm 30,8$ tepů/min.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Klesla nevýznamně z výchozích $98,9 \pm 0,8$ % na $97,8 \pm 0,7$ % v 5. minutě. A v dalším průběhu se držela mezi 97,1 až 98, %, takže byla ve 20. minutě $98,0 \pm 0,6$ %.

- Systolický krevní tlak: Z výchozích $120,1 \pm 13,9$ torrů se prakticky neměnil, takže byl na $126,9 \pm 15,3$ torrů v 10. minutě, a ve 20. minutě $123,0 \pm 9,9$ torrů. Diastolický a střední arteriální tlak se chovaly podobně.

Fentanyl 50 µg/kg nazálně u králíka

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo za $377,0 \pm 207,1$ sekund. Ztráta reflexu polohy trvala v 7 případech více než 20 minut a ve 3 případech do 18 minut.
- Tepová frekvence: Z výchozích $242,4 \pm 17,1$ tepů/min stoupla na $260,1 \pm 29,3$ tepů/min v 5. minutě a dále pozvolna klesala, takže byla v 10. minutě $250,7 \pm 49,2$ tepů/min. Od 10. minuty došlo k výraznějšímu poklesu tepové frekvence, takže v 15. minutě byla $211,5 \pm 58,3$ tepů/min a ve 20. minutě $184,0 \pm 47,8$ tepů/min.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Z výchozích $98,9 \pm 0,7$ % klesla na $97,3 \pm 1,1$ % v 5. minutě a v dalším průběhu se pohybovala mezi 96 až 97 %, takže byla v 10. minutě $97,5 \pm 1,6$ % a v 15. minutě $97,1 \pm 1,6$ % a ve 20. minutě $97,2 \pm 1,8$ %.
- Systolický krevní tlak: Stoupl z výchozích $110,0 \pm 123,3$ torrů na $117,5 \pm 17,7$ torrů v 10. minutě, a dále se pohyboval na přibližně stejné úrovni, takže byl v 15. minutě $118,1 \pm 14,2$ torrů a ve 20. minutě $117,8 \pm 14,6$ torrů. Diastolický a střední arteriální tlak se chovaly podobně.

Alfentanil 50 µg/kg nazálně u králíka

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo v 7 případech z 10 v průměru za $193,6 \pm 55,3$ sekund. Ztráta reflexu polohy trvala více než 20 minut pouze v 1 případě, v ostatních trvala od 14 do 18 minut.
- Tepová frekvence: Klesla z výchozích $248,2 \pm 3,3$ tepů/min na $218,3 \pm 36,6$ v 5. minutě. Pokles dále pokračoval, takže byla v 10. minutě $207,1 \pm 49,0$ tepů/min. Od 10. minuty byl patrný mírný vzestup, takže v 15. minutě byla $213,2 \pm 32,2$ tepů/min a ve 20. minutě $218,1 \pm 25,3$ tepů/min.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Z výchozích $98,4 \pm 0,8$ % klesla na $97,3 \pm 1,4$ % v 5. minutě. A dále na $96,3 \pm 2,1$ % v 10. minutě. V 11. minutě dále klesla na $95,9 \pm 1,6$ %. Od této minuty byl patrný vzestup, takže v 15. minutě byla $97,4 \pm 1,2$ % a $97,7 \pm 0,8$ % ve 20. minutě.
- Systolický krevní tlak: Klesl z výchozích $118,6 \pm 13,8$ torrů na $113,7 \pm 16,4$ torrů v 10. minutě, a dále stoupl na $117,0 \pm 12,4$ torrů ve 20. minutě. Diastolický a střední arteriální tlak se chovaly podobně.

Remifentanil 25 µg/kg nazálně u králíka

Remifentanil je ultrakrátce působící opioid, který je štěpen v plazmě a v tkáních nespecifickými esterázami. Proto je jeho účinek velmi dobře říditelný, remifentanil je

používán v infuzi nebo ve formě bonusů při různých chirurgických výkonech a endoskopických vyšetřeních. Pouze ojedinělé zmínky jsou o nazální aplikaci (Verghese S. T. et al., 2008). Z těchto důvodů jsme se rozhodli testovat remifentanil u králíka nazálně, a sice v dávce 25 µg/kg.

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo v průměru za $324,0 \pm 91,6$ sekund v 6 případech z 10.
- Tepová frekvence: Klesla z výchozích $239,2 \pm 28,8$ tepů/min na $235,3 \pm 25,6$ v 5. minutě a v 10. minutě, kdy byla $235,2 \pm 29,2$ tepů/min. Dále se prakticky neměnila, takže byla v 15. minutě $234,3 \pm 29,0$ tepů/min a ve 20. minutě byla $241,2 \pm 25,7$ tepů/min.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Byla v průběhu celé imobilizace vysoká a pohybovala se mezi $89,9 \% \pm 1,1$ a $98,2 \% \pm 1,2$.
- Systolický krevní tlak: Stoupl nevýznamně z výchozích $116,8 \pm 12,9$ torrů na $120,4 \pm 13,0$ torrů v 5. minutě, dále pak klesl na $117,4 \pm 12,6$ torrů v 10. minutě, a dále se prakticky neměnil, takže byl v 15. minutě $118,9 \pm 15,3$ a $119,6 \pm 14,1$ torrů ve 20. minutě. Diastolický a střední arteriální tlak se chovaly podobně.

Remifentanil 35 µg/kg nazálně u králíka

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo v průměru za $177,5 \pm 191,3$ sekundy ve všech případech. Ztráta reflexu polohy v 7 případech více než 20 minut, ve dvou případech do 17. minuty a v 1 případě do 19. minuty.
- Tepová frekvence: Klesla z výchozích $236,2 \pm 29,9$ tepů/min na $200,2 \pm 38,2$ v 5. minutě a dále klesala, takže byla v 10. minutě $186,2 \pm 140,5$ tepů/min. V dalším průběhu se udržovala na přibližně stejné úrovni a byla v 15. minutě $185,0 \pm 39,1$ tepů/min a ve 20. minutě byla $180,8 \pm 49,0$ tepů/min.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Klesla z výchozích $99,2 \pm 0,8 \%$ a $94,8 \pm 4,7 \%$ v 5. minutě a dále mírně stoupala, takže byla v 10. minutě $96,0 \pm 2,9 \%$, v 15. minutě $95,7 \pm 3,0 \%$ a ve 20. minutě $96,2 \pm 2,4 \%$.
- Systolický krevní tlak: Klesl z výchozích $119,3 \pm 12,6$ torrů na $112,8 \pm 9,3$ torrů v 5. minutě, dále pak mírně klesal na $110,7 \pm 12,5$ torrů v 10. minutě, a dále se prakticky neměnil, takže byl v 15. minutě $109,1 \pm 9,9$ a $108,1 \pm 8,9$ torrů ve 20. minutě. Diastolický a střední arteriální tlak se chovaly podobně.

Sufentanil 3 µg/kg nazálně u králíka

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo ve všech případech za $296,0 \pm 250,5$ sekund. Ztráta reflexu polohy trvala v 8 případech více než 20 minut, ve dvou případech do 17. minut.
- Tepová frekvence: Klesla z výchozích $228,4 \pm 14,9$ tepů/min na $205,8 \pm 28,1$ v 1. minutě, a dále stoupala, takže byla v 3. minutě $222,6 \pm 24,7$ tepů/min. a v 5. minutě $225,9 \pm 30,4$

tepů/min. Dále pozvolna klesala a byla v 10. minutě $196,4 \pm 49,7$ tepů/min, v 15. minutě $164,0 \pm 50,3$ tepů/min a ve 20. minutě $154,8 \pm 37,8$ tepů/min.

- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Klesla z výchozích $98,9 \pm 0,7$ % na $96,1 \pm 3,0$ % v 1. minutě a dále mírně stoupala, takže byla v 5. minutě $96,6 \pm 2,2$ %. V dalším průběhu se nejprve držela na stejné úrovni, takže byla v 10. minutě $95,9 \pm 2,7$ % a dále opět mírně klesla a byla v 15. minutě $94,1 \pm 3,6$ % a ve 20. minutě byla $93,6 \pm 3,7$ %.
- Systolický krevní tlak: Klesl z výchozích $121,2 \pm 12,5$ torrů na $113,0 \pm 15,2$ torrů v 5. minutě a $109,3 \pm 11,9$ torrů v 15. minutě a $114,6 \pm 8,2$ torrů ve 20. minutě. Diastolický a střední arteriální tlak se chovaly podobně.

Sufentanil 3 µg/kg – hyaluronidáza 150 m.j. nazálně u králíka

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo ve všech případech za $108,5 \pm 21,0$ sekund. Ztráta reflexu polohy trvala v 8 případech více než 20 minut, ve dvou případech do 18 minut.
- Tepová frekvence: Z výchozích $253,4 \pm 20,4$ tepů/min se do 5 minut prakticky nezměnila, takže byla v 5. minutě $252,9 \pm 30,3$ tepů/min. Dále pozvolna klesala, takže byla v 10. minutě $237,0 \pm 26,7$ tepů/min a v 15. minutě $212,6 \pm 37,0$ tepů/min. Pokles dále pokračoval až na $203,6 \pm 48,4$ tepů/min. ve 20. minutě.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Klesla z výchozích $98,9 \pm 0,8$ % na $97,0 \pm 1,7$ % v 5. minutě a pokles dále mírně pokračoval, takže v 10. minutě byla saturace $96,7 \pm 1,5$ %. I od 10. minuty docházelo k poklesu saturace, která byla v 15. minutě $94,3 \pm 2,9$ % a ve 20. minutě $93,8 \pm 3,7$ %. Pokles saturace hemoglobinu kyslíkem byl velmi individuální a u některých zvířat krátkodobě poklesl i pod 90 %. Naopak u jiných králíků se trvale držel nad 96 %. V 1 případě došlo ve 20. minutě k apnoe, která byla řešena podáním naloxonu v dávce 0,4 mg i.m.
- Systolický krevní tlak: Klesl z výchozích $115,8 \pm 15,8$ torrů na $107,3 \pm 17,0$ torrů v 5. minutě a na těchto hodnotách se držel v průběhu celého pokusu, takže byl v 15. minutě $109,5 \pm 9,4$ torrů a ve 20. minutě $107,4 \pm 9,0$ torrů. Diastolický a střední arteriální tlak se chovaly podobně.

Sufentanil 1 µg/kg – remifentanil 10 µg/kg nazálně u králíka

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo ve všech případech za $148,5 \pm 56,4$ sekund. Ve 20. minutě byla zachována ztráta reflexu polohy u dvou zvířat, u ostatních byla ztráta reflexu méně než 20 minut.
- Tepová frekvence: Z výchozích $267,4 \pm 21,0$ tepů/min stoupla na $277,8 \pm 14,0$ tepů/min ve 3. minutě, aby v dalším průběhu klesala, takže byla v 5. minutě $266,0 \pm 18,5$ tepů/min. V 10. minutě byla $246,5 \pm 16,6$ tepů/min a pokles tepové frekvence dále pokračoval na $235,7 \pm 20,1$ tepů/min v 15. minutě a na $228,7 \pm 24,7$ tepů/min ve 20. minutě.

- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Z výchozích $98,4 \pm 1,2$ % se držela na těchto hodnotách v průběhu celého pokusu, takže byla $98,6 \pm 1,3$ % v 10. minutě a ve 20. minutě byla $98,5 \pm 1,0$ %.
- Systolický krevní tlak: Klesl z výchozích $121,5 \pm 21,2$ torrů na $116,9 \pm 14,1$ torrů v 5. minutě, aby teprve ve 20. minutě mírně poklesl na $108,8 \pm 14,4$ torrů. Diastolický a střední arteriální tlak se chovaly podobně.

Sufentanil 5 µg/kg – naltrexon 1 mg/kg v 10. minutě nazálně u králíka

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo ve všech případech za $195,5 \pm 106,0$ sekund. Ve 20. minutě nebyla zachována ztráta reflexu polohy u žádného zvířete.
- Tepová frekvence: Z výchozích $268,6 \pm 29,1$ tepů/min stoupla nevýznamně na $276,6 \pm 28,6$ tepů/min ve 3. minutě, aby v dalším průběhu pozvolna klesala, takže byla v 5. minutě $266,9 \pm 26,3$ tepů/min a v 10. minutě byla $221,8 \pm 39,2$ tepů/min. Po aplikaci naltrexonu frekvence stoupla již za 1 minutu na $230,3 \pm 30,5$ tepů/min (11. minuta) a na $254,0 \pm 28,6$ tepů/min (13. minuta). V dalším průběhu nadále stoupala, takže byla v 15. minutě $267,9 \pm 26,2$ tepů/min a ve 20. minutě $277,7 \pm 21,4$ tepů/min.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Měnila se nevýznamně. Klesla z výchozích $99,2 \pm 0,9$ % na $97,9 \pm 1,0$ % v 5. minutě a v dalším průběhu do 11. minuty se pohybovala mezi $96,4$ % a $97,5$ %. Po aplikaci naltrexonu došlo ke zvýšení saturace, která se pohybovala se ve 13. minutě mezi $98,5 \pm 0,8$ % a $99,1 \pm 0,9$ % ve 20. minutě.
- Systolický krevní tlak: V průběhu celého experimentu se prakticky nezměnil. Z výchozích $124,4 \pm 11,9$ torrů byl ve 20. minutě $122,6 \pm 12,8$ torrů. Diastolický a střední arteriální tlak se chovaly podobně.

Sufentanil 0,5 µg/kg – ketamin 5 mg/kg nazálně u králíka

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo za $152,0 \pm 63,8$ sekund. Ve 20. minutě byla zachována ztráta reflexu polohy v 7 případech, u jednoho do 10. minuty, u druhého do 11. minuty a u třetího do 15. minuty.
- Tepová frekvence: Klesla z výchozích $247,1 \pm 29,2$ tepů/min na $164,9 \pm 38,2$ tepů/min v 1. minutě, aby v dalších minutách opět stoupala na $181,8 \pm 32,9$ tepů/min ve 2. minutě., $193,8 \pm 39,6$ tepů/min ve 3. minutě a v 5. minutě $195,9 \pm 41,1$ tepů/min. V dalších minutách setrvala přibližně na stejné úrovni, takže v 10. minutě byla $197,1 \pm 39,5$ tepů/min, poté pozvolna stoupala a v 15. minutě byla $203,3 \pm 46,5$ tepů/min a ve 20. minutě $209,2 \pm 44,0$ tepů/min.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Z výchozích $98,8 \pm 1,2$ % klesla na $93,6 \pm 2,3$ % v 1. minutě, aby v dalších minutách stoupala, takže byla v 5. minutě $94,9 \pm 3,4$ % a v 10. minutě $94,2 \pm 4,4$ %. Nadále pozvolna stoupala a byla v 15. minutě $95,3 \pm 2,9$ % a ve 20. minutě $96,6 \pm 2,4$ %.

- Systolický krevní tlak: Stoupl z výchozích $112,8 \pm 8,5$ torrů na $121,0 \pm 13,0$ torrů ve 3. minutě a dále se již držel přibližně na stejných hodnotách, takže byl v 5. minutě $117,0 \pm 14,0$ torrů, v 10. minutě $117,1 \pm 15,1$ torrů, v 15. minutě $120,1 \pm 10,1$ torrů a ve 20. minutě $117,9 \pm 8,3$ torrů. Diastolický a střední arteriální tlak se chovaly podobně.

Sufentanil 1 µg/kg – ketamin 1 mg/kg – midazolam 0,05 mg/kg nazálně u králíka

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo za $141,0 \pm 54,8$ sekund. Ve 20. minutě byla zachována ztráta reflexu polohy v 7 případech, u jednoho do 15. minuty, u dalších dvou do 18. minuty.
- Tepová frekvence: Klesla z výchozích $244,1 \pm 12,9$ tepů/min na $190,5 \pm 28,0$ tepů/min v 1. minutě, aby v dalších minutách opět stoupala na $214,9 \pm 19,3$ tepů/min ve 2. minutě, $225,3 \pm 30,1$ tepů/min ve 3. minutě a v 5. minutě $217,6 \pm 30,0$ tepů/min. V dalších minutách setrvala přibližně na stejné úrovni, takže v 10. minutě byla $225,0 \pm 37,8$ tepů/min, poté mírně klesala, takže byla v 15. minutě $219,0 \pm 41,0$ tepů/min a ve 20. minutě $216,5 \pm 30,3$ tepů/min. Tepová frekvence na rozdíl od sufentanilu neklesla, naopak se nejprve výrazně zvýšila až do 5. minuty od aplikace.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Z výchozích $98,8 \pm 0,7$ % klesla na $94,7 \pm 2,6$ % v 1. minutě, aby v dalších minutách stoupala, takže byla v 5. minutě $95,5 \pm 2,7$ % a v 10. minutě $95,8 \pm 2,6$ %. Nadále pozvolna stoupala a byla v 15. minutě $96,4 \pm 1,7$ % a ve 20. minutě $96,4 \pm 1,7$ %.
- Systolický krevní tlak: stoupl z výchozích $114,5 \pm 15,7$ torrů na $121,0 \pm 6,9$ torrů ve 3. minutě a dále se již držel přibližně na stejných hodnotách, takže byl v 5. minutě $117,6 \pm 8,0$ torrů, v 10. minutě $119,5 \pm 9,9$ torrů, v 15. minutě $116,6 \pm 13,5$ torrů a ve 20. minutě $113,09 \pm 6,5$ torrů. Diastolický a střední arteriální tlak se chovaly podobně.

Souhrnná diskuze k nazálnímu podání

Samotné opioidy nevedou ve všech případech ke ztrátě reflexu polohy ani ve vysokých dávkách. To odpovídá našemu výzkumu, kdy pouze v 60 % došlo ke ztrátě reflexu polohy.

Je vysoce zajímavé, že při nazálním způsobu aplikace nedošlo k charakteristickému účinku opioidů, tj. k poklesu tepové frekvence. Totéž se týká i dýchání, kdy jsme po nazální aplikaci nepozorovali vůbec výskyt dechové deprese, ačkoliv při intramuskulární aplikaci opioidů u králíka je zcela běžná.

Fentanyl – ke ztrátě reflexu polohy došlo za $6,15 \pm 3,5$ minuty. V 7 případech trvala ztráta reflexu polohy déle než 20 minut, ve 3 případech do 18 minut. Pokles tepové frekvence v průběhu pokusu a mírný pokles systolického krevního tlaku. Saturace hemoglobinu kyslíkem byla vždy nad 96 %.

Alfentanil – ke ztrátě reflexu polohy došlo v průměru za 3 minuty 15 sekund ± 1 minuta. Ztráta reflexu polohy trvala v 9 případech mezi 14–18 minut, což odpovídá krátké délce

účinku sufentanilu. Byl mírný pokles tepové frekvence a systolické krevního tlaku. Hodnoty saturace hemoglobinu kyslíkem byly vždy nad 95 %.

Remifentanil v nižší dávce 25 µg/kg vedl ke ztrátě reflexu polohy za $4 \pm 0,5$ minut v 6 případech z 10, při dávce 35 µg/kg byla dosažena ztráta reflexu polohy za 3 ± 3 minuty. Při nízké dávce byl zcela nepatrný pokles Tepová frekvence, který se zvýšil při vyšší dávce. Systolický krevní tlak se při obou dávkách neměnil. Při vyšší dávce pokles saturace hemoglobinu kyslíkem byl nad 95 %, při nižší dávce se prakticky nezměnil. Remifentanil v uvedených dávkách vede ke ztrátě reflexu polohy se stabilními kardiopulsačními parametry. Odeznění účinku je úplné během 20 min, kdy již většina králíků neměla ztrátu reflexu polohy.

Sufentanil je nejsilnější analgetikum používané v humánní anesteziologii ve většině případů intravenózně. V našich pokusech jsme podali sufentanil v dávce 3 µg/kg. Ke ztrátě reflexu polohy došlo ve všech případech za 5 ± 4 minut. Ztráta reflexu polohy trvala více než 20 minut, pouze ve 2 případech do 17. minuty. Tepová frekvence byla do 10. minuty prakticky nezměněna, teprve později výrazně klesala, takže byla ve 20. minutě o 80 tepů nižší než výchozí hodnoty. Také saturace hemoglobinu kyslíkem zpočátku pouze mírně klesla a od 10. minuty byl pokles zřetelnější, takže ve 20. minutě byl u průměrné hodnoty 93 %. Systolický krevní tlak mírně klesl. Nástup účinku byl tedy poměrně rychlý s výraznějším poklesem tepové frekvence a saturace hemoglobinu kyslíkem, ale bez klinického významu. Nicméně i zde jsme pozorovali v reakci na oběh a dýchání značné interindividuální rozdíly a proto musíme být i při nazální aplikaci sufentanilu opatrní.

Při kombinaci sufentanilu s remifentanilem došlo k výraznému zkrácení času ke ztrátě reflexu polohy – za $2,5 \pm 1$ minuty. Ztráta reflexu polohy trvala v 8 případech déle než 20 minut. Tepová frekvence klesla méně výrazně než po samotném sufentanilu a saturace hemoglobinu kyslíkem se prakticky nezměnila. U systolického krevního tlaku jsme sledovali mírný pokles. Kombinace sufentanil – remifentanil se tedy zdá perspektivní pro nazální aplikaci.

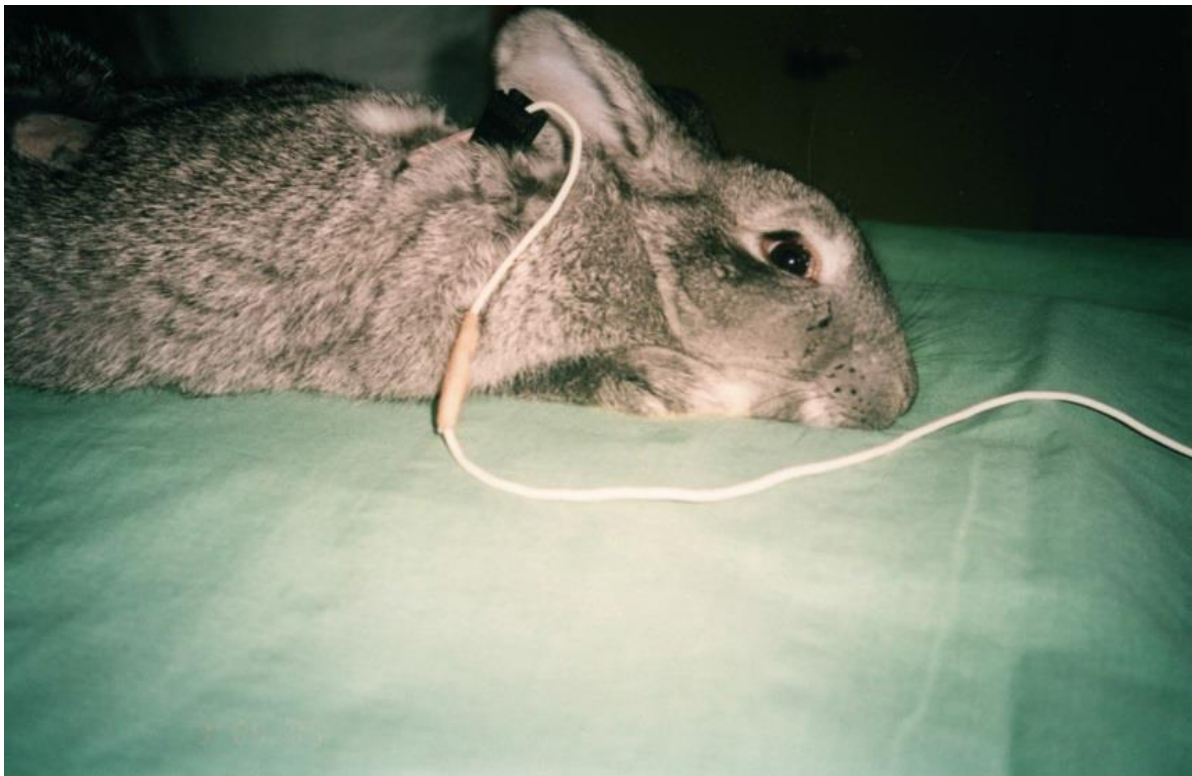
Při aplikaci sufentanilu v dávce 5 µg/kg došlo ke ztrátě reflexu polohy v průměru za 3 minuty 15 sekund $\pm 1,45$ sekund. Tepová frekvence pozvolna klesala a v 10. minutě byl průměrný pokles o 40 tepů/min. Saturace hemoglobinu kyslíkem mírně poklesla. Systolický krevní tlak se prakticky nezměnil. Po aplikaci naltrexonu došlo hned v 1. minutě ke zvýšení tepové frekvence a do 5. minuty bylo dosaženo výchozích hodnot. Také saturace hemoglobinu kyslíkem se od 13. minuty zvýšila k výchozím hodnotám. Systolický krevní tlak se prakticky nezměnil.

Při kombinaci sufentanilu s ketaminem došlo ke ztrátě reflexu polohy v průměru za $2,5 \pm 1$ minuta. Ztráta reflexu polohy byla zachována v 7 případech déle než 20 minut. Tepová frekvence po předchozím výrazném snížení v 1. minutě (reflexní reakce nosní sliznice na podání farmaka) opět stoupala a byl patrný pouze mírný pokles oproti výchozím hodnotám.

Saturace hemoglobinu kyslíkem se snížila, ale bez klinického významu. Systolický krevní tlak se prakticky nezměnil.

Při trojkombinaci sufentanil – ketamin – midazolam došlo ke ztrátě reflexu polohy za 2 ± 1 minuta a ztráta reflexu polohy byla zachována opět v 7 případech. Tepová frekvence mírně klesla, systolický krevní tlak se prakticky neměnil. Rovněž pokles saturace hemoglobinu kyslíkem byl klinicky nevýznamný. Kombinace sufentanilu s ketaminem event. s přidáním nízké dávky midazolamu se jeví výhodná pro sedaci těžce ošetřitelných dětí.

V současné době máme k dispozici celou paletu opioidů vhodných pro nazální aplikaci. Liší se délkou účinku a některými farmakokinetickými parametry a jejich účinky se tedy vzájemně překrývají. Jejich nazální aplikace by se měla stát neodmyslitelnou součástí arzenálu lékařů urgentní medicíny a medicíny katastrof.



Obr. č. 41: Indukční stádium po nazální aplikaci sufentanilu v dávce 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Charakteristicky široce otevřené oči.

3.7.2 Úplně antagonistelné imobilizace nazální aplikací

V současné době je trendem v anesteziologii výborná říditelnost celkové anestezie. Toho se dosahuje zejména použitím tzv. soft drugs – farmak s velmi dobře říditelným účinkem nebo použitím farmak, která mají svého specifického antagonistu.

V pokusech na králíkovi jsme proto testovali několik variant úplně antagonistické analgosedace a sledovali jejich vliv na chování a základní kardiorespirační parametry.

Remifentanil 15 µg/kg – midazolam 0,25 mg/kg nazálně u králíka

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo v průměru za $83,5 \pm 18,8$ sekund. Ztráta reflexu polohy byla delší než 20 minut v 8 případech.
- Tepová frekvence: Klesla z výchozích $251,0 \pm 28,8$ tepů/min na $228,1 \pm 45,0$ tepů/min v 5. minutě a dále klesala na $222,6 \pm 39,1$ tepů/min v 10. minutě. Mezi 10. a 20. minutou opět pozvolna stoupala, takže byla $227,3 \pm 36,3$ tepů/min v 15. minutě a $229,3 \pm 27,1$ tepů/min ve 20. minutě.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Měnila se nevýznamně. Klesla z výchozích $98,7 \pm 1,1$ % na $96,5 \pm 3,3$ % v 5. minutě, aby se v dalším průběhu držela mezi $96,5$ a $98,4$ %, takže byla ve 20. minutě $98,1 \pm 1,3$ %.
- Systolický krevní tlak: Stoupl z výchozích $118,1 \pm 22,0$ torrů na $128,4 \pm 8,5$ torrů ve 3. minutě, aby v dalším průběhu poněkud klesl, takže byl v 15. minutě $125,2 \pm 14,2$ torrů a ve 20. minutě $115,8 \pm 7,1$ torrů. Diastolický a střední arteriální tlak se chovaly podobně.

Remifentanil 15 µg/kg – medetomidin 100 µg/kg nazálně u králíka

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo v průměru za $142,5 \pm 48,4$ sekund. Ztráta reflexu polohy trvala v 8 případech z 10 více jak 20 minut.
- Tepová frekvence: Klesla z výchozích $245,6 \pm 36,4$ tepů/min na $221,4 \pm 34,3$ tepů/min v 5. minutě a dále klesala na $281,6 \pm 40,2$ tepů/min v 10. minutě, $164,8 \pm 43,5$ tepů/min v 15. minutě a $158,1 \pm 39,2$ tepů/min. ve 20. minutě.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Klesla z výchozích $99,4 \pm 0,7$ % na $98,1 \pm 1,9$ % v 5. minutě a pokles dále pokračoval, takže byl v 10. minutě $96,6 \pm 2,3$ %, $96,0 \pm 4,3$ % v 15. minutě a ve 20. minutě byla $95,8 \pm 4,2$ %.
- Systolický krevní tlak: Nejprve stoupl z výchozích $116,0 \pm 8,5$ torrů na $120,8 \pm 16,3$ torrů ve 3. minutě, aby v dalším průběhu klesl na $109,4 \pm 16,1$ torrů v 10. minutě a $100,5 \pm 8,3$ torrů v 15. minutě a $102,3 \pm 9,4$ torrů ve 20. minutě. Diastolický a střední arteriální tlak se chovaly podobně.

Remifentanil 10 µg/kg – medetomidin 25 µg/kg a midazolam 0,1 µg/kg nazálně u králíka

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo v průměru za $136,0 \pm 63,7$ sekund. Ztráta reflexu polohy trvala v 7 případech více jak 20 minut.
- Tepová frekvence: Klesla z výchozích $255,0 \pm 23,6$ tepů/min na $245,1 \pm 24,8$ tepů/min v 5. minutě a dále klesala na $218,3 \pm 25,5$ tepů/min v 10. minutě a $197,7 \pm 34,9$ tepů/min v 15. minutě. V dalších minutách mírně stoupla až na $201,9 \pm 29,6$ ve 20. minutě.

- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Z výchozích $99,2 \pm 0,6$ % se prakticky neměnila, takže byla v 5. minutě $98,9 \pm 0,6$ % a v 10. minutě byla $98,4 \pm 1,7$ %. V 15. minutě byla $97,9 \pm 2,6$ % a ve 20. minutě $97,5 \pm 2,6$ %.
- Systolický krevní tlak: Z výchozích $111,1 \pm 13,8$ torrů se v podstatě neměnil, takže byl v 10. minutě $110,6 \pm 10,5$ torrů a dále mírně klesl na $108,6 \pm 10,9$ torrů ve 20. minutě. Diastolický a střední arteriální tlak se chovaly podobně.

Závěr:

Výsledky ukázaly rychlý nástup účinku u všech uvedených kombinací. Respiračně byli králíci vysoce stabilní, při přítomnosti alfa-2-sympatomimetické složky došlo k výraznějšímu poklesu tepové frekvence.

Vliv naltrexonu nazálně na chování a základní kardiorespirační parametry při imobilizaci kombinací S-(+)-ketamin – medetomidin – alfentanil nazálně u makaka

Kombinace ketamin – medetomidin – hyáza je běžně užívána k imobilizaci primátů. Je známou skutečností, že primáti jsou vysoce senzitivní na respiračně depresivní účinek opioidů. V pokusech na makakovi jsme k této kombinaci přidali nízkou dávku alfentanilu a zajímalo nás, zda se zkrátí imobilizační čas a prohloubí imobilizace, a jak budou ovlivněny kardiorespirační parametry. Zároveň jsme v 10. minutě podali specifického antagonistu opioidů naltrexon nazálně a sledovali rychlost ovlivnění kardiorespiračních parametrů.

S-(+)-ketamin 2,5 mg/kg – medetomidin 50 µg/kg – alfentanil 5 µg/kg – hyaluronidáza 150 m.j. i.m. – v 10. minutě naltrexon 5 mg nazálně

Primáti jsou vysoce citliví na respiračně depresivní účinek opioidů. Přidání alfentanilu v dávce 5 µg/kg i.m. vede ve většině případů k nástupu dechové deprese. Tu jsme se snažili ovlivnit alternativní aplikací specifického antagonisty naltrexonu, který jsme podávali nazálně, konjunktiválně a v dvojnásobné dávce také bukalně.

- Vliv na CNS: Nástup účinku byl patrný za $51,4 \pm 10,9$ sekund, imobilizační čas byl $162,5 \pm 79,3$ sekund a ke ztrátě úchopového reflexu došlo za $162,5 \pm 79,3$ sekund.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem byla ve 3. minutě $96,0 \pm 1,3$ % a klesla na $95,3 \pm 1,4$ % v 5. minutě a dále až na $89,8 \pm 2,9$ % v 10. minutě. Zde došlo k aplikaci naltrexonu 5 mg nazálně a saturace hemoglobinu se zvýšila na $94,2 \pm 3,4$ % v 15. minutě a $95,5 \pm 2,9$ % ve 20. minutě.
- Tepová frekvence stoupla $132,5 \pm 7,0$ tepů/min ve 3. minutě na $135,4 \pm 10,5$ tepů/min v 5. minutě a dále klesala na $130,2 \pm 11,5$ tepů/min v 10. minutě. Pokles pokračoval i přes aplikaci naltrexonu, takže tepová frekvence byla $112,5 \pm 17,4$ tepů/min v 15. minutě a $104,9 \pm 15,5$ tepů/min ve 20. minutě.

- Systolický krevní tlak klesl z výchozích $122,4 \pm 10,8$ torrů na $107,9 \pm 8,9$ torrů v 5. minutě a dále na $100,4 \pm 10,0$ torrů v 10. minutě. Po aplikaci naltrexonu se již prakticky neměnil, takže byl v 15. minutě $101,0 \pm 5,8$ torrů a $102,7 \pm 7,1$ torrů ve 20. minutě. Podobně se chovaly i diastolický a střední arteriální tlak.
- Po podání naltrexonu stoupla saturace z výchozích $89,8 \pm 2,9$ % na $90,8 \pm 3,2$ % v 1. minutě, $91,9 \pm 3,7$ % ve 2. minutě, $92,9 \pm 3,8$ % ve 3. minutě, $93,6 \pm 3,4$ % ve 4. minutě a $94,2 \pm 3,4$ % v 5. minutě.
- Tepová frekvence klesla z výchozích $104,9 \pm 15,5$ tepů/min na v 1. minutě od aplikace $126,6 \pm 13,7$ tepů/min a dále klesala a byla v 2. minutě $123,3 \pm 14,6$ tepů/min, ve 3. minutě $120,3 \pm 15,5$ tepů/min, ve 4. minutě $114,5 \pm 17,6$ tepů/min a v 5. minutě $112,5 \pm 17,4$ tepů/min.
- Systolický krevní tlak se z výchozích $100,4 \pm 10,0$ torrů prakticky neměnil. Podobně se chovaly diastolický a střední arteriální tlak.
- K probuzení zvířete došlo po aplikaci atipamezolu v celkové dávce 1 mg i.m. v průměru za $4,6 \pm 2,3$ minut. K nejrychlejšímu probuzení došlo za 1–2 minuty po aplikaci, nejdelší čas byl 7 minut. Nejdelší probouzení trvalo 19 minut.

Diskuze

Výsledky ukázaly, že přídavek alfentanilu, byť v nízké dávce, vede k mírné dechové depresi, kdy saturace hemoglobinu kyslíkem klesá v průměru pod 90 % v 10. minutě. Rozsah dechové deprese byl však značně individuální, někteří makaci neměli dechovou depresi, u některých byla více vyznačena. Po aplikaci naltrexonu nazálně došlo již během jedné minuty ke zvýšení saturace hemoglobinu kyslíkem nad 91 % a v 5. minutě od aplikace byla saturace hemoglobinu kyslíkem nad 94 %. Je zajímavé, že další parametry jako tepová frekvence nebo systolický krevní tlak nebyly účinkem naltrexonu ovlivněny.

3.7.3 Bukální podání u makaka

Vliv naltrexonu bukálně na chování a základní kardiorespirační parametry u makaka anestezovaného kombinací S+ketamin – medetomidin – alfentanil – hyáza

Kombinace ketamin – medetomidin je standardně anesteziologická technika používaná k imobilizaci primátů. Přídavek hyázy urychlí rychlost nástupu účinku. Zajímalo nás, zda nízká dávka alfentanilu prohloubí imobilizaci bez vyvolání dechové deprese. Zároveň jsme studovali vliv naltrexonu aplikovaného v 10. minutě nazálně na chování a základní kardiorespirační parametry.

S-(+)-ketamin 2,5 mg/kg – medetomidin 50 µg/kg – alfentanil 5 µg/kg – hyaluronidáza 150 m.j. i.m. – v 10. minutě naltrexon 10 mg bukálně u makaka

- Vliv na CNS: Nástup účinku byl patrný za $75,0 \pm 26,8$ sekund, imobilizační čas byl $143,0 \pm 44,9$ sekund a ke ztrátě úchopového reflexu došlo za $147,0 \pm 56,7$ sekund.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem byla ve 3. minutě $95,6 \pm 3,4$ % a klesla na $95,1 \pm 2,8$ % v 5. minutě a dále až na $87,3 \pm 3,1$ % v 10. minutě. Zde došlo k aplikaci naltrexonu 10 mg bukálně a saturace hemoglobinu se zvýšila na $89,7 \pm 4,3$ % v 15. minutě a $95,2 \pm 3,3$ % v 20. minutě.
- Tepová frekvence stoupla z výchozích $122,7 \pm 21,2$ tepů/min ve 3. minutě na $125,9 \pm 21,5$ tepů/min v 5. minutě a dále klesala na $120,4 \pm 17,5$ tepů/min v 10. minutě. Pokles pokračoval i přes aplikaci naltrexonu, takže tepová frekvence byla $110,6 \pm 17,5$ tepů/min v 15. minutě a $106,1 \pm 16,9$ tepů/min ve 20. minutě.
- Systolický krevní tlak klesl z výchozích $133,6 \pm 12,0$ torrů ve 3. minutě na $130,9 \pm 10,0$ torrů v 5. minutě a dále na $119,0 \pm 12,0$ torrů v 10. minutě. Po aplikaci naltrexonu se v dalších minutách prakticky neměnil, takže byl v 15. minutě $119,8 \pm 11,2$ torrů a $120,2 \pm 12,3$ torrů ve 20. minutě. Podobně se chovaly i diastolický a střední arteriální tlak.
- Po podání naltrexonu stoupla saturace z výchozích $87,2 \pm 3,1$ % na $86,7 \pm 3,6$ % v 1. minutě, $87,8 \pm 3,7$ % ve 2. minutě, $87,9 \pm 4,3$ % ve 3. minutě, $88,8 \pm 4,7$ % ve 4. minutě a $89,7 \pm 4,3$ % v 5. minutě, $90,3 \pm 4,8$ % v 6. minutě, $91,5 \pm 4,2$ % v 7. minutě, $93,0 \pm 3,6$ % v 8. minutě, $94,0 \pm 3,5$ % v 9. minutě a $95,2 \pm 3,3$ % v 10. minutě.
- Tepová frekvence klesla z výchozích $120,3 \pm 17,4$ tepů/min na v 1. minutě od aplikace $117,5 \pm 16,8$ tepů/min, $114,3 \pm 17,2$ tepů/min ve 2. minutě, $113,4 \pm 17,1$ tepů/min ve 3. minutě, ve 4. minutě $111,9 \pm 17,2$ tepů/min a v 5. minutě $110,6 \pm 17,5$ tepů/min, v 6. minutě $109,3 \pm 16,7$ tepů/min, v 7. minutě $108,6 \pm 16,7$ tepů/min, $108,2 \pm 17,0$ tepů/min v 8. minutě, $106,9 \pm 17,2$ tepů/min v 9. minutě a $106,1 \pm 19,9$ tepů/min v 10. minutě.
- Systolický krevní tlak se ze $119,8 \pm 11,8$ torrů prakticky nezměnil, takže byl za 5 minut od aplikace $119,2 \pm 11,2$ torrů. Podobně se chovaly diastolický a střední arteriální tlak.
- K probuzení zvířete došlo po aplikaci atipamezolu v celkové dávce 1 mg i.m. v průměru za $2,9 \pm 1,3$ minut. Probouzení bylo vzácně shodné mezi 2–4 minutou od aplikace.

Diskuze

Nástup účinku byl za $1,5 \pm 0,5$ minut, imobilizační čas byl $2,5 \pm 0,45$ minut. Tepová frekvence byla do 10. minuty prakticky shodná s výchozími hodnotami, pak o něco poklesla. Po aplikaci naltrexonu se nezvýšila. Saturace hemoglobinu kyslíkem klesla do 10. minuty v průměru na 87 %, po aplikaci naltrexonu pozvolně stoupala, až byla v 6. minutě vyšší než 90 %. K zvýšení saturace však došlo již za 2 minuty od aplikace. Znovu se ukázalo, že primáti a člověk jsou vysoce senzitivní na účinky opioidů a že již jejich nízké dávky mohou vést k dechové depresi.

Naltrexon je schopen zvrátit dechovou depresi, ale při bukální aplikaci to trvá poněkud déle, než po nazální nebo konjunktivální aplikaci.

3.7.4 Konjunktivální podání u králíka

V roce 1998 se objevila práce zabývající se konjunktivální aplikací sufentanilu u psa v dávce 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ a jeho farmakokinetickými parametry (Farnsworth S. T. et al.). Do 5 min byla dosažena dostatečná plazmatická hladina pro analgezii. Zöllner C. et al. (2010) použili fentanyl u člověka v dávce 10 μg u erozí rohovky (viz výše). Opioidy mají příznivé pH, které leží mezi 3,5–6 a nedráždí spojivku. V pokusech na králících jsme proto zopakovali konjunktivální aplikaci sufentanilu na chování a základní kardiorespirační parametry. Získané výsledky jsme pak srovnávali s intramuskulární aplikací sufentanilu v dávce 1 a 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ i.m. Dále jsme stejným způsobem testovali fentanyl, alfentanil a remifentanil v různých dávkách a jejich kombinace s midazolamem nebo medetomidinem. Etorfin je ultrapotentní opioid používaný k imobilizaci u zvířat, jeho blízký příbuzný dihydroetorfin je používán v Číně jako tzv. pain killer. Z tohoto hlediska nás zajímaly jeho účinky na chování a základní kardiorespirační parametry. K dispozici jsme měli pouze v Evropě dostupný Immobilon Large animals, který obsahuje kromě etorfinu také acetylpromazin. Konečně nás zajímal také metadon jako opioid s pozoruhodnými účinky nejen na opioidních, ale také NMDA receptorech.

Sufentanil 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ konjunktiválně u králíka

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo po $390,0 \pm 254,6$ sekundách.
- Tepová frekvence: Snižovala se z výchozích $260,6 \pm 38,3$ tepů/min na $237,8 \pm 55,6$ tepů/min (v 5. minutě), $224,0 \pm 46,1$ tepů/min (v 10. minutě) až na $195,4 \pm 45,0$ tepů/min ve 20. minutě.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Klesla nevýznamně z výchozích $97,6 \pm 1,8$ % na $96,3 \pm 2,8$ % ve 20. minutě.
- Systolický krevní tlak: Klesl z výchozích $119,4 \pm 21,1$ torrů na $109,3 \pm 21,9$ torrů v 5. minutě, dále pak stoupl na $111,1 \pm 22,0$ torrů v 10. minutě a opět klesl na $107,4 \pm 9,7$ torrů ve 20. minutě. Diastolický tlak klesl z výchozích $67,3 \pm 13,3$ torrů na $65,1 \pm 12,6$ torrů v 5. minutě, dále pak stoupl na $68,9 \pm 11,4$ torrů v 10. minutě a opět klesl na $60,4 \pm 12,0$ torrů ve 20. minutě. Střední arteriální tlak klesl z výchozích $85,2 \pm 12,8$ torrů na $81,9 \pm 15,5$ torrů v 5. minutě, dále pak stoupl na $84,7 \pm 13,5$ torrů v 10. minutě a opět klesl na $79,7 \pm 5,7$ torrů ve 20. minutě.
- Znamky iritace oka dle modifikovaného testu z normy ČSN EN ISO 10993-10 nebyly pozorovány.

Pro porovnání jsme aplikovali sufentanil také intramuskulárně a dosažené výsledky srovnali s konjunktivální aplikací.

Sufentanil 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ i. m. u králíka

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo v 6 případech z 10 po $930,0 \pm 312,3$ sekundách.
- Tepová frekvence: Snižovala se z výchozích $259,5 \pm 37,0$ tepů/min na $239,0 \pm 38,3$ tepů/min (v 5. minutě), $185,7 \pm 54,4$ tepů/min (v 10. minutě), dále pak stoupala na $191,8 \pm 35,4$ tepů/min ve 20. minutě ($p < 0,001$ oproti 10. a 20. minutě).
- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Klesla nevýznamně z výchozích $98,6 \pm 0,8$ % na $97,8 \pm 1,4$ % ve 20. minutě.
- Systolický krevní tlak: Klesl z výchozích $109,7 \pm 11,8$ torrů na $106,5 \pm 9,6$ torrů v 5. minutě, dále pak stoupl na $108,5 \pm 13,1$ torrů ve 20. minutě. Diastolický tlak stoupl z výchozích $66,9 \pm 8,9$ torrů na $69,3 \pm 7,4$ torrů (5. minuta), až na $70,7 \pm 10,0$ torrů (10. minuta), ve 20. minutě klesl na $66,2 \pm 15,7$ torrů. Střední arteriální tlak stoupl z výchozích $82,5 \pm 7,3$ torrů na $83,2 \pm 7,5$ torrů (5. minuta) až na $86,2 \pm 8,8$ (10. minuta), ve 20. minutě klesl na $80,2 \pm 13,7$ torrů.

Sufentanil 3 µg/kg i. m. u králíka

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo po $231,4 \pm 98,8$ sekundách.
- Tepová frekvence: Snižovala se z výchozích $243,9 \pm 20,4$ tepů/min na $168,0 \pm 57,0$ tepů/min (v 5. minutě), $136,9 \pm 36,8$ tepů/min (v 10. minutě), dále pak stoupala až na $186,4 \pm 31,2$ tepů/min ve 20. minutě. Ve 2 případech z 10 došlo k poklesu Tepová frekvence pod 100 tepů/min, v 5. a 6. minutě to bylo v jednom případě, ale v dalších 3 případech se pohybovala tepová frekvence okolo 120 tepů/min. V 8. minutě klesala tepová frekvence pod 120 tepů/min. v 6 případech a v 1 případě pod 100 tepů/min.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Klesla z výchozích $98,9 \pm 1,2$ % na $97,6 \pm 2,2$ % ve 20. minutě. V průměru od 7. do 9. minuty došlo k poklesu saturace hemoglobinu kyslíkem pod 90 % ve 2 případech, ve 12. minutě to bylo také ve 2 případech.
- Celkem v 6 případech z 10 jsme podali naloxon v dávce 0,1 mg ve 4. – 11. minutě od aplikace sufentanilu. Aplikace specifického antagonisty vedla k odeznění dechové deprese a k úpravě tepové frekvence.

Diskuze

Z dosavadních výsledků vyplývá, že sufentanil aplikovaný konjunktiválně ovlivňuje méně kardiovaskulární parametry než při intramuskulární aplikaci, ačkoliv jeho dávkování bylo vyšší. Ke ztrátě reflexu polohy došlo po konjunktivální aplikaci statisticky významně později než po intramuskulární aplikaci – v průměru za 6–7 minut. Analgetická koncentrace sufentanilu byla jistě dosažena před tímto časovým intervalem.

3.7.5 Konjunktivální aplikace ultrakrátce působících opioidů alfentanilu a remifentanilu a jejich kombinace s midazolamem u králíka

O konjunktivální aplikaci silných opioidů existuje pouze jediná studie o testování sufentanilu u psa (Farnsworth, 1997). Účinná analgetická koncentrace byla dosažena za 5 minut po aplikaci. Proto jsme se ve svých pokusech rozhodli testovat dva ultrakrátce působící deriváty fentanylu – alfentanil a remifentanil a jejich vliv na chování a základní kardiorespirační parametry. V další sérii pokusů jsme oba opioidy kombinovali s midazolamem k navození analgosedace.

Alfentanil 50 µg/kg konjunktiválně u králíka

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo po $1\,020,0 \pm 202,6$ sekundách.
- Tepová frekvence: Klesla z výchozích $260,0 \pm 18,7$ tepů/min na $245,5 \pm 18,2$ tepů/min v 5. minutě a na $242,9 \pm 22,1$ tepů/min v 10. minutě. Pokles tepové frekvence dále mírně pokračoval, takže byl $237,7 \pm 20,5$ tepů/min v 15. minutě a dále se mírně zvýšil $245,7 \pm 28,6$ tepů/min ve 20. minutě.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Klesla z výchozích $99,1 \pm 0,8$ % na $98,1 \pm 1,6$ % v 5. minutě a dále opět mírně stoupla a v 10. minutě byla $98,9 \pm 1,0$ %. V dalších minutách neklesla pod 98 %.
- Systolický krevní tlak: Klesl z výchozích $112,8 \pm 13,6$ torrů na $111,5 \pm 11,4$ torrů v 10. minutě a dále mírně poklesl na $106,9 \pm 12,9$ torrů ve 20. minutě. Diastolický a střední arteriální tlak se chovaly podobně.
- Znamky iritace oka dle modifikovaného testu z normy ČSN EN ISO 10993-10 nebyly pozorovány.

Remifentanil 50 µg/kg konjunktiválně u králíka

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo po $168,0 \pm 40,5$ sekundách.
- Tepová frekvence: Snižovala se z výchozích $269,5 \pm 24,8$ tepů/min na $204,0 \pm 64,7$ tepů/min (v 5. minutě), $165,0 \pm 48,7$ tepů/min (v 10. minutě), dále pak stoupala až na $237,0 \pm 19,1$ tepů/min ve 20. minutě.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Klesla z výchozích $98,2 \pm 0,9$ % až na $93,0 \pm 4,4$ % v 5. minutě, dále pak stoupala až na $98,3 \pm 1,0$ % ve 20. minutě.
- Krevní tlak nebyl z technických důvodů měřen.
- Znamky iritace oka dle modifikovaného testu z normy ČSN EN ISO 10993-10 nebyly pozorovány.

Remifentanil 25 µg/kg konjunktiválně u králíka

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo v 8 případech z 10 po $153,8 \pm 62,5$ sekundách.

- Tepová frekvence: Zůstala (v 5. minutě $237,8 \pm 49,2$ tepů/min) prakticky stejná s výchozími hodnotami $239,2 \pm 27,5$ tepů/min a dále pozvolna klesala na $229,7 \pm 58,4$ tepů/min v 10. minutě. Po aplikaci naltrexonu stoupla již za 1 min na $242,4 \pm 52,5$ tepů/min (11. minuta) a dále na $243,2 \pm 45,3$ tepů/min v 15. minutě a $247,4 \pm 39,9$ tepů/min ve 20. minutě.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Klesla nevýznamně z výchozích $99,0 \pm 0,9$ % na $97,5 \pm 2,1$ % v 5. minutě, v 10. minutě byla $98,1 \pm 1,1$ %. Po aplikaci naltrexonu došlo k mírnému zvýšení na $99,0 \pm 0,9$ % v 15. minutě a $98,9 \pm 0,7$ % ve 20. minutě.
- Systolický krevní tlak: Klesl z výchozích $120,1 \pm 25,2$ torrů na $112,1 \pm 15,3$ torrů v 10. minutě. Po aplikaci naltrexonu byl $118,8 \pm 17,9$ torrů v 15. minutě a $125,9 \pm 16,1$ torrů ve 20. minutě. Diastolický a střední arteriální tlak se chovaly podobně.
- Znamky iritace oka dle modifikovaného testu z normy ČSN EN ISO 10993-10 nebyly pozorovány.

Remifentanil 25 µg/kg – clomazolam 0,5 mg/kg konjunktiválně u králíka

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo po $124,5 \pm 22,9$ sekundách.
- Tepová frekvence: Snižovala se z výchozích $262,7 \pm 39,3$ tepů/min na $186,5 \pm 34,4$ tepů/min (v 5. minutě), $150,4 \pm 32,9$ tepů/min (v 10. minutě), dále se pak zvyšovala až na $201,3 \pm 17,7$ tepů/min ve 20. minutě ($p < 0,001$ v 10. a 20. minutě oproti výchozím hodnotám).
- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Výchozí hodnota byla $98,9 \pm 1,1$ % a ve 20. minutě $98,8 \pm 1,0$ %.
- Systolický krevní tlak: Stoupal z výchozích $109,8 \pm 16,2$ torrů na $117,5 \pm 10,4$ torrů v 5. minutě, $118,5 \pm 14,7$ torrů v 10. minutě až na $126,6 \pm 22,5$ torrů ve 20. minutě. Diastolický krevní tlak stoupl z výchozích $55,5 \pm 14,1$ torrů na $61,4 \pm 11,7$ torrů (5. minuta), dále klesl na $60,0 \pm 12,5$ torrů (10. minuta) a opět stoupl na $61,2 \pm 18,3$ ve 20. minutě. Střední arteriální tlak stoupl z výchozích $74,6 \pm 13,2$ torrů na $81,3 \pm 9,2$ torrů (5. minuta), dále klesl na $80,9 \pm 9,5$ torrů (10. minuta) a opět stoupl na $84,0 \pm 17,6$ ve 20. minutě.
- Znamky iritace oka dle modifikovaného testu z normy ČSN EN ISO 10993-10 nebyly pozorovány.

Remifentanil 25 µg/kg – midazolam 0,25 mg/kg konjunktiválně u králíka

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo po $88,0 \pm 13,8$ sekundách. Ztráta reflexu polohy byla ve 4 případech delší než 20 minut, v dalších 3 případech činila 18, 18 a 19 minut, v 1 případě byla 15 minut a ve 2 případech do 13 minut.
- Tepová frekvence: Klesla z výchozích $255,0 \pm 18,3$ tepů/min na $252,5 \pm 15,9$ tepů/min (v 5. minutě) a dále mírně klesala na $238,7 \pm 17,6$ tepů/min (v 10. minutě). V dalších minutách

se již prakticky neměnila, takže dále byla $238,2 \pm 23,4$ tepů/min v 15. minutě a ve 20. minutě $241,3 \pm 19,7$ tepů/min.

- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Zůstávala v podstatě konstantní. Klesla z výchozích hodnot $99,3 \pm 0,8$ % na $98,7 \pm 0,9$ % ve 20. minutě.
- Systolický krevní tlak: Klesl z výchozích $121,8 \pm 16,5$ torrů na $111,5 \pm 13,9$ torrů v 5. minutě, $118,5 \pm 14,7$ torrů a dále mírně stoupl na $118,4 \pm 15,2$ torrů ve 20. minutě. Diastolický a střední arteriální tlak se chovaly podobně.
- Znamky iritace oka dle modifikovaného testu z normy ČSN EN ISO 10993-10 nebyly pozorovány.

Alfentanil 25 µg/kg – midazolam 0,25 mg/kg konjunktiválně u králíka

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo po $85,7 \pm 16,8$ sekundách. Ztráta reflexu polohy byla zachována v 7 případech více než 20 minut, pouze ve 3 případech byla kratší než 20 minut.
- Tepová frekvence: Klesla z výchozích $283,8 \pm 21,5$ tepů/min na $270,2 \pm 29,5$ tepů/min v 5. minutě. Pokles tepové frekvence dále pokračoval na $250,5 \pm 27,2$ tepů/min v 10. minutě a $246,9 \pm 28,5$ tepů/min v 15. minutě a dále se mírně zvýšil až na $249,6 \pm 24,65$ tepů/min ve 20. minutě.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Pohybovala se z výchozích $98,8 \pm 0,7$ % v průběhu imobilizace vždy nad 98 %. Nejnižší hodnota byla v 9. minutě $98,4 \pm 1,2$ %.
- Systolický krevní tlak: Klesl z výchozích $124,0 \pm 14,7$ torrů na $122,4 \pm 14,2$ torrů v 10. minutě a na $119,6 \pm 17,5$ torrů ve 20 minutě. Diastolický a střední arteriální tlak se chovaly podobně.
- Znamky iritace oka dle modifikovaného testu z normy ČSN EN ISO 10993-10 nebyly pozorovány.

Diskuze

Je vysoce zajímavé, že alfentanil v dávce 50 µg/kg měl velmi dlouhý imobilizační čas v průměru více než 16 minut s velkým rozptylem hodnot! Jestliže jsme dávku zvýšili na 125 µg/kg byl imobilizační čas kratší než 3 minuty, ale ve 4 případech z 10 jsme museli podat specifického antagonistu opioidů naloxon kvůli výrazné respirační depresi a bradykardii (v textu neuvedeno).

Remifentanil, další ultrakrátce působící derivát fentanylu vedl v dávkách 25 a 50 µg/kg k rychlé imobilizaci v čase kolem 2,5 minut. Kardiorespirační parametry byly stabilní.

Jestliže srovnáme ekvipotentní dávky remifentanilu a alfentanilu, tak je jasné, že alfentanil je asi 5krát slabší než remifentanil. Takže vysoká dávka alfentanilu 125 µg/kg odpovídá remifentanilu v dávce 25 µg/kg. Alfentanil má již v této dávce výrazné nežádoucí účinky.

Pokud kombinujeme opioidy alfentanil a remifentanil s benzodiazepiny midazolamem a clomazolamem, dojde k výraznému zkrácení imobilizačního času. Tepová frekvence se sice výrazně sníží, ale respirační parametry nejsou klinicky ovlivněny. Remifentanil ani alfentanil nedráždí oční spojivku. Remifentanil konjunktiválně by se tak mohl uplatnit k navození analgezie v medicíně katastrof.

3.7.6 Metadon konjunktiválně u králíka

Metadon je silný opioid, přibližně 2krát silnější než morfin. Gorman A. L. et al. již v r. 1997 publikovali, že běžně užívaný racemát obsahuje dva izomery, které jsou oba aktivní. Levotočivý izomer se váže převážně na opioidní receptory, kde působí agonisticky, zatímco pravotočivý izomer funguje jako antagonist na NMDA receptorech, což hraje důležitou roli při potlačení vzniku tolerance na opioidy. Metadon je v současné době používán zejména při odvykací léčbě závislosti na opiátech. V pokusech na králíkovi nás zajímalo, jak se bude chovat metadon konjunktiválně a jak ovlivní základní kardiopulmonální parametry.

Metadon 2 mg/kg konjunktiválně u králíka

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo po $107,0 \pm 25,4$ sekundách.
- Tepová frekvence: Zůstala (v 5. minutě $219,8 \pm 26,0$ tepů/min) prakticky stejná s výchozími hodnotami $220,7 \pm 21,6$ tepů/min a dále pozvolna klesala na $212,1 \pm 23,2$ tepů/min v 10. minutě až na $211,8 \pm 23,2$ tepů/min v 15. minutě a ve 20. minutě mírně stoupla na $215,1 \pm 17,5$ tepů/min.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Klesla z výchozích $99,0 \pm 1,1$ % na $97,2 \pm 1,3$ % v 5. minutě, $97,8 \pm 1,3$ % v 10. minutě, ve 20. minutě byla $98,2 \pm 1,5$ %.
- Systolický krevní tlak: Byl v 5. minutě ($111,1 \pm 14,6$ torrů) prakticky shodný s výchozími hodnotami $111,7 \pm 17,7$ torrů a ve 20. minutě mírně klesl na $107,4 \pm 12,4$ torrů. Diastolický a střední arteriální tlak se chovaly podobně.

Diskuze

Nástup účinku byl velmi rychlý, ke ztrátě reflexu polohy došlo již za 1 min 45 sekund ± 25 sekund. Tepová frekvence pouze mírně klesla, stejně tak systolický krevní tlak. Také saturace hemoglobinu kyslíkem klesla zcela nevýznamně. Metadon konjunktiválně vedl tedy k rychlé imobilizaci s vynikajícími kardiopulmonálními parametry.

3.7.7 Buprenorfin a jeho kombinace

Buprenorfin je opioidní analgetikum, které je často používáno u laboratorních zvířat (Roughan J. V. a Flecknell P. A., 2002). V závislosti na dávce, působí dechovou depresi a analgezií. Ovlivnění kardiiovaskulárního systému závisí na druhu zvířete. U koní dochází k vzestupu krevního tlaku, zatímco u psa klesá jak krevní tlak, tak tepové frekvence. Nástup

respirační deprese je rychlejší než nástup analgezie. Metabolit buprenorfinu norbuprenorfin má také výrazně respiračně depresivní účinek u potkanů.

Pokud je nám známo, není v literatuře zmínka o konjunktivální aplikaci buprenorfinu u králíka a jeho vliv na ztrátu reflexu polohy a základní kardiorespirační parametry. Proto jsme se rozhodli podat buprenorfin konjunktiválně. Protože je z literatury známo, že nástup účinku je pomalejší, snažili jsme se ve druhé sérii pokusů urychlit čas ztráty reflexu polohy přidáním ultrakrátce působícího remifentanilu, který má velmi rychlý nástup účinku.

Buprenorfin 0,05 mg/kg konjunktiválně u králíka

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo u 9 případů z 10 po $365,6 \pm 156,1$ sekundách.
- Tepová frekvence: Snížila se nevýznamně z výchozích $271,7 \pm 26,4$ tepů/min na $271,5 \pm 24,9$ tepů/min (v 5. minutě), dále se zvyšovala nevýznamně se na $272,9 \pm 16,7$ tepů/min (v 10. minutě) a opět klesala až na $259,1 \pm 24,4$ tepů/min ve 20. minutě.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Stoupla nevýznamně z výchozích $97,8 \pm 0,9$ % na $98,0 \pm 1,2$ % ve 20. minutě.
- Systolický krevní tlak: Klesl z výchozích $123,2 \pm 19,8$ torrů až na $104,6 \pm 15,9$ torrů v 10. minutě a dále stoupl až na $119,0 \pm 22,7$ torrů ve 20. minutě. Diastolický krevní tlak klesl z výchozích $71,6 \pm 14,4$ torrů až na $60,5 \pm 8,4$ torrů v 10. minutě a dále stoupl až na $69,5 \pm 14,9$ torrů ve 20. minutě. Střední arteriální tlak klesl z výchozích $89,5 \pm 14,4$ torrů až na $76,5 \pm 8,7$ torrů, dále pak stoupl až na $87,2 \pm 14,3$ torrů ve 20. minutě.
- Znamky iritace oka dle modifikovaného testu z normy ČSN EN ISO 10993-10 nebyly pozorovány.

Buprenorfin 25 µg/kg – remifentanil 5 µg/kg konjunktiválně u králíka

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo po $138,8 \pm 39,4$ sekundách.
- Tepová frekvence: Snižovala se z výchozích $269,8 \pm 15,9$ tepů/min na $260,8 \pm 14,4$ tepů/min (v 5. minutě), $250,9 \pm 16,7$ tepů/min (v 10. minutě) až na $241,0 \pm 18,5$ tepů/min ve 20. minutě.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Stoupla nevýznamně z výchozích $97,3 \pm 1,6$ % na $98,5 \pm 0,8$ % ve 20. minutě.
- Systolický krevní tlak: Stoupl z výchozích $96,8 \pm 15,2$ torrů až na $107,5 \pm 14,4$ torrů v 10. minutě dále pak klesl na $106,6 \pm 27,5$ torrů ve 20. minutě. Diastolický krevní tlak stoupl z výchozích $58,8 \pm 12,1$ torrů na $61,5 \pm 10,2$ torrů v 10. minutě a dále pak klesl na $56,3 \pm 19,1$ torrů ve 20. minutě. Střední arteriální tlak stoupl z výchozích $72,5 \pm 11,6$ torrů na $78,1 \pm 9,9$ torrů v 10. minutě, dále pak klesl na $74,4 \pm 20,3$ torrů ve 20. minutě.
- Znamky iritace oka dle modifikovaného testu z normy ČSN EN ISO 10993-10 nebyly pozorovány.

Souhrnná diskuze ke konjunktivální aplikaci buprenorfinu

V našich pokusech jsme zjistili, že buprenorfin v dávce 0,05 mg/kg konjunktiválně nepůsobí dechovou depresí. Tepová frekvence mírně poklesla, střední arteriální tlak se nejdříve po aplikaci ve 3. minutě mírně zvýšil a pak postupně pozvolna klesal. Naše výsledky se v podstatě shodují s prací Shafforda a Schadta (2008), kteří aplikovali buprenorfin v dávce 0,016–0,02 mg/kg s.c. nebo i.v. Pozorovali pouze mírný pokles tepové frekvence, krevní tlak se při uvedeném dávkování mírně zvyšoval. Na rozdíl od nás pozorovali pokles parciálního tlaku kyslíku pod 80 torrů.

Zajímavá je kombinace buprenorfinu s remifentanilem, nástup účinku byl zřetelně urychlen a ke ztrátě reflexu polohy došlo statisticky významně dříve než při aplikaci samotného buprenorfinu. Tepová frekvence poklesla více než při aplikaci samotného buprenorfinu. Respirační funkce nebyly v podstatě ovlivněny. Zajímavé je, že střední arteriální tlak hned od počátku aplikace mírně stoupl.

Závěr

Samotný buprenorfin má pozvolnější nástup účinku. V průměru došlo ke ztrátě reflexu polohy za 6 minut od aplikace. Čas lze podstatně zkrátit přidáním malé dávky remifentanilu, kdy ke ztrátě reflexu polohy dochází za 2–3 minuty. Kardiorespirační parametry jsou v průběhu imobilizace stabilní.

3.7.8 Etorfin konjunktiválně

Etorfin patří mezi ultrapotentní opioidy, který je 1–3 000krát silnější než morfin. Je to polosyntetický derivát thebainu, který byl syntetizován v roce 1963 Bentleyem. Je používán především k imobilizaci slona nebo nosorožce a různých kopytníků. Při náhodné aplikaci u člověka docházelo vzhledem k extrémní síle účinku ke smrti člověka na dechovou depresi. V pokusech na králíkovi jsme studovali jeho vliv na chování a základní kardiorespirační parametry. K pokusům jsme použili kombinovaný preparát Immobilon Large Animals, který obsahuje v 1 ml 2,45 mg etorfinu a 10 mg acetylpromazimu.

Etorfin 2 µg/kg konjunktiválně u králíka

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo po $303,0 \pm 93,0$ sekundách. Nejkratší čas byl 2,5 min, nejdelší čas 7 min.
- Tepová frekvence: Klesla z výchozích $257,5 \pm 28,5$ tepů/min na $227,6 \pm 55,0$ tepů/min (v 5. minutě), v 10. minutě činila $181,4 \pm 65,5$ tepů/min a v dalších minutách byl již pokles pozvolný, takže v 15. min byla tepová frekvence $171,2 \pm 59,0$ tepů/min a ve 20. minutě $174,7 \pm 49,0$ tepů/min. Pokles tepové frekvence byl individuálně různý, v některých případech poklesla tepová frekvence na dobu několika minut i pod 100 tepů/min.

- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Snížila se z výchozích $98,6 \pm 0,7$ % na $97,2 \pm 1,5$ % v 5. minutě na $96,1 \pm 2,3$ % v 10. minutě. Pokles dále pokračoval na $91,9 \pm 5,5$ % v 15. minutě a $89,3 \pm 5,1$ % ve 20. minutě.
- Dechová deprese byla u jednotlivých zvířat individuálně vyjádřena. Nejnižší hodnoty saturace hemoglobinu kyslíkem se pohybovaly okolo 80 %.
- Systolický krevní tlak: Klesl z výchozích $131,6 \pm 13,3$ torrů na $116,7 \pm 8,6$ v 5. minutě, $116,4 \pm 11,1$ torrů v 10. minutě, $113,9 \pm 15,0$ torrů v 15. minutě a $109,0 \pm 11,0$ torrů ve 20. minutě. Diastolický a střední arteriální tlak se chovaly podobně.

Diskuze

Výsledky ukázaly, že etorfin i v této nízké dávce působil u některých zvířat významnou bradykardií a dechovou depresí. Zhruba u 50 % zvířat došlo k poklesu tepové frekvence pod 100 tepů/min, zároveň s poklesem systolického krevního tlaku. U 30 % zvířat došlo k výrazné dechové depresi pod 90 %. Výsledky ukázaly značnou kardiorespirační variabilitu jednotlivých zvířat. Otázkou zůstává, zda po použití kombinovaného preparátu Imobilon, který obsahuje acetylcholin, nedochází ke zkreslení výsledků. Proto v nejbližší době plánujeme zopakování pokusů s čistým etorfinem M99.

3.7.9 Úplně antagonistická imobilizace s použitím opioidů konjunktiválně

Podobně jako u nazálního způsobu aplikace jsme vytypovali i pro konjunktivální aplikaci některé kombinace farmak. Nespornou výhodou je možnost použití specifických antagonistů a tak kdykoliv ukončit analgosedaci.

Remifentanil 25 μ g/kg – clomazolam 0,5 mg/kg konjunktiválně u králíka

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo po $124,5 \pm 22,9$ sekundách.
- Tepová frekvence: Snižovala se z výchozích $262,7 \pm 39,3$ tepů/min na $186,5 \pm 34,4$ tepů/min (v 5. minutě), $150,4 \pm 32,9$ tepů/min (v 10. minutě), dále se pak zvyšovala až na $201,3 \pm 17,7$ tepů/min ve 20. minutě.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Prakticky se nezměnila z výchozích hodnot $98,9 \pm 1,1$ % na $98,8 \pm 1,0$ % ve 20. minutě.
- Systolický krevní tlak: Stoupl z výchozích $109,8 \pm 16,2$ torrů na $117,5 \pm 10,4$ torrů v 5. minutě, $118,5 \pm 14,7$ torrů v 10. minutě až na $126,6 \pm 22,5$ torrů ve 20. minutě. Diastolický krevní tlak stoupl z výchozích $55,5 \pm 14,1$ torrů na $61,4 \pm 11,7$ torrů (5. minuta), dále klesl na $60,0 \pm 12,5$ torrů (10. minuta) a opět stoupl na $61,2 \pm 18,3$ ve 20. minutě. Střední arteriální tlak stoupl z výchozích $74,6 \pm 13,2$ torrů na $81,3 \pm 9,2$ torrů (5. minuta), dále klesl na $80,9 \pm 9,5$ torrů (10. minuta) a opět stoupl na $84,0 \pm 17,6$ ve 20. minutě.

- Znamky iritace oka dle modifikovaného testu z normy ČSN EN ISO 10993-10 nebyly pozorovány.

Midazolam 0,25 mg/kg – medetomidin 100 µg/kg – butorfanol 0,25 mg/kg konjunktiválně u králíka

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo po $271,0 \pm 221,5$ sekundách.
- Tepová frekvence: Z výchozích $250,7 \pm 23,9$ tepů/min v 5. minutě se v podstatě nezměnila a byla $251,0 \pm 23,6$ tepů/min a dále mírně klesala na $247,8 \pm 42,3$ (v 10. minutě), na $224,7 \pm 49,3$ (v 15. minutě) až na $196,8 \pm 56,3$ tepů/min ve 20. minutě.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Byla nezměněna z výchozích hodnot $98,4 \pm 1,0$ % až po 20. minutu $97,5 \pm 1,6$ %.
- Systolický krevní tlak: Stoupal z výchozích $122,0 \pm 16,6$ torrů na $126,4 \pm 24,6$ torrů ve 3. minutě a dále klesal na $108,4 \pm 18,0$ torrů v 10. minutě. Ve 20. minutě byl $108,3 \pm 12,0$ torrů. Diastolický krevní tlak klesl z výchozích $71,9 \pm 11,0$ torrů na $64,6 \pm 9,4$ torrů (3. minuta), dále byl v podstatě stejný $64,9 \pm 9,2$ torrů (10. minuta) a $68,7 \pm 10,1$ ve 20. minutě. Střední arteriální tlak klesl z výchozích $89,8 \pm 10,6$ torrů na $85,9 \pm 10,9$ torrů (5. minuta), $82,2 \pm 9,0$ torrů (15. minuta) a $83,1 \pm 9,8$ ve 20. minutě.
- Znamky iritace oka dle modifikovaného testu z normy ČSN EN ISO 10993-10 nebyly pozorovány.

Midazolam 0,25 mg/kg – medetomidin 100 µg/kg – alfentanil 25 µg/kg konjunktiválně u králíka

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo po $269,5 \pm 174,9$ sekundách.
- Tepová frekvence: Z výchozích $267,7 \pm 18,5$ tepů/min se zvýšila na $278,7 \pm 26,7$ tepů/min v 5. minutě, dále klesala na $264,3 \pm 39,6$ tepů/min v 10. minutě, $244,2 \pm 50,2$ (v 15. minutě) až na $226,6 \pm 47,1$ tepů/min ve 20. minutě.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Z výchozích hodnot $97,9 \pm 0,3$ % se zvýšila až na $98,8 \pm 1,7$ % v 7. minutě a v dalším průběhu kolísala mezi 97–98 % a ve 20. minutě byla $97,9 \pm 1,2$ %.
- Systolický krevní tlak: Klesal z výchozích $126,1 \pm 17,2$ torrů na $118,9 \pm 14,9$ torrů v 5. minutě, $105,5 \pm 11,5$ torrů v 15. minutě a $105,3 \pm 12,6$ torrů ve 20. minutě. Diastolický a střední arteriální tlak se chovaly podobně.
- Znamky iritace oka dle modifikovaného testu z normy ČSN EN ISO 10993-10 nebyly pozorovány.

Midazolam 0,25 mg/kg – medetomidin 100 µg/kg – remifentanil 10 µg/kg konjunktiválně u králíka

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo v 9 případech z 10 po $184,4 \pm 164,5$ sekundách.

- Tepová frekvence: Z výchozích $266,5 \pm 16,8$ tepů/min se prakticky nezměnila a byla v 5. minutě $263,0 \pm 28,1$ tepů/min, dále mírně poklesla, takže v 10. minutě byla $257,5 \pm 27,1$ tepů/min, aby v dalších minutách klesala rychleji na $226,3 \pm 27,8$ (v 15. minutě) a $201,5 \pm 35,1$ tepů/min ve 20. minutě.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Klesla nevýznamně z výchozích hodnot $98,9 \pm 0,9$ % na $98,1 \pm 0,9$ % v 10. minutě a v dalším průběhu kolísala mezi 97,5–98,5 % a ve 20. minutě byla $98,5 \pm 1,1$ %.
- Systolický krevní tlak: Klesal z výchozích $119,0 \pm 12,1$ torrů na $110,7 \pm 15,7$ torrů ve 3. minutě, aby v dalších minutách klesl $109,2 \pm 14,9$ torrů, $101,4 \pm 12,0$ torrů v 15. minutě a $104,2 \pm 12,8$ torrů ve 20. minutě. Diastolický a střední arteriální tlak se chovaly podobně.
- Znamky iritace oka dle modifikovaného testu z normy ČSN EN ISO 10993-10 nebyly pozorovány.

Detomidin 150 µg/kg – midazolam 0,25 mg/kg – sufentanil 2 µg/kg konjunktiválně u králíka

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo po $249,0 \pm 114,1$ sekundách.
- Tepová frekvence: Snižovala se z výchozích $226,1 \pm 18,3$ tepů/min na $179,7 \pm 35,6$ tepů/min (v 5. minutě), $125,9 \pm 29,4$ tepů/min (v 10. minutě) až na $107,5 \pm 16,5$ tepů/min ve 20. minutě ($p < 0,001$ v 10. a 20. minutě oproti výchozím hodnotám).
- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Klesla z výchozích $98,0 \pm 1,2$ % na $93,5 \pm 4,6$ % ve 20. minutě.
- Znamky iritace oka dle modifikovaného testu z normy ČSN EN ISO 10993-10 nebyly pozorovány.

Diskuze

Úplně antagonistická analgosedace je výborně říditelná, protože umožňuje její ukončení specifickými antagonisty jednotlivých komponent. V pokusech jsme kombinovali alfa-2-sympatomimetikum detomidin s benzodiazepinem climazolamem. Je popsán výrazný synergický účinek obou komponent. Nástup imobilizace je však pomalý a trvá v průměru 5 minut. Rovněž dochází k výraznému snížení tepové frekvence, které je statisticky vysoce významné. Respirace prakticky není ovlivněna. Při kombinaci climazolamu s remifentanilem došlo ke ztrátě reflexu polohy v průměru za 2 minuty. Tepová frekvence se výrazně snížila až do 10. minuty, ale pak se opět výrazně zvýšila v průběhu dalších 10 minut. Respirace nebyla ovlivněna. Při trojkombinaci detomidinu, midazolamu a sufentanilu došlo ke ztrátě reflexu polohy v průměru také až za 5 minut. Tepová frekvence výrazně poklesla. Také saturace hemoglobinu kyslíkem výrazně poklesla, ale byla nad 93 %.

Závěr

Rychlé imobilizace lze docílit kombinací remifentanilu s clomazolamem při výrazném poklesu tepové frekvence. Ostatní kombinace farmak vedou k pomalejšímu nástupu účinku a navíc výrazněji ovlivňují kardiorepirační systém.

3.7.10 Konjunktivální aplikace specifických antagonistů a jejich vliv na kardiorepirační parametry při antagonizování konjunktiválně aplikovaných agonistů u králíka

Specifičtí antagonisté nám umožňují velmi dobrou řiditelnost účinků alfa-2-sympatomimetik, benzodiazepinů i opioidů. Nejčastěji jsou podáváni i.v. titračním způsobem. Protože mají kratší biologický poločas než většina podaných agonistů (výjimku tvoří remifentanil), jsou k prodloužení svých antagonistických účinků podávány také intramuskulárně. V literatuře jsou ojediněle zprávy o konjunktivální aplikaci specifického antagonisty opioidů – naloxonu. Konjunktiválně aplikovaný naloxon může již ve velmi nízké dávce vyvolat abstinenci příznaky a tak odhalit případné narkomany.

V pokusech na králících nás zajímalo především, jak rychle se specifičtí antagonisté spojivkou vstřebávají, zda působí nějaké podráždění oka a do jaké míry antagonizují účinky agonistů. Sledovali jsme přitom vliv na chování a základní kardiorepirační parametry.

Sufentanil 5 µg/kg – naltrexon 200 µg/kg v 10. minutě konjunktiválně u králíka

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo po $227,0 \pm 137,5$ sekundách.
- Tepová frekvence: Snižovala se z výchozích $254,7 \pm 21,5$ tepů/min na $249,1 \pm 46,7$ tepů/min (v 5. minutě), $218,0 \pm 54,2$ tepů/min (v 10. minutě). V 10. minutě po aplikaci naltrexonu došlo v 11. minutě k mírnému poklesu tepové frekvence na $211,4 \pm 47,8$ tepů/min. v 15. minutě však již bylo patrné zvýšení na $237,6 \pm 37,3$ tepů/min a ve 20. minutě na $255,1 \pm 36,5$ tepů/min ($p < 0,01$) oproti samotnému sufentanilu konjunktiválně.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Klesla nevýznamně z výchozích $99,1 \pm 0,7$ % na $98,3 \pm 1,3$ % v 5. minutě a $97,5 \pm 1,8$ %. Po aplikaci naltrexonu se zvýšila na $98,0 \pm 2,1$ % v 15. minutě a prakticky se nezměnila do 20. minuty, kdy byla $98,1 \pm 1,4$ % (bez statistické významnosti).
- Systolický krevní tlak: Stoupl z výchozích $124,0 \pm 19,8$ torrů na $127,5 \pm 20,0$ torrů v 5. minutě, dále pak klesl na $115,2 \pm 11,5$ torrů v 10. minutě a na $116,3 \pm 14,9$ torrů ve 20. minutě (bez statistické významnosti). Diastolický a střední arteriální tlak se chovaly podobně.
- Znamky iritace oka dle modifikovaného testu z normy ČSN EN ISO 10993-10 nebyly pozorovány.

3.7.11 Úplně antagonistizovatelná imobilizace s použitím opioidů konjunktiválně

Trend současné anesteziologie použití farmak s velmi dobře říditelným účinkem a možností použití specifických antagonistů. U makaka rhesus jsme testovali jednu takovou kombinaci konjunktivální a studovali vliv na chování a základní kardiorespirační parametry.

Medetomidin 15 µg/kg – midazolam 0,1 mg/kg – remifentanil 10 µg/kg konjunktiválně u makaka

- Vliv na CNS: K prvním známkám nástupu účinku došlo v průměru za $191,0 \pm 146,0$ sekund, k imobilizaci došlo pouze ve 2 případech z 10 za $450,0 \pm 272,0$ sekund a ke ztrátě úchopového reflexu došlo v 7 případech za $347,1 \pm 204,0$ sekund.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem byla ve 3. minutě $95,3 \pm 4,6$ % a klesla v 10. minutě na $94,0 \pm 5,2$ % a v dalších minutách stoupla, takže v 15. minutě byla $95,1 \pm 3,4$ % a ve 20. minutě $97,1 \pm 2,6$ %.
- Tepová frekvence byla ve 3. minutě $156,6 \pm 17,3$ tepů/min a v 5. minutě $155,7 \pm 12,9$ tepů/min a v dalších minutách klesala na $144,6 \pm 19,5$ v 10. minutě, $142,7 \pm 20,4$ tepů/min v 15. minutě a $138,4 \pm 24,0$ tepů/min ve 20. minutě.
- Systolický krevní tlak ve 3. minutě byl $123,0 \pm 9,3$ torrů a v dalších minutách se držel přibližně na stejné úrovni, takže byl $123,7 \pm 12,5$ torrů v 10. minutě, $117,3 \pm 14,8$ torrů v 15. minutě a $117,4 \pm 11,8$ torrů ve 20. minutě. Podobně se choval i diastolický a střední arteriální tlak.

Diskuze

K úplné imobilizaci makaka došlo pouze ve 2 případech v průměru za 8 ± 4 min, v ostatních případech došlo k úplné ztrátě agresivity. Saturace hemoglobinu kyslíkem mírně klesla k 95 % a poté pozvolna stoupala k výchozím 98 %. Tepová frekvence se vlivem alfa-2-sympatomimetika snížila, systolický krevní tlak se nejprve nezměnil, pak poklesl. Úplná antagonistizace této analgosedace je velkou výhodou.

3.7.12 Vliv naltrexonu konjunktiválně na imobilizaci makaka kombinací S-(+)-ketamin – medetomidin – alfentanil – hyaluronidáza

Podobně jako u králíka konjunktivální aplikace naltrexonu jsme testovali tento způsob i u makaka. Opět nás zajímala rychlost nástupu účinku naltrexonu a vliv na chování a základní kardiorespirační parametry.

S-(+)-ketamin 2,5 mg/kg – medetomidin 50 µg/kg – alfentanil 5 µg/kg – hyaluronidáza 150 m.j. v 10. minutě naltrexon 5 mg konjunktiválně u makaka

- Vliv na CNS: Nástup účinku byl patrný za $53,0 \pm 11,6$ sekund, imobilizační čas byl patrný za $115 \pm 19,9$ sekund a ke ztrátě úchopového reflexu došlo za $118,5 \pm 17,2$ sekund.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem byla ve 3. minutě $94,4 \pm 2,9$ % a zůstala stejná na $94,4 \pm 2,7$ % v 5. minutě a dále klesla na $88,3 \pm 5,4$ % v 10. minutě. Zde došlo k aplikaci naltrexonu 5 mg konjunktiválně a saturace hemoglobinu se zvýšila na $95,9 \pm 3,1$ % v 15. minutě a $97,0 \pm 2,6$ % v 20. minutě.
- Tepová frekvence stoupla z výchozích $133,0 \pm 20,0$ tepů/min ve 3. minutě na $135,0 \pm 20,0$ tepů/min v 5. minutě a dále klesala na $126,0 \pm 20,8$ tepů/min v 10. minutě. Pokles pokračoval i přes aplikaci naltrexonu konjunktiválně, takže tepová frekvence byla $112,2 \pm 17,2$ tepů/min v 15. minutě a $108,0 \pm 15,5$ tepů/min ve 20. minutě.
- Systolický krevní tlak klesl z výchozích $126,0 \pm 10,0$ torrů ve 3. minutě na $120,8 \pm 15,8$ torrů v 5. minutě a dále na $111,9 \pm 14,8$ torrů v 10. minutě. Po aplikaci naltrexonu se v dalších minutách zvýšil, takže byl v 15. minutě $117,4 \pm 14,7$ torrů a $117,6 \pm 14,0$ torrů ve 20. minutě. Podobně se chovaly i diastolický a střední arteriální tlak.
- Po podání naltrexonu stoupla saturace z výchozích $88,1 \pm 5,9$ % na $88,9 \pm 4,5$ % v 1. minutě, $92,3 \pm 3,8$ % ve 2. minutě, $93,2 \pm 3,3$ % ve 3. minutě, $94,1 \pm 3,4$ % ve 4. minutě a $95,2 \pm 3,2$ % v 5. minutě.
- Tepová frekvence klesla z výchozích $125,9 \pm$ tepů/min v 1. minutě od aplikace na $125,4 \pm 15,0$ tepů/min, $119,4 \pm 21,0$ tepů/min ve 2. minutě, $114,3 \pm 17,4$ tepů/min ve 3. minutě, ve 4. minutě $112,4 \pm 17,3$ tepů/min a v 5. minutě $111,1 \pm 16,7$ tepů/min.
- Systolický krevní tlak klesl z výchozích $117,6 \pm 14,0$ torrů na $116,6 \pm 15,9$ torrů v 5. minutě. Podobně se chovaly diastolický a střední arteriální tlak.
- K probuzení zvířete došlo po podání atipamezolu v celkové dávce 1 mg i.m. v průměru za $3,4 \pm 1,7$ minut.

Diskuze

K imobilizaci došlo v průměru za necelé 2 minuty následované ztrátou úchopového reflexu. Saturace hemoglobinu kyslíkem klesla vlivem malé dávky alfentanilu až na hodnoty 88 % v 10. minutě. Opět se potvrdila vysoká interindividuální citlivost primátů na opioidy a vznik dechové deprese. Nástup aplikace naltrexonu v 10. minutě konjunktiválně vedl již během 1–2 minut ke zvýšení saturace hemoglobinu kyslíkem nad 90 %. Naltrexon však neantagonizoval pozvolný pokles tepové frekvence ani systolického krevního tlaku. Došlo však ke zmírnění imobilizace. Naltrexon tedy ovlivnil především dechovou depresi po alfentanilu, ostatní kardiorespirační parametry v průběhu 10 minut neovlivnil. Došlo však ke zmírnění imobilizace.



Obr. č. 42: Úplná ztráta agresivního chování po konjunktivální aplikaci kombinace medetomidin – midazolam – remifentanil



Obr. č. 43: Imobilizace makaka konjunktivální aplikací kombinace medetomidin – midazolam – remifentanil

3.8 Oxytocin

Oxytocin hraje roli v sexuální reprodukci, zejména během a po porodu. Je vylučován ve větším množství při distenzi děložního krčku a kontrakcích dělohy při porodu, čímž ho usnadňuje a urychluje. Dále se vylučuje při stimulaci prsních bradavek matky novorozencem a tím usnadňuje ejekci mléka. Současné studie prokázaly, že má však daleko větší spektrum účinků. Podílí se na tvorbě emoční vazby mezi matkou a dítětem, mezi pohlavními partnery, orgasmu, redukci strachu. Zvyšuje důvěru a empatii ve skupině.

3.8.1 Experimentální část - králík

Oxytocin 5 m.j. j nazálně u králíka

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo v 6 případech z 10 v průměru za $225,0 \pm 106,9$ sekund. Ztráta reflexu polohy trvala do 13–16 minut od aplikace.
- Tepová frekvence: Klesla z výchozích $253,8 \pm 29,6$ tepů/min na $218,5 \pm 18,2$ tepů/min v 1. minutě, aby v dalším průběhu stoupla na $252,4 \pm 24,1$ tepů/min v 5. minutě a dále se držela prakticky na stejné úrovni na $255,6 \pm 28,9$ tepů/min v 10. minutě a $253,6 \pm 22,4$ v 15. minutě a dále se prakticky neměnila, takže byla ve 20. minutě $251,0 \pm 21,5$ tepů/min.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Z výchozích $98,4 \pm 0,7$ % se prakticky neměnila, takže v 10. minutě byla na $98,1 \pm 1,0$ % a ve 20. minutě byla $98,0 \pm 0,6$ %.
- Systolický krevní tlak: Z výchozích $120,4 \pm 16,4$ torrů klesl na $120,1 \pm 7,4$ torrů v 5. minutě a na $115,5 \pm 10,6$ torrů v 10. minutě, aby v dalším průběhu stoupl na $122,0 \pm 12,5$ torrů v 20. minutě. Diastolický a střední arteriální tlak se chovaly podobně.

Diskuze

Ke ztrátě reflexu polohy došlo v 6 případech (60 %) v průměru za $3,5 \pm 1,5$ minut. Intramuskulárně aplikovaný oxytocin vedl ke ztrátě reflexu polohy pouze ve 4 případech. Ztráta reflexu polohy trvala okolo 15 minut. Kardiorespirační parametry se v podstatě nezměnily od výchozích hodnot. Oxytocin nazálně má tedy centrální účinky spojené se sedací a ztrátou reflexu polohy.

Oxytocin 8 m.j. konjunktiválně u králíka

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo po $166,5 \pm 83,2$ sekundách. Ztráta reflexu polohy byla v 6 případech více jak 20 minut. V ostatních případech do 15. až 17. minut.
- Tepová frekvence: Se z výchozích $256,6 \pm 29,2$ tepů/min prakticky neměnila do 10. minuty, takže byla v 5. minutě $259,6 \pm 33,3$ tepů/min a v 10. minutě $251,0 \pm 30,1$

tepů/min, aby v dalších minutách mírně klesla, takže byla v 15. minutě $243,0 \pm 29,1$ tepů/min a $244,3 \pm 33,3$ tepů/min ve 20. minutě.

- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Pohybovala se z výchozích $98,8 \pm 0,6$ % v průběhu celé imobilizace nad 98,0 %.
- Systolický krevní tlak: se v průběhu celého pokusu prakticky neměnil. Výchozí byl $109,7 \pm 15,2$ torrů, v 10. minutě $107,9 \pm 9,1$ torrů a ve 20. minutě $111,4 \pm 11,7$ torrů. Diastolický a střední arteriální tlak se chovaly podobně.

3.8.2 Experimentální část - makak

V pokusech na králících jsme prokázali sedativní účinky oxytocinu po nazální aplikaci. Zajímalo nás proto, jaké změny chování vyvolá oxytocin nazálně u makaků. Zároveň jsme monitorovali základní kardiorespirační změny. Je známo, že midazolam potencuje účinky čtených farmak. Zajímalo nás proto, zda je synergický účinek mezi oxytocinem a midazolamem. Kardiorespirační parametry mohly být změřeny vzhledem k agresivitě makaků až po zklidnění zvířete. Tuto hodnotu jsme brali jako výchozí.

Oxytocin 5 m.j. nazálně u makaka

- Vliv na CNS: Nástup účinku byl patrný za 5–6 minut. Došlo k sedaci, při které makak zavíral oči. Ve 3 případech (imobilizace $390,0 \pm 210,0$ sekund) byl pouze lehce přidržován na podložce, v ostatních případech byl výrazně sedován se ztrátou agresivity. Ke ztrátě úchopového reflexu došlo ve 3 případech za $280,0 \pm 56,6$ sekund.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem stoupla z výchozích $96,4 \pm 2,1$ % ve 3. minutě na $98,4 \pm 1,7$ % v 10. minutě a $98,5 \pm 1,3$ % ve 20. minutě.
- Tepová frekvence klesla z výchozích $215,7 \pm 26,7$ ve 3. minutě na $203,6 \pm 25,4$ tepů/min, v 10. minutě až na $189,3 \pm 22,7$ tepů/min ve 20. minutě.
- Systolický krevní tlak klesl z výchozích $129,0 \pm 11,3$ torrů ve 3. minutě na $117,5 \pm 11,3$ torrů v 10. minutě na $112,0 \pm 7,3$ torrů ve 20. minutě. Diastolický a střední arteriální tlak se chovaly podobně.

Oxytocin 5 m.j. – midazolam 0,25 mg/kg i.m. u makaka

- Vliv na CNS: Nástup účinku byl patrný za $160,0 \pm 35,5$ sekund. K úplné imobilizaci došlo pouze v 1 případě za 360 sekund. V ostatních případech byl makak silně sedován, občas zavíral oči a byla úplná ztráta agresivity. Z bezpečnostních důvodů byl pouze lehce přidržován na podložce. Ke ztrátě úchopového reflexu došlo v 8 případech za $363,8 \pm 145,8$ sekund.

- Saturace hemoglobinu kyslíkem stoupla z výchozích $97,7 \pm 1,9$ % ve 3. minutě na $98,3 \pm 1,2$ % v 10. minutě a $98,6 \pm 1,1$ % ve 20. minutě.
- Tepová frekvence klesla z výchozích $214,8 \pm 21,2$ ve 3. minutě na $206,8 \pm 17,0$ tepů/min v 10. minutě a až na $198,0 \pm 23,6$ tepů/min ve 20. minutě.
- Systolický krevní tlak klesl z výchozích $127,6 \pm 16,4$ torrů ve 3. minutě na $118,3 \pm 9,8$ torrů v 10. minutě na $115,3 \pm 11,9$ torrů ve 20. minutě. Diastolický a střední arteriální tlak se chovaly podobně.

Diskuze

Nástup účinku byl za 5–6 minut, ve 3 případech došlo k úplné imobilizaci za $6,5 \pm 3,5$ minuty a makak byl pouze z bezpečnostních důvodů lehce přidržován na podložce. Ve 3 případech došlo ke ztrátě úchopového reflexu za $4,5 \pm 1$ minuty. V ostatních případech byla silná sedace se ztrátou agresivity. Kardiorespirační funkce byly stabilní.

Kombinace s midazolamem měla pouze mírně potencující účinek. K úplné imobilizaci došlo pouze v 1 případě za 6 min, zato ke ztrátě úchopového reflexu došlo v 8 případech z 10 za 6 ± 2 minuty. Byla opět výrazná kardiorespirační stabilita.

Závěrem lze říci, že midazolam má pouze lehce aditivní účinek s oxytocinem.

3.9 Vasopresin

Vasopresin je také nonapeptid jako oxytocin. Váže se na vasopresinové receptory V1 a V2 a také na oxytocinové a purinergní receptory (Holmes C. L. et al., 2003). Stimulace vasopresinových receptorů vede k uvolnění četných neurohormonů – ACTH, inzulínu, glukagonu, kalcitoninu a prolaktinu (Birnbaumer M., 2000). V pokusech na králíkovi jsme chtěli srovnat nazální aplikaci oxytocinu s nazální aplikací vasopresinu a studovat vliv na chování a základní kardiorespirační parametry.

3.9.1 Experimentální část - králík

Vasopresin nazálně u králíka

Vasopresin 20 m.j. nazálně u králíka

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo za $210,6 \pm 135,3$ sekund v 8 případech z 10. Ztráta reflexu polohy byla zachována více než 20 minut pouze ve 2 případech, v ostatních případech trvala do 10 až 17 minut od aplikace.
- Tepová frekvence: Klesla z výchozích $257,9 \pm 37,6$ tepů/min na $218,8 \pm 35,3$ tepů/min v 1. minutě a pak postupně stoupala, takže ve 2. minutě byla $224,5 \pm 30,1$ tepů/min, $237,0 \pm$

26,0 tepů/min ve 3. minutě a v 5 minutě $243,0 \pm 29,6$ tepů/min. V dalším průběhu opět klesala, takže byla v 10. minutě $227,3 \pm 25,7$ tepů/min a v 15. minutě byla $222,1 \pm 19,1$ tepů/min a do 20 minuty se v podstatě neměnila, takže byla na $224,1 \pm 21,9$ tepů/min ve 20. minutě.

- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Klesla z výchozích $98,2 \pm 1,0$ % na $96,7 \pm 3,2$ % v 5. minutě, v dalším průběhu stoupala na $98,0 \pm 1,7$ % v 10. minutě, $98,3 \pm 1,7$ % v 15. minutě a $98,5 \pm 0,8$ % ve 20. minutě.
- Systolický krevní tlak: Stoupl z výchozích $107,3 \pm 13,5$ torrů na $116,8 \pm 11,6$ torrů ve 3. minutě, aby se držel přibližně na těchto hodnotách, takže byl v 15. minutě $115,1 \pm 12,8$ torrů a dále ve 20. minutě byl $118,5 \pm 10,0$ torrů. Diastolický a střední arteriální tlak se chovaly podobně.

Diskuze

Vasopresin vedl ke ztrátě reflexu polohy v průměru za $3,5 \pm 2,5$ minuty, v 8 případech z 10. U oxytocinu to bylo v 6 případech z 10 přibližně ve stejném čase za $3,5 \pm 1,5$ min. Ztráta reflexu polohy trvala v 8 případech méně než 20 minut, zpravidla 10–17 minut, u oxytocinu 13–16 minut. Kardiorespirační parametry byly vysoce stabilní, u vasopresinu došlo ke zvýšení systolického krevního tlaku ve srovnání s oxytocinem, kde vlivem jeho vazodilatačního účinku došlo k mírnému poklesu. Závěrem se dá říci, že oxytocin a vasopresin měly podobné účinky po nazální aplikaci u králíka.

3.9.2 Experimentální část vasopresin nazálně u makaka

Vasopresin je chemicky velmi příbuzný k oxytocinu a mnohé farmakologické účinky jsou společné. V pokusech na králících nebyly sedativní účinky vasopresinu tak výrazné jako u oxytocinu. Rozhodli jsme se proto vyzkoušet vasopresin nazálně u makaka rhesus a sledovat jeho vliv na chování a základní kardiorespirační parametry. Kardiorespirační parametry mohly být změřeny vzhledem k agresivitě makaků až po zklidnění zvířete. Tuto hodnotu jsme brali jako výchozí.

Vasopresin 20 m.j. nazálně u makaka

- Vliv na CNS: Nástup účinku byl patrný za $220,0 \pm 74,8$ sekund. K úplné imobilizaci došlo pouze v 1 případě za 720 sekund. V 1 případě byl makak zcela bdělý bez známek účinku vasopresinu, v ostatních případech byla výrazná sedace se ztrátou agresivity. Sedace se vyvinula během 8–10 minut od aplikace a makak reagoval na vyrušení. Ke ztrátě úchopového reflexu došlo pouze ve 2 případech za $660,0 \pm 60,0$ sekund.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem klesla z výchozích $98,4 \pm 0,9$ % ve 3. minutě na $97,2 \pm 1,9$ % v 10. minutě a stoupla na $98,5 \pm 1,0$ % ve 20. minutě.

- Tepová frekvence mírně klesla z výchozích $194,7 \pm 16,3$ ve 3. minutě na $191,8 \pm 22,1$ tepů/min v 10. minutě až na $177,4 \pm 19,1$ tepů/min ve 20. minutě.
- Systolický krevní tlak stoupl z výchozích $126,6 \pm 8,1$ torrů ve 3. minutě na $128,8 \pm 12,3$ torrů v 5. minutě a dále se držel přibližně na stejné úrovni, takže byl v 10. minutě na $126,8 \pm 17,7$ torrů, v 15. minutě $126,6 \pm 14,0$ torrů a ve 20. minutě $126,8 \pm 16,8$ torrů. Diastolický a střední arteriální tlak se chovaly podobně.

Diskuze

Nástup účinku byl srovnatelný s aplikací oxytocinu v průměru za $3,5 \pm 1$ minuta 15 sekund. K úplné imobilizaci došlo pouze v 1 případě za 12 minut, ke ztrátě úchopového reflexu ve 2 případech v průměru za 11 minut. Dosažený stupeň sedace byl menší, pouze s částečnou ztrátou agresivity. Makakové reagovali na taktilní a zvukové podněty. V jednom případě bylo agresivní chování zcela zachováno. Kardiorespiračně byla výrazná stabilita.

3.9.3 Kombinace oxytocin – vasopresin na chování a základní kardiorespirační parametry

Z výše uvedených důvodů jsme se rozhodli testovat směs vasopresin – oxytocin nazálně v pokusu na králíkovi, kdy jsme obě farmaka aplikovali v poloviční dávce. Výsledky vlivu na chování a základní kardiorespirační parametry jsme pak srovnávali s jednotlivými farmaky.

Oxytocin 2,5 m.j. – vasopresin 10 m.j. nazálně u králíka

- Vliv na CNS: Ke ztrátě reflexu polohy došlo ve všech za $196,0 \pm 73,3$ sekund. Ztráta reflexu polohy netrvala v žádném případě do 20. minuty, ale pohybovala se od 8. do 18. minuty (15., 14., 8., 10., 16., 13., 12., 16., 18., 9. minut).
- Tepová frekvence: Klesla z výchozích $245,1 \pm 17,7$ tepů/min na $202,5 \pm 31,7$ tepů/min v 1. minutě, aby v dalších minutách opět stoupala, takže v 5. minutě byla $236,7 \pm 23,6$ tepů/min a v 10. minutě $237,2 \pm 28,9$ tepů/min. V dalších minutách následoval mírný pokles, takže byla v 15. minutě $227,8 \pm 29,0$ tepů/min a $226,7 \pm 27,4$ tepů/min ve 20. minutě.
- Saturace hemoglobinu kyslíkem: Klesla z výchozích $98,7 \pm 1,2$ % na $97,4 \pm 1,5$ % v 1. minutě, aby v dalších minutách stoupala, takže byla v 5. minutě $98,3 \pm 1,1$ %. V dalším průběhu se vždy držela nad 98 %, takže byla v 15. minutě $98,2 \pm 0,9$ % a ve 20. minutě $98,0 \pm 0,6$ %.
- Systolický krevní tlak: Z výchozích $120,9 \pm 12,5$ torrů se držel přibližně na stejných hodnotách, takže byl ve 3. minutě $120,0 \pm 13,7$ torrů, aby v dalším průběhu poněkud klesl, takže byl v 10. minutě $115,9 \pm 16,6$ torrů a ve 20. minutě $111,7 \pm 8,8$ torrů. Diastolický a střední arteriální tlak se chovaly podobně.

Diskuze

Ke ztrátě reflexu polohy došlo ve všech případech v průměru za 3 ± 1 minut, ztráta reflexu polohy trvala mezi 8–18 minut. Tepová frekvence a systolický krevní tlak byly vysoce stabilní, stejně tak saturace hemoglobinu kyslíkem. Kombinace oxytocin – vasopresin vedla k sedativnímu účinku s výraznou kardiorespirační stabilitou.

4. Stručný přehled nejdůležitějších experimentálních výsledků

Nazální aplikace remifentanilu

Remifentanil je opioid s ultrakrátkým účinkem vzhledem k přítomnosti esterické skupiny v molekule, čímž je jeho účinek velmi dobře říditelný. V pokusech na králících jsme testovali remifentanil v dávce 5–75 µg/kg nazálně. Remifentanil má při tomto způsobu aplikace velkou terapeutickou šíři. Nástup účinku byl do 5 min, délka účinku 20–30 min., ovlivnění kardiopulsačních parametrů malé. V literatuře existují pouze dvě publikace o tomto způsobu podání.

Nazální aplikace specifických antagonistů opioidů naloxonu a naltrexonu

Biologická dostupnost naloxonu je při nazálním způsobu aplikace skoro 100 %. V literatuře nejsou zmínky o nazální aplikaci naltrexonu, který má dlouhý biologický poločas, takže nehrozí zpětný výskyt dechové deprese.

Nazální aplikace S-(+)-ketaminu s hyaluronidázou a bez hyaluronidázy

Racemický ketamin je již delší čas používán při sedaci a anestezii dětí i při léčení akutní nebo chronické bolesti. Menší zkušenosti jsou s S-(+)-ketaminem – pravotočivým izomerem ketaminu. Prokázali jsme, že hyaluronidáza urychlí nástup účinku až o 90 %. Naše práce o nazálním vstřebávání s využitím hyaluronidázy je prioritní.

Nazální aplikace midazolamu s hyaluronidázou a bez hyaluronidázy

Midazolam je velmi často užíván k anxiolýze, sedaci a amnézii u dětí a dospělých. Jeho nevýhodou, zejména u dětí, je pálení nosní sliznice po jeho aplikaci. To se dá částečně předejít přechodí aplikací 2% lidokaimu. I v tomto případě urychlí hyaluronidáza podstatně nástup účinku.

Nazální aplikace etomidátu

Etomidát již ve velmi nízkých dávkách vede u králíka ke ztrátě reflexu polohy s minimálním ovlivněním kardiopulsačních funkcí. Vysoce zajímavá je nazální kombinace s midazolamem nebo remifentanilem nebo případně s oběma farmaky s potenciálem využití při analgosedaci v medicíně katastrof. Rovněž o nazální aplikaci etomidátu nejsou v literatuře žádné zmínky.

Nazální aplikace haloperidolu

Nazálně podaný haloperidol má rychlý nástup účinku, ale působí přechodné podráždění nosní sliznice. Pálení po aplikaci však nehraje ve zklidnění akutního psychiatrického neklidu u pacienta vzhledem k okolnostem, za jakých se podává, příliš významnou roli, podobně jako je tomu u pálení na nosní sliznici po aplikaci midazolamu u epileptického záchvatu.

Konjunktivální aplikace farmak

V pokusech na králících jsme testovali fentanyl a jeho deriváty, afentanil, sufentanil a remifentanil konjunktiválně. Nedošlo k iritaci spojivky. Sufentanil v koncentraci 50 µg/ml se může v budoucnosti vyplatit při tlumení akutní bolesti. Celá řada očních léků je aplikována konjunktiválně. V literatuře jsou pouze ojedinělé zmínky o konjunktivální aplikaci fentanylů při erozi rohovky.

Konjunktivální aplikace specifických antagonistů opioidů

V pokusech na králících jsme testovali naloxon a naltrexon. Oba antagonisté nevyvolávali podráždění spojivky a měli velmi rychlý nástup účinku.

Alfa-2-sympatomimetika nazálně

Jsou jednotlivé zprávy o nazální aplikaci dexmedetomidinu u dětí. Nepůsobí na nosní sliznici dráždivě. V pokusech na králících a opicích jsme testovali kombinaci s midazolamem nebo ketaminem nebo s oběma farmaky dohromady. Výhodné použití k sedaci u dětí.

Specifický antagonist antipamezol nazálně

Ve veterinární literatuře není žádná zmínka o podání antipamezolu nazálně. V pokusech na králících jsme prokázali, že nepůsobí podráždění nosní sliznice. Rychle se vstřebává a antagonizuje účinky alfa-2-sympatomimetik

Konjunktivální aplikace buprenorfinu

Buprenorfin je asi 40krát analgeticky silnější než morfin. Nedráždí spojivku, rychle se vstřebává.

Transdermální aplikace farmak

V pokusech na králících jsme testovali celou řadu farmak – midazolam, opioidy, skopolamin, ketamin nebo oxytocin. Překvapil nás rychlý nástup účinku, často během 5–7 minut došlo ke ztrátě reflexu polohy. Jedná se o netradiční aplikaci s vysokým compliance, která je nebolestivá a neinvazivní. V budoucnosti by se transdermální aplikace mohla uplatnit zejména při sedaci dětí.

Bukální aplikace anestetik

V pokusech na opicích makak rhesus jsme testovali účinky trojkombinace midazolam – medetomidin – ketamin, kterou jsme aplikovali do licních toreb zvířete. Vstřebávání bylo rychlé s malým ovlivněním kardiorepiračních parametrů.

Nazální aplikace skopolaminu

Pomalejší nástup účinku v pokusech na králících ztráceli po nazální aplikaci reflex polohy průměrně za 5 minut bez podstatných kardiorepiračních změn. Výhodná je kombinace s midazolamem nebo sufentanilem nazálně zejména u dětí, protože nedráždí nosní sliznici a vede k pocitu omámení a anterográdní amnézii. Nazální aplikace skopolaminu by se mohla uplatnit při otravě organofosfáty.

Oxytocin a vasopresin nazálně

Oba neurotransmitery po nazální aplikaci působí sedací, anxiolýzu, redukcí psychického stresu. V pokusech na králících jsme prokázali rychlý nástup účinku společně se ztrátou polohy a minimální ovlivnění základních kardiorepiračních parametrů. Podobné jsou účinky vasopresinu, a proto jsme testovali redukované dávky obou transmitterů nazálně.

Oba neurotransmitery by mohly najít široké uplatnění při navození anxiolýzy a psychické relaxace při hromadných katastrofách, při psychointervencích a traumatických poruch i po náročných akcích speciálních jednotek URNY.

5. Závěr

Projekt naplnil očekávané přínosy a dopady v oblasti bezpečnosti a cílů stanovených Programem. Výsledkem experimentálních metod na zvířatech v rámci aplikovaného výzkumu jsou podklady pro inovace postupů analgosedace a anestezie v humánní medicíně katastrof a při mimořádných situacích.

Pokusy na zvířatech prokázaly, že farmaka při tomto způsobu aplikace nepůsobí dráždivě na sliznicích zvláště při konjunktivální aplikaci. Výsledky z pokusu na zvířatech jsou již implementovány v klinické praxi u člověka v podmínkách medicíny katastrof, akutní medicíny a při premedikaci malých dětí (viz přílohy – Smlouvy o využití). Řešením projektu byla tedy jasně naplněna priorita resortního programu - akutní medicína - rozvoj traumatologie a resuscitace.

Nové způsoby aplikace tradičních látek představují v současnosti významnou cestu dalšího výzkumu. Jsou výhodné pro osoby, u kterých se používají: jsou méně invazivní, přinášejí menší rizika a komplikace ve srovnání s parenterálními způsoby podání, mohou být i levnější a přitom poskytují srovnatelný či někdy i lepší účinek. Jsou výhodné pro uživatele: jejich použití je snazší v krizových situacích, nástup je rychlý, titrace účinku je možná a po schválení mohou být podávána i nelékařskými zdravotnickými pracovníky. Konečně při současných globálních hrozbách jsou výhodné i pro společnost: v případě hromadných neštěstí či katastrof umožňují po zácvičení použití i nezdravotnickými pracovníky integrovaného záchranného systému.

Experimenty probíhaly na králících a opicích druhu makak rhesus chovaných v Biotestu Konárovice, a.s. V rámci projektu jsme testovali nejprve farmaka již používaná anesteziology v tradičních způsobech aplikace, jako je fentanyl, midazolam nebo ketamin, ale věnovali jsme se i výzkumu uplatnění netradičních látek (skopolamin), alfa-2-sympatomimetika. Kromě nejčastěji používané nazální aplikace a vzácněji bukové aplikace jsme zaměřili svoji pozornost na konjunktivální aplikaci farmak. Zde nás zajímalo kromě rychlosti nástupu účinku a ovlivnění kardiopulsačních parametrů i možnost iritace spojivky.

Jak již bylo uvedeno výše, dosažené výsledky experimentů jsou zvláště při konjunktivální aplikaci zcela originální. Experimentální výsledky s netradičními způsoby aplikace představují pestrou paletu nových možností využití anestetik v blízké budoucnosti. Některá farmaka, např. remifentanil začíná být testován na základě našich výsledků v klinice nazálně nebo sublinguálně, podobně jako je to u hormonu oxytocinu (viz příloha smluv o využití). Samozřejmě na prvním místě je jejich uplatnění v akutní medicíně, v záchranné službě, na oddělení urgentních příjmů i v medicíně katastrof. Po jejich ověření pak mohou být využívány v případě potlačení agresivního chování a ke zklidnění panické reakce.