

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**

**FARMACEUTICKÁ FAKULTA**

**KATEDRA FARMAKOLOGIE A TOXIKOLOGIE**

**FARMAKOLOGIE A TOXIKOLOGIE  
KETAMINU**

**(DIPLOMOVÁ PRÁCE)**

Zadáno: leden 2006

Odevzdáno: květen 2007

**VEDOUcí DIPLOMOVÉ PRÁCE: Doc. PharmDr. František Trejtnar, CSc.**

**HRADEC KRÁLOVÉ 2007**

**Tereza Bažantová**

Děkuji Doc. PharmDr. Františku Trejtnarovi, CSc. za odborné vedení práce, ochotnou pomoc a cenné rady.

## OBSAH:

1. ÚVOD.....	5
2. CÍL PRÁCE .....	7
3. FARMAKODYNAMICKÁ CHARAKTERISTIKA KETAMINU .....	8
3. 1. MECHANISMUS ÚČINKU .....	8
3. 2. ÚČINKY NA NERVOVÝ SYSTÉM.....	10
3. 3. ÚČINKY NA KREVNÍ PRŮTOK A METABOLISMUS V MOZKU .....	14
3. 4. KARDIOVASKULÁRNÍ SYSTÉM.....	15
3. 5. RESPIRAČNÍ SYSTÉM .....	17
3. 6. NEUROTOXICKÉ ÚČINKY .....	18
3. 7. KONTRAINDIKACE A INTERAKCE KETAMINU .....	20
3. 8. ENANTIOSELEKTIVITA ÚČINKŮ KETAMINU .....	21
4. FARMAKOKINETIKA .....	23
5. MEDICÍNSKÉ UŽITÍ.....	25
5. 1. PSYCHOTERAPIE .....	26
5. 2. KETAMIN V PEDIATRII.....	27
5. 3. KETAMIN A MOZKOVÉ TRAUMA .....	28
5. 4. ANTIDEPRESIVNÍ ÚČINKY .....	29
5. 5. ASTMA A KETAMIN .....	30
5. 6. KETAMIN A ANALGÉZIE .....	32
6. VÝZKUMNÉ UŽITÍ KETAMINU .....	35
7. ZNEUŽÍVÁNÍ KETAMINU .....	37
7. 1. ÚČINKY VYVOLANÉ KETAMINEM PŘI ZNEUŽÍVÁNÍ .....	40
7. 1. 1. ZKUŠENOSTI BLÍZKÉ SMRTI A BLÍZKÉHO NAROZENÍ .....	41
7. 1. 2. SEXUÁLNÍ ÚTOK .....	42
7. 2. TOXIKOLOGICKÉ TESTY NA KETAMIN .....	43
7. 3. TOLERANCE A NÁVYK .....	44
7. 4. NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY PŘI ZNEUŽÍVÁNÍ.....	46
7. 5. DLOUHODOBÉ ÚČINKY.....	49
7. 6. LÉČBA INTOXIKACE .....	50
7. 7. TERAPIE ZÁVISLOSTI.....	52
8. ZÁVĚRY.....	54
9. SOUHRN.....	56
10. SUMMARY .....	57
11. POUŽITÁ LITERATURA .....	58

## SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK:

NMDA .....	N-metyl-D-aspartát
AMPA .....	$\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-metyl-4-isoxazol propionová kyselina
PCP.....	fencyklidin
LSD .....	dietylamid kyseliny lysergové
CBF .....	průtok krve mozkiem
CMP .....	mozkový metabolický poměr
CBV.....	mozkový krevní objem
GABA .....	kyselina gama-aminomáselná
CNS .....	centrální nervový systém
SSRI.....	inhibitory zpětného vychytávání serotoninu
REM .....	rapid eye movement
HPLC .....	vysokoúčinná kapalinová chromatografie
GBH .....	gama-hydroxybutyrát
TNF .....	tumor nekrotizující faktor

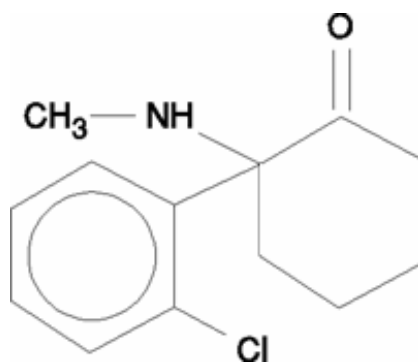
## 1. ÚVOD

Ketamin (2-[2-chlorofenyl]-2-[metylamino]-cyklohexanon) (obr. 1) je intravenózní anestetikum odvozené od fencyklidinu (1-[1-fenylcyklohexyl]-piperidin; PCP; 'andělský prach') s disociací analgetických a psychedelických vlastností. Laboratoře Parke-Davis vyvinuly ketamin v roce 1962 ve snaze odstranit agresivní chování a nepříznivé psychologické reakce následující po užití dřívějšího produktu fencyklidinu.

Ketamin je známý pod obchodními názvy jako Ketofen<sup>TM</sup>, Ketalar®, Ketanest®, Ketaset®, Ketaject®, Ketamin 500® (vyráběný firmou Astrapin, Pfaffen Schwabenheim, Německo) a Imalgen® (vyráběný firmou Merial, Lyon, Francie). V České republice jsou registrovány přípravky Calypsol (Gedeon Richter LTD., Budapešť) a Narkamon Spofa 1% (Spofa, a.s.).

Fencyklidin a ketamin mají podobné vlastnosti. Hlavní rozdíl je v kratším biologickém poločasu ketaminu a menší četnosti psychedelických příznaků. Navzdory jeho neobvyklému klinickému účinku a mnohostrannému mechanismu účinku, našel ketamin uplatnění v několika oblastech léčby, včetně analgésie a anestézie v pediatrii, v porodnictví a válečném lékařství.

Podobně jako fencyklidin, také ketamin má vysoký potenciál pro zneužívání. Komplexní shrnutí známých informací o této problematice nebylo v našich podmínkách dosud provedeno. Ve Velké Británii není ketamin aktuálně zařazený do seznamu Misuse of Drugs Act. Nicméně, držení ketaminu bez předpisu je ilegální. V USA byl ketamin v roce 1999 zařazen na seznam kontrolovaných léků (Schedule III) (Wolff & Winstock, 2006). V České republice není ketamin do seznamu omamných a psychotropních látek dle zákona č. 167/1998 Sb., o návykových látkách zatím zařazen.



Obr.1. Chemická struktura ketaminu

## 2. CÍL PRÁCE

Cílem této diplomové práce bylo vypracovat přehled farmakologických a toxikologických vlastností ketaminu a vyhodnotit jaký je potenciál ketaminu pro jeho zneužívání a posoudit, zda-li by měl být zařazen na seznam omamných a psychotropních látek v rámci našich zákonných předpisů.

Za tímto účelem byly vyhledány v medicínských světových databázích a odborné vědecké literatuře dostupné informace o farmakologických vlastnostech a toxikologických účincích ketaminu. Zvláštní pozornost byla věnována údajům o vývoji a současném stavu zneužívání této látky v populaci, především ve vyspělých západních státech.

### 3. FARMAKODYNAMICKÁ CHARAKTERISTIKA KETAMINU

#### 3.1. MECHANISMUS ÚČINKU

Účinky ketaminu jsou způsobeny antagonismem na NMDA-receptorech, jež blokuje s nízkou afinitou. Je rovněž prokázáno, že ketamin působí na opiátových receptorech v centrálním a míšním nervovém systému a na noradrenalinových, serotoninových (zvláště 1A receptoru) a muskarinových cholinergních receptorech. Bylo též zjištěno, že ketamin, v závislosti na dávce, významně inhibuje uptake noradrenalinu, dopaminu a serotoninu v lidských embryonálních ledvinných buňkách. Bylo proto předpokládáno, že psychotomimetické a sympatomimetické účinky jsou zprostředkovány tímto zvýšením monoaminergní neurotransmise v mozku (Wolff & Winstock, 2006).

Nejvýznamnější farmakologický účinek ketaminu je jeho nekompetitivní antagonistická vazba na kationtovém iontovém kanálu NMDA-receptoru a z něho vyplývajícím účinku na excitační transmitterové aminokyseliny glutamát a aspartát. Účinek na NMDA-receptory je považován za klíčový pro analgetické a disociativní efekty ketaminu a má význam i pro účinky na paměť (Wolff & Winstock, 2006).

Klinické studie také prokázaly účast glutamátu na disociativních symptomech vyvolaných ketaminem. Akutní podání vede k přechodnému hyperglutaminergnímu stavu. Podání látek, které snižují výdej glutamátu, před ketaminem částečně neguje poruchy ve vnímání způsobené ketaminem. Další důkaz podporující význam role glutamátu na klinických účincích látky pochází z preklinických dat. Ketamin může částečně vyvolávat psychotomimetické efekty zvýšením uvolnění glutamátu, účinkem na AMPA podtyp glutamátového receptoru a navozením hyperdopaminergního stavu (Wolff & Winstock, 2006).

Ketamin se váže na opiátové  $\sigma$ - a  $\mu$ -receptory, ale jen s 10% až 20% afinitou ve srovnání s afinitou k NMDA-receptorům. Proto antagonistá opiátových receptorů naloxon má jen omezenou schopnost potlačovat účinky ketaminu a nemůže antagonistovat jeho klíčové efekty in vivo. Ketamin má modulační účinky na opiátové receptory, považované za odpovědné za jeho



analgetické a dysforické účinky. U zvířecích modelů způsobily ketamin a další NMDA antagonisté jako metadon inhibici vývoje a vznik závislosti na opiátech a toleranci (Wolff & Winstock, 2006). Malé dávky ketaminu vykazaly prevenci akutního rozvoje tolerance po opakovaném podání silného, krátkodobě působícího opiátu alfentanilu (Sneyd, 2004; Byrd a kol., 1987).

Farmakodynamické účinky ketaminu jsou závislé na dávce. V subanestetických dávkách má analgetické vlastnosti. V koncentraci 0,9-2,5  $\mu\text{mol/l}$  má blízký vztah k PCP vaznému místu, koncentrace nad 28  $\mu\text{mol/l}$  má za následek interakci s  $\mu$ -opiátovými receptory, zatímco koncentrace nad 50  $\mu\text{mol/L}$  inhibují sodíkové kanály. Hladiny mezi 50-100  $\mu\text{mol/l}$  vykazují lokální anestetické vlastnosti, zatímco nad 100  $\mu\text{mol/L}$  ovlivňuje napětově ovládané membránové kanály. Inhibice různých charakteristických rysů bolesti jsou způsobené koncentrací pod 1  $\mu\text{mol/l}$ ; to jest 1/10 až 1/5 anestetické dávky (Annetta a kol., 2005).

### **3. 2. ÚČINKY NA NERVOVÝ SYSTÉM**

Ketamin je jedinečné intravenózní anestetikum schopné vyvolávat disociativní stav. Tento termín popisuje duševní stav vyvolaný anestetikem se sympatomimetickými vlastnostmi a disociativními účinky na mozek. Takový účinek způsobuje poruchu vyšších mozkových center, mající za následek neschopnost reagovat na sluchové, vizuální nebo bolestivé podněty, vedoucí k nedostatku „reakce vědomí“ (Wolff & Winstock, 2006). Účinky mohou zahrnovat pocit spojení s další osobou nebo skupinou, cítit se zvířetem, rostlinou nebo neživou věcí. Mohou se objevit mimotělesné zkušenosti, cestování časem včetně plodových, dědičných či rasových výletů do minulých životů, zkušenosti z vývoje a zažití událostí z budoucnosti nebo minulosti, rozšíření vědomí mimo konzervativní realitu, prostor a čas. Vnímání času může zmizet úplně. Některé zkušenosti se podobají jasnému snění, v kterém jsou si lidé vědomi, že sní a mohou ovlivňovat a ovládat sen. Ve vyšších dávkách se může zdát, že droga má vlastní program. Dále si může uživatel připadat jako ve virtuální hře nebo že cestuje informační sítí. Další důvody, proč je ketamin brán v nemedicínském užití zahrnuje vyvolání zapomenutých vzpomínek, řešení problémů a duchovní zkušenosti (Jansen, 2000). Změny ve vnímání těla jsou běžné (Wolff & Winstock, 2006), hudba nemusí být vůbec slyšena nebo se může zdát velmi hlasitá se selektivním výběrem některých frekvencí. Může se objevit barevná vize, zvláště v obrovském prostoru nebo stavení. Jsou vytvářena nová slova s významy, které nejsou sdělitelné (Plourde a kol., 1997).

Ztráta kontaktu s realitou a účast smyslů na jiné realitě je více vyjádřená než po LSD. Časté a dlouhodobé používání ketaminu může navodit psychické poruchy a postupnou ztrátu kontaktu s každodenním světem.

Psychologické efekty po běžné celkové anestézii vyvolávají rovněž prožitky, které by mohly být popisované jako psychedelické.

Celkově byl účinek ketaminu popisovaný jako somatická smyslová blokáda se ztrátou paměti a analgezií.

Blokáda glutamátových NMDA receptorů tvoří základ analgetických, disociativních a neuroprotektivních vlastností ketaminu (Wolff & Winstock, 2006).

Tab. 1. Klinické účinky ketaminu (Wolff & Winstock, 2006)

System	Fyziologické účinky
Kardiovaskulární	Zrychlení srdeční činnosti, zvýšený puls, zvýšený tlak
Gastrointestinální	Anorexie, nauzea, zvracení, hypersalivace
Oko	Záškuby očí, diplopie, lakrimace, dilatace, zvýšený nitrooční tlak, bizarní vize
Muskuloskeletární	Myoklonus, záškuby, hypertonus, křeče, parestézie, ataxie, konvulze
Ostatní	Vyrážka, snížená vnímavost k bolesti, hypersenzitivita na zvuk nebo světlo, ztráta paměti, horečnatý stav

Na rozdíl od inhalačních látek a narkotik, které potlačují retikulární aktivační systém, ketamin navozuje funkční a elektrofyziologické oddělení thalamo-neokortikálního a limbického systému. Vyloučení vyšších center z reakce na sluchové, vizuální nebo bolestivé popudy je mimo klinické studie potenciálně riskantní, protože se zvyšuje riziko poranění. Dávky ketaminu, které jsou schopné navodit narkózu, způsobí tranzu podobný kataleptický stav se ztrátou paměti, bez poškození laryngeálních a hltanových reflexů a deprese dýchacích nebo srdečních funkcí (Wolff & Winstock, 2006). Oči zůstávají otevřené s upřeným pohledem a nystagmem. Rekreační narkoman vypadá že je při vědomí, ale je oddělený od prostředí, nehybný a nereaguje na bolest. V subanestetických koncentracích vyvolává ketamin analgetické účinky.

Problémem jsou psychické symptomy a jiné nepříjemné zkušenosti pozorované ve studii na adolescentech (Wolff & Winstock, 2006). Nedávné nálezy však neprokázaly žádné vážné duševní reakce po probuzení u mladých dospělých ve věku 15 - 21 let ( Green & Sherwin, 2005).

Během klinických studií je anestézie obvykle indukovaná během 30 sekund po nitrožilní a 4 minuty po nitrosvalové indukční dávce .

Anestézie je krátkodobá a trvá 5 -10 minut, a proto je pro dosažení žádaného klinického účinku často podávána infúzí (<http://www.erowid.org/chemical>).

Jednorázové podání subanestetických dávek ketaminu vede ke snížení pozornosti a zhoršení v testech bdělosti, rozpoznávací paměti, slovní plynulosti, hlavní paměti a epizodické paměti (deficit pozorovaný u schizofrenie) (Wolff a Winstock, 2006).

Tab. 2. Klinické psychopatologické účinky ketaminu (Wolff & Winstock, 2006)

Kategorie	Účinky
Nepředvídatelné úkazy	Živé sny a obrazy, halucinace, delirium, pocity plutí, zvláštní tělesné zkušenosti, 'podivné výlety', špatné pochopení vizuálních a sluchových stimulů, spánková a prostorová diskrepance, pocit oddělení od prostředí nebo těla a zesílení barevného vidění
Kognitivní	Konkrétní myšlení, zhoršená epizodická paměť, redukováná slovní paměť, redukováná pozornost, zhoršený výkon v testech z bdělosti, akutní amnestické efekty, malá rozpoznávací paměť, zhoršená plynulost řeči a vytrvalosti
Psychotické	Emocionální otažitost, nezáměr, neorganizovaná řeč, oslabené city, formální myšlenkový nepořádek, paranoidní představivost, neuvědomování si času, nedůvěra, zvýšená podezřívavost a neobvyklý obsah myšlenek

Akutní amnestické efekty mohou být tak značné, že pro pacienty může být obtížné prožitou epizodu popsat (Wolff & Winstock, 2006).

Odchylky ve vnímání a náladě pozorované u rekreačních uživatelů jsou, jako u dalších efektů, velmi závislé na věku, dávce, cestě podání, předchozích zkušenostech (očekávání, osobnosti, motivacích a náladě) a prostředí (sociálního, fyzického a emocionálního prostředí). V nízkých dávkách převládají stimulační účinky a podmínky prostředí jsou významné. S vyššími dávkami se psychedelické efekty stanou prvořadými a vliv prostředí klesá. Sluchové halucinace jsou po podání ketaminu vzácné a jsou uváděny mnohem méně.

Zatímco psychedelické efekty jsou závislé na dávce, idiosynkratické nežádoucí reakce se mohou vyskytovat při nízkých dávkách (Wolff & Winstock, 2006).

Přehled klinických a psychopatologických účinků shrnují tabulky 1 a 2.

### **3. 3. ÚČINKY NA KREVNÍ PRŮTOK A METABOLISMUS V MOZKU**

Subanestetické a anestetické dávky ketaminu zvyšují průtok krve mozkiem (CBF) asi o 30 a o 60%, ale nemění nebo snižují krevní průtok mozečkem, doprovázený zvýšením hladiny plazmatických katecholaminů (Hirota, 2006).

Subanestetické dávky ketaminu zvyšují mozkový metabolický poměr (CMR) glukózy asi o 15% ale ne CMR kyslíku. Autoregulace CBF je během podání ketaminu zachována, zvýšení CBF následuje po zvýšení CMR glukózy. Avšak, Takeshita a kolegové udávají, že narkotické dávky ketaminu nezměnily CMR ani kyslíku, ani glukózy a zvýšení CBF může být způsobeno ketaminem indukovanou vazodilatací (Takeshita a kol., 1972). Podáním anestetika typu GABA<sub>A</sub> před aplikací ketaminu lze předejít zvýšení CBF, CMR a katecholaminů v plazmě (Hirota, 2006).

### **3. 4. KARDIOVASKULÁRNÍ SYSTÉM**

Na rozdíl od jiných anestetik, ketamin není inhibítozem kardiovaskulárního systému a je obvykle spojený se zvýšením krevního tlaku, srdeční frekvence a minutového objemu. Zvýšení krevního tlaku začíná krátce po podání, dosáhne maxima během několik minut a obvykle se vrací do preanestetických hodnot během 15 minut. Kardiovaskulární aktivace je spojena se zvýšením srdeční práce a spotřeby kyslíku myokardem. U pacientů s koronárním arteriálním onemocněním a zvýšeným tlakem by se ketamin neměl užívat, protože zrychlení srdeční činnosti a zvýšený krevní tlak může způsobit ischemii myokardu. Hemodynamické změny nejsou dávkově závislé.

Stimulující efekt ketaminu je způsoben jak centrálním tak periferním mechanismem. Centrálním působením inhibuje postsynaptické NMDA receptory a presynaptické aferentní procesy ve středním jádru tractus solitarius. Periferní účinek způsobuje inhibici uptake katecholaminů do neuronů (Annetta a kol., 2005).

Tyto efekty působí proti přímému negativnímu inotropnímu účinku ketaminu na myokard (Sprung a kol., 1998). Selhávající myokard má sníženou schopnost zvýšit kontraktilitu v přítomnosti ketaminu, dokonce i při zvýšené  $\beta$ -adrenergní stimulaci. U takových pacientů, a zvláště v přítomnosti adrenergních blokátorů, mohou být negativně inotropní efekty zvýrazněné a mají za následek zhoršení srdečního výkonu a kardiovaskulární nestabilitu (Hanouz a kol., 2004).

Kvůli kardiovaskulárnímu profilu byl ketamin doporučovaný u anestézie hemodynamicky nestabilních pacientů, avšak s varováním při použití u pacientů s deplecí katecholaminů a vyčerpáním sympatické nervové soustavy.

Ketamin též zvyšuje plicní cévní odpor.

Při experimentálním septickém šoku ketamin chrání kardiovaskulární funkce a má ve srovnání s dalšími anestetiky (halotanem, isofluranem, alfentanilem) malý škodlivý účinek na hypoxické tkáně.

Ochranný účinek ketaminu u septických pacientů může být sekundární v důsledku potlačení nadměrné produkce prozánětlivých cytokinů ( Annetta a kol., 2005).

U infikovaných rodiček může být ketamin použit pro indukci a údržbu anestézie, protože udržuje u matky hemodynamickou stabilitu a průtok krve dělohou a placentou (Kuczkowski & Reisner, 2003).



### **3. 5. RESPIRAČNÍ SYSTÉM**

Ketamin nezpůsobuje významnou inhibici respirace. Odpověď na kysličník uhličitý je nezměněná, pokud není rychle podaná vysoká dávka nebo není podáno další léčivo inhibující dýchání.

U spontánně dýchajících pacientů je minutová ventilace udržovaná jako v bdělém stavu, ačkoli se může vyskytnout přechodně 1-3 minutové snížení dechové frekvence po indukční dávce ketaminu (2 mg/kg i.v.).

Reflexy dýchacích cest a svalový tonus jsou zachované, ale u pacientů s rizikem zvracení a aspirace je ochrana dýchacích cest žádoucí. Udržování tonu kosterního svalstva během anestézie ketaminem předchází atelektáze a změnám ve ventilační perfúzi a funkční reziduální kapacitě.

Ketamin zvyšuje plicní kompliance a snižuje rezistenci dýchacích cest. Mechanismus účinku je zprostředkován zvýšením katecholaminů v krvi a přímým relaxačním účinkem na hladkou svalovinu (Rodrigo a kol., 2004).

Slinná a tracheobronchiální sekrece je zvýšená, což představuje nebezpečí zvláště u dětí, u nichž je riziko zvýšené obstrukce v dýchacích cestách a laryngospazmu. Přechodné dýchací komplikace byly zaznamenány u 1,4% z 1022 pacientů. Epizoda apnoe byla zjištěná po 4-5 minut podání i.m. ketaminu, což se shoduje s píkem koncentrace v CNS. Data z této studie rovněž signalizují, že riziko aspirace je minimální (Howes, 2004).

Experimentální studie na plicním cévním oběhu ukázala zvýšení plicního cévního odporu. Ketamin blokuje plicní vasorelaxační odpověď na acetylcholin a bradykinin, což se může vyskytnout buď jako přímá inhibice oxidu dusnatého nebo snižováním zvýšeného endoteliálního vápníku, základního kroku v produkci oxidu dusnatého a endotelem odvozené hyperpolarizace (Annetta a kol., 2005). Jiná studie na izolovaných plicních tepnách uvádí relaxační účinek. Vazodilatační efekt může být zprostředkovaný inhibicí uvolnění vápníku z vnitrobuněčných zásob nebo blokováním účinku vápníku (Annetta a kol., 2005).

### 3. 6. NEUROTOXICKÉ ÚČINKY

Výzkumy vztahující se k neurotoxicitě antagonistů NMDA receptorů probíhají od objevu (Olney a kol., 1989), že systémové podání drog, které blokují NMDA glutamátové receptory způsobují akutní patomorfologické změny v cerebrokortikálních neuronech dospělého krysího mozku. Nízké dávky NMDA antagonistů, jako MK801 a fencyklidin, produkovaly reverzibilní patomorfologické změny v cerebrokortikálních neuronech, zatímco vyšší dávky těchto látek indukovaly nevratnou degeneraci neuronů (Olney a kol., 1989; Olney a kol., 2000).

Studie ukázaly, že současné podání běžně užívaných drog (benzodiazepinů a barbiturátů), které podporují přenos kyseliny  $\gamma$ -aminomáselné (GABA), blokují neurotoxické efekty NMDA antagonistů (Olney a kol., 2000). Další studie zjistily, že klinicky významné dávky GABA-ergních drog (halothanu, isofluranu a propofolu) používaných jako hlavní anestetikum také zabraňují NMDA-antagonistické neurotoxicitě. Neuroprotektce byla demonstrována všemi látkami spadajícími do těchto kategorií: muskarin cholinergní antagonisté, neNMDA glutamátergní antagonisté, antagonisté receptorů sigma,  $GABA_A$  agonisté,  $\alpha$ -adrenergní agonisté, a  $5HT_{2A}$  serotoninový agonisté (Ishimaru a kol., 1995; Jevtovic-Todorovic a kol., 1997).

Dle jedné ze studií je mechanismus účinku ketaminu nepřímý a zahrnuje blokádu NMDA receptorů inhibičních neuronů, prostřednictvím kterých glutamát normálně udržuje inhibiční kontrolu hlavních excitačních cest (glutamátergních a cholinergních) (Olney a kol., 2000). Kortikální a thalamické projekce neuronů vysílají kolaterály do retikulárních jader (Sharp, 2001). Neurony retikulárních jader vysílají GABA-ergní vlákna zpět do předního talamu k inhibici thalamické projekce neuronálního výdeje (Sharp a kol., 1992). NMDA receptory jsou umístěné na GABA-ergních neuronech retikulárních jader (Jones a kol., 1998). Blokáda NMDA receptorů vyřadí inhibiční neurony, tím odtlumí excitační dráhy způsobující nadměrnou stimulaci cerebrokortikálních neuronů jako primární mechanismus, který zprostředkuje poškození neuronů. Ve studiích s pomocí mikrodialýzy se potvrdilo, že systémové podání NMDA-antagonistů dospělému potkanovi spustí abnormální výdej excitačních

transmiterů, acetylcholinu a glutamátu v kůře mozkové, který působí na neinhibované AMPA nebo kainátové receptory (Olney a kol., 2000).

Fencyklidin, ketamin a MK801 také zvyšují výdej dopaminu ve striatu, nucleus accumbens a kůře mozkové (Wise, 1996; Svensson, 2000), což může vysvětlit jejich potenciál pro lékovou závislost a samopodávání zvířaty (Wise, 1996).

### **3.7. KONTRAINDIKACE A INTERAKCE KETAMINU**

Absolutními kontraindikacemi ketaminu při medicínském užití jsou přecitlivělost na přípravek, mozková cévní příhoda v anamnéze, nitrolební hypertenze, glaukom, závažná systémová a plicní hypertenze, městnavá srdeční slabost, preeklampsie a eklampsie.

K relativním kontraindikacím patří epilepsie, psychotická onemocnění, chronický alkoholismus, akutní opilost. U nemocných s mírnou hypertenzí nebo kardiální subkompencí se doporučuje pečlivě sledovat krevní tlak, tepovou frekvenci a rytmus, popř. další oběhové parametry.

Ketamin zvyšuje účinek tubokurarinu, barbituráty a narkotika účinek ketaminu prodlužují. Ketamin je možno kombinovat s většinou běžných anestetik, myorelaxancií a látek používaných k premedikaci, tachykardizující vliv se sčítá s vagolytickým účinkem atropinu a glykopyrolátu, je chemicky inkompatibilní s barbituráty, k částečné antagonizaci jeho účinku na CNS lze použít fysostigmin, současné podání droperidolu a benzodiazepinů snižuje výskyt halucinací a riziko psychomotorického neklidu. (<http://www.sukl.cz>)

### **3. 8. ENANTIOSELEKTIVITA ÚČINKŮ KETAMINU**

V klinické praxi se používá racemická směs dvou optických izomerů ketaminu: S-(+)-ketamin a R-(-)-ketamin (Howes, 2004). Vyskytuje se zde určitá klinicky významná relevance týkající se stereoselektivních efektů látky. S-(+)-ketamin je dvojnásobně analgeticky a anesteticky silnější než racemická směs. Anestetická síla S-(+)-ketaminu je třikrát vyšší než R-(-)-ketaminu. Stereospecifická vazba S-(+)-ketaminu k opiátovému receptoru in vitro je spojena s rychlejším probuzením z narkózy a nižším výskytem neočekávaných událostí ve srovnání s racemickou formou. Rychlejší obnova psychomotorických schopností po anestézii je rovněž po S-(+)-ketaminu než po R-(-)-ketaminu. Racemický ketamin předběžně blokuje ischemii myokardu, ale tento účinek je stereospecificky způsoben R-(-)-izomerem, S-(+)-ketamin tento účinek nemá (Wolff & Winstock, 2006).

Silnější anestetické účinky a menší psychotomimetické nežádoucí účinky naznačují, že S-(+)-ketamin má lepší léčebnou účinnost ve srovnání s racemickou formou. U zdravých mladých dobrovolníků, endokrinní a kardiovaskulární parametry racemického a S-(+)-ketaminu byly podobné, ale S-(+)-ketamin měl jasně výhodnější anestetické vlastnosti, kratší dobu regenerace a nižší potřebné dávky (Wolff & Winstock, 2006).

Klinické studie se rozcházejí v tom, který z enantiomerů je odpovědný za nepředvídatelné reakce organismu. Některé uvádějí, že jsou způsobeny R-(-)-ketaminem, jiné považují za původce těchto reakcí S-(+)-ketamin.

Zdá se, že subanestetické dávky S-(+)-ketaminu způsobují deformaci lidských představ a změny vnímání času a prostoru, které jsou spojené s emocionálními změnami včetně pocitů euforie, nedostatku zájmu a úzkostí. Během anestézie je proto doporučeno podávání S-(+)-ketaminu vždy v kombinaci s hypnotiky nebo sedativy (Wolff & Winstock, 2006).

V kortikostriálních oblastech bylo u potkana pozorováno, že neuroprotektivní účinek ketaminu byl závislý jak na místě tak na izomeru. Striatální a kortikální oblasti mozku byly citlivé k neuroprotektivnímu účinku ketaminu. Podobně (+) a (-) optické antipody ketaminu zmírnily ztrátu metabolické aktivity ve striatu, ale jen S-(+)-ketamin byl neuroprotektivní v kůře mozkové (Matthews a kol., 2001).

Relativní síla subanestetických dávek S-(+)- a R(-)-ketaminu koreluje s jejich relativní schopností vazby k NMDA-receptorovému komplexu a jejich relativní silou blokovat NMDA-zprostředkovanou neurotransmisi ve studiích u zvířat. Zvláště bylo zjištěno, že S-(+)-ketamin se váže k místu na NMDA-receptoru v lidském mozku pro vazbu fencyklidinu s 4 až 5 - krát vyšší afinitou, než R(-)-ketamin. Rovněž bylo zjištěno, že subanestetické dávky racemického ketaminu mají slabou afinitu k  $\sigma$ -receptoru, zatímco S-(+)-ketaminu se váže jen zanedbatelně). Na druhé straně R(-)-izomer má vyšší afinitu k  $\sigma$ -receptoru a muskarinovému receptoru než S-(+)- ketamin.

Spekulovalo se, zda psychomimetické účinky ketaminu vyplývají z vazby k  $\sigma$ -receptorovému místu. Protože R(-)-ketamin má vyšší vazebnou afinitu k tomuto receptoru než S-(+)- ketamin, předpokládalo se, že po R(-)-ketaminu nastane vyšší četnost přeludů. Nicméně, studie s S-(+)- ketaminem u zdravých dobrovolníků signalizují, že S-(+)-ketamin bude mít pravděpodobnější halucinogenní účinky než R(-)-ketamin. Tento náález podporuje vyšší afinita S-(+)-ketaminu k NMDA receptoru. Psychomimetické efekty jsou obecně způsobené relativním nadbytkem dopaminu a není vyloučeno, že stereoselektivní inhibice reuptake dopaminu může přispět ke ketaminem indukovaným psychomimetickým efektům. Neschopnost haloperidolu blokovat tyto účinky signalizuje, že jsou zapojené i další transmitery (Wolff & Winstock, 2006).

## 4. FARMAKOKINETIKA

Ketamin lze podávat perorálně, intranazálně, nitrožilně, podkožně, nitrosvalově a intrathekálně. Všechny cesty aplikace mají adekvátní absorpci a dobrou biologickou dostupnost (Jansen, 2000). Existují i údaje o klinickém podání rektálním (Wolf & Winstock, 2006) a transdermálním (Azevedo a kol., 2000).

Ketamin má krátký biologický poločas, který je závislý na způsobu podání léku, obecně 1 - 3 hodiny (Wolff & Winstock, 2006) a distribuční objem 3-5 l/kg. Farmakokinetika ketaminu se vyznačuje úvodní alfa fází trvající ¼ hodiny. Tato fáze koresponduje s narkotickým efektem drogy. Narkotický účinek je ukončen redistribucí z CNS do periferních tkání a jaterní biotransformací (Maleki, 2002).

Parentní látka je z největší části metabolizovaná cestou N–demetylace cytochromem P450 CYP2B6, a vyloučena z těla během 24 hodin, ačkoli se může objevit prodloužení účinku pro přítomnost aktivních metabolitů (Wolff & Winstock, 2006; Yanagihara a kol., 2001). Většina ketaminu je vyloučena ve formě hydroxylovaných a konjugovaných metabolitů, hlavně norketaminu a dehydronorketaminu (Wolff & Winstock, 2006). Norketamin má 1/3 aktivity ketaminu. Eliminační poločas ketaminu (beta fáze) je 2,5-3,0 hodiny (Maleki, 2002).

Doba působení ketaminu není ovlivněna sníženou funkcí ledvin. Eliminace probíhá v první řadě ledvinami (90%), 5% fekálně a 4% je vylučováno nezměněno močí.

Ketamin přijatý perorálně je absorbován málo a biologická dostupnost může být jen 16%. Plazmatické koncentrace jsou detekovatelné asi za 30 minut po podání. Pík plazmatické koncentrace se objeví později a je jen 20% v porovnání s ekvivalentními dávkami podanými intramuskulárně. Navíc po perorálním podání má first-pass efekt za následek dvakrát vyšší koncentraci norketaminu než po nitrosvalovém podání.

Účinek norketaminu je více ochromující a sedativní a trvá déle ve srovnání s ketaminem. Z toho důvodu trvání účinku může být delší. Další faktor, na který musí být brán zřetel, je individuální proměnlivost gastrointestinální absorpce ketaminu, což v některých případech může vést

k nízké kvalitě anestézie a nepříznivým účinkům, jako je zvracení a přeludy (Wolff & Winstock, 2006).

Nitrožilní podání ketaminu způsobuje rychlý nástup účinku (během 30 sekund). Ketamin je rychle distribuovaný do vysoce perfundovaných tkání, jako je mozek, srdce a plíce. Účinek trvá 10 minut.

Nitrosvalové podání ketaminu vyvolává podobné účinky; nástup účinku je za 2-4 minuty, trvá hodinu a vyznačuje se dobrou absorpcí a biologickou dostupností až 90% (Hirota, 2006).

Intranazální použití ketaminu je běžné mezi rekreačními uživateli, a tato cesta je spojena s rychlým nástupem účinku během 5-10 minut, s přibližnou dobou působení 2 – 3 hodiny (Hirota, 2006). Po podání nasálním sprejem je biologická dostupnost ketaminu nízká (45%) a ještě nižší je po podání sublinguální tablety (Yanagihara a kol., 2003).

Po perorálním nebo rektálním podání nastupuje účinek za 10-30 minut a trvá 4 hodiny.

Dávky pro intravenózní analgezií jsou <1 mg/kg, perorální dávky jsou mnohem vyšší (100 - 300mg/kg).

Anestézie je dosažena při dávkách 5-10 mg/kg, ačkoli v takových případech se často léčivo kombinuje s benzodiazepiny pro potlačení kardiovaskulární stimulace a halucinací. Disociace nastává v dávkách nižších než 50-100mg (Wolff & Winstock, 2006).

Psychedelické dávky jsou 10 až 25% anestetických podaných stejnou cestou.

Intramuskulární aplikace 100 mg látky vyvolává hodinový zážitek s odezněním po 3 hodinách. Efekt má mnohem kratší trvání u pacientů se závislostí.

Intranazální dávka je 200 mg, perorální obvykle 350-500 mg (Malinovsky a kol., 1996).



## 5. MEDICÍNSKÉ UŽITÍ

Ketamin je užíváný při různých procedurách v pediatrii, porodnictví a geriatrii, například ke snížení vnímavosti bolesti při menších výkonech, odběrech kostní dřeně, pro analgezii při operacích a v intenzivních pečovatelských oborech (Wolff & Winstock, 2006).

Užívá se pro zvýšení opiáty indukované snížení vnímavosti k bolesti u dospělých, předchází vývoji tolerance a zvyšování dávek (Sneyd, 2004) a je efektivní transdermálně a intraartikulárně (Wolff & Winstock, 2006).

Široká řada účinků umožnila použití ketaminu při anestézii ve vysokých nadmořských výškách, válečných zónách a při živelných pohromách (Howes, 2004; Paix a kol., 2005). Neustále jsou zkoumána potenciální nová použití. Nedávno bylo zjištěno, že ketamin je využitelný pro zkrácení prolongované aury u pacientů s migrénou, při kontrole status epilepticus, a možná překvapivě, u pacientů s depresí. Je rovněž využitelný pro zvládnání neuropatické bolesti u pacientů s rakovinou, přestože recenze mapující podání ketaminu u chronické bolesti ukázala, že důkazy pro jeho účinnost jsou slabé. Byl považován za anestetikum volby u některých specifických klinických případů, například u dětí podstupující radioterapeutické procedury a pro opakovanou anestézii při závažných stavech, jako například u pacientů s popáleninami (Wolff & Winstock, 2006).

Největší výhodou ketaminu je, že je to anestetikum nezpůsobující snížení tlaku, což je výhodné pro pacienty s vážnými traumaty a hypovolemickým šokem (Mathew a kol., 2005).

Stejně jako je klinicky užíváný u lidí, ketamin je také široce používáný ve veterinární praxi, zvláště v případech kdy velká zvířata nespolupracují a je třeba podání sedativa (například volně se pasoucí žirafy a gorily) (Wolff & Winstock, 2006).

## **5.1. PSYCHOTERAPIE**

V kvalitativní iránské studii (Khorramzadeh & Lofty, 1973) byly zkoumány relaxační účinky ketaminu u 100 pacientů s neurotickými a psychosomatickými symptomy. Většina pacientů údajně reagovala symptomy regrese, introverze a emocionální nestability. Ketamin byl užíván v kombinaci s psychoterapií a využívalo se jeho psychedelických efektů. Následující psychoterapie postupovala snadněji.

Psychedelická terapie ketaminem byla používána v Rusku při terapii alkoholismu s údajným úspěchem po více než 10 let. Ketamin zlepšil psychoterapii alkoholické závislosti a umožnil pacientům emocionálně ohodnotit jejich alkoholovou závislost (Krupitsky & Grinenko, 1997; Sivolap & Savchenkov, 1994).

V poslední době byl ketamin použit pro zlepšení psychoterapie návyku na heroinu. Vysoká dávka nitrosvalového ketaminu (2,0 mg/kg) údajně snižovala touhu a vedla k delšímu období abstinence než nízké dávky látky (Wolff & Winstock, 2006).

## **5. 2. KETAMIN V PEDIATRII**

Ketamin je optimální prostředek pro sedaci během krátkých výkonů, které jsou pro děti bolestivé a nepříjemné, např. při výměně obvazů na popáleninovém oddělení, srdeční katetrizaci, ve stomatologii a pro menší operace. Není doporučen jako sedativum pro pacienty podstupující počítačovou tomografii nebo magnetickou rezonanci a je kontraindikován pro děti mladší 3 měsíce a pacienty s nestabilní psychózou. Optimální dávky ketaminu jsou 1,5 mg/kg i.v. a 4-5 mg/kg i.m. Intravenózní a intramuskulární podání je pro dosažení sedace považováno za stejně bezpečné a efektivní (Howes, 2004).

Pro zmírnění salivace vyvolané ketaminem se podává atropin nebo glykopyrrolát. Benzodiazepiny snižují četnost nepříjemných psychických reakcí, přestože dvě studie nepotvrdily prospěšnost pro trvání účinku a účinnosti. Četnost zvracení byla častější po ketaminu, kyslíková desaturace po kombinaci s benzodiazepiny ( Susskind a kol., 1999).

Nepřiměřené reakce jsou u dětí pozorovány vzácně, jen u 1,6% byly závažné. Vyskytly se častěji u starších dětí.

Koncentrace norketaminu je vyšší u dětí než dospělých, což naznačuje rychlejší metabolismus a požadavek vyšších dávek (Howes, 2004).

### **5. 3. KETAMIN A MOZKOVÉ TRAUMA**

Ketamin zvyšuje průtok krve mozkem. Mozkový krevní objem (CBV) je mírně zvýšený jen v čelní kůře mozkové (Langsjo a kol., 2003). Ketamin pravděpodobně zvyšuje hlavní arteriální tlak (MAP), nepatrné další rozšíření cév je dostačující k tomu, aby způsobil zvýšení mozkového krevního toku. Jeho zvýšení může být také kvůli ketaminem indukovanému uvolnění vazoaktivních neurotransmiterů - acetylcholinu a noradrenalinu. Ketamin navozuje lokální excitaci neuronů, která vede ke stimulaci regionální spotřeby glukózy (Sehdev, 2006).

Dříve byl ketamin u pacientů s mozkovým zraněním kontraindikován jako léčivo, které může zvýšit intrakraniální tlak a změnit hemodynamiku. Zvýšení intrakraniálního tlaku se však zdá být doprovázené zlepšením mozkové perfúze. Vzestup tepenného tlaku je doprovázený rozšířením mozkových cév v nižších dávkách a dalším vlivem hyperkapnie ve vyšších dávkách. Největší prospěch to přináší oblastem, které mají snížený průtok krve mozkem, blízko hranic u ischemie, například u mozkového zranění (Sehdev, 2006).

Recentní údaje ukazují, že ketaminem indukované zvýšení intrakraniálního tlaku u chirurgických pacientů je způsobeno neadekvátní ventilací a může se mu zabránit mechanickou ventilací. U pacientů s mozkovým zraněním, ketamin udržuje hemodynamiku, cerebrální perfúzní tlak a zlepšuje snášenlivost enterální výživy. Neuroprotektivní efekty ketaminu byly prokázány v několika experimentálních a klinických pracích a zdá se být sekundární kvůli blokádě NMDA-receptoru a inhibici transmembránového influxu vápníku. Iniciace kaskády prozánětlivé odpovědi a uvolnění neurotoxických mediátorů (př. oxid dusnatý, prostaglandiny, leukotrieny, volné radikály, TNF, interleukiny atd.) mohou způsobit apoptózu neuronů a mozkové poškození (Annetta a kol., 2005).

## **5. 4. ANTIDEPRESIVNÍ ÚČINKY**

Existují důkazy, že ketamin má anxiolytické a antidepresivní účinky na zvířecích modelech. Chronické podávání antagonistů NMDA-receptorů mělo za následek antidepresivní účinky u modelů jako jsou chronický mírný stres či bezmocnost. Chronické, avšak ne akutní podání antagonistů NMDA-receptorů mělo také za následek snížení hustoty  $\beta$ -adrenergních receptorů a 5-HT<sub>2</sub> receptorů. Podobně jako antidepresiva ovlivňující monoaminy, antagonisté receptorů mají po podání zvířatům za následek rychlou down-regulaci  $\beta$ -adrenergních receptorů v předním mozku.

Skupina z Yale ohlásila první placebem kontrolovanou, dvojitě zaslepenou studii vyšetřující účinky jednorázové dávky nitrožilního ketaminu (0,5 mg/kg) u 9 pacientů s depresí. Ketamin významně redukoval skóre na posuzovací stupnici deprese během 3 hodin a účinek přetrvával přes 72 hodin.

Studia s antagonisty NMDA a dalšími modulátory glutamátu byly prováděné po mnoho let u zdravých dobrovolníků, u pacientů se schizofrenií, u narkomanů a u pacientů s vážnou depresí pro lepší porozumění role glutamátového systému u neuropsychiatrických poruch. Modulace NMDA receptorů má silný a komplexní účinek na obrat biogenních aminů, což může být argumentace pro názor, že antidepresivní účinek vyplývá ze zvýšených úrovní biogenních aminů (např. noradrenalinu a dopaminu). Rychlé antidepresivní účinky ketaminu signalizují, že to jsou antagonistické vlastnosti vůči NMDA, jež jsou zodpovědné za tyto účinky, protože nitrožilní infuze antidepresiv (např. SSRI nebo tricyklických) nevyvolává rychlé zlepšení symptomů. Přestože nálezy těchto studií jsou povzbuzující, rozsah studií byl malý. Pro adekvátní otestování tohoto nálezu jsou nezbytné větší kontrolované studie (Mathew a kol., 2005).

## 5. 5. ASTMA A KETAMIN

Dle klinických studií ketamin potlačuje bronchospasmus a snižuje rezistenci dýchacích cest u pacientů s dýchacími obtížemi. Předpokládá se několik mechanismů účinku. První hypotézou je zvýšené uvolňování katecholaminů a zabránění reuptake noradrenalinu do presynaptických sympatických neuronů, čímž se zvyšují hladiny endogenních katecholaminů. Zvýšené množství noradrenalinu stimuluje  $\beta_2$  - adrenergní receptory, což vede k bronchodilataci.

Další předpokládaný mechanismus je, že ketamin inhibuje vágové dráhy a má anticholinergní vlastnosti, což působí přímo na bronchiální hladký sval (Lau & Zed, 2001).

V jedné ze studií ketamin podaný 40 pacientům s astmatem při chirurgickém zákroku zabránil a eliminoval bronchospasmus při indukci anestézie. Jiná studie zjistila, že ketamin efektivně redukuje rezistenci dýchacích cest u pacientů s plicním onemocněním a zmírňuje silný bronchospasmus.

Ketamin je také účinný v léčbě silně zhoršeného astmatu u dětí. Literární review popisuje případy úspěšně podaného ketaminu jak u intubovaných, tak u neintubovaných pacientů starých 8 měsíců až 15 let a léčených pro akutní zhoršení astmatu. Zlepšení bylo patrné v případě arteriálních dýchacích plynů, slyšitelné dušnosti a vrcholu inspiračního tlaku (Lau & Zed, 2001).

Prospektivní, randomizovaná, dvojitě zaslepená studie kontrolovaná placebem, hodnotila efektivnost i.v. ketaminu jako přídatku ke konvenční terapii u akutní exacerbace astmatu. 23 pacientů dostalo ketamin, i.v. bolus 0,2 mg/kg a infúzi 0,5 mg/kg/hodinu po 3 hodiny. Kvůli dysforickým efektům spojeným ketaminem, byla bolusová dávka snížena na 0,1 mg/kg. Přídavek nízké dávky ketaminu k standardní léčbě nezvýšil bronchodilatační efekt ve srovnání se standardní terapií a nesnížil počet hospitalizací. Nežádoucí reakce byly vyšší ve skupině přijímající ketamin, nejčastěji dysforie a závratě. Není však jasné, zda použitá dávka ketaminu vyvolala požadovanou farmakologickou odpověď. Studii rovněž limitovalo trvání infúze ketaminu. Je nejasné, zda 3 hodinové trvání je dostačující k detekci klinických rozdílů v terapii (Lau & Zed,

2001).

Další studie týkající se podání ketaminu k léčbě astmatu sice prokazují určitou účinnost ve zmírnění bronchospasmus a zlepšení prokysličení, ale jsou zde určité limitace. Zlepšení bylo založené na subjektivních pozorováních zlepšení krevních plynů. Saturace kyslíkem nebyla zhodnocena ve všech případech. Také dávkování a dávkové schéma podaných léků nebylo definováno do všech detailů. Dávky ketaminu se pohybovaly v určitém rozmezí, i.v. bolus od 0,1 do 1,5 mg/kg a infúze od 0,15 do 2,5 mg/kg/hodinu. Také potlačení bronchospazmu a zlepšení okysličení bylo pozorované během 24 hodin po začátku podávání ketaminu a trvání terapie v tomto případě nebylo dostatečné. Je také možné, že zprávy o případech, ve kterých nebyla léčba efektivní, patrně nebyly publikovány, na rozdíl od případů, ve kterých ketamin prokázal účinnost (Lau & Zed, 2001).

## 5.6. KETAMIN A ANALGÉZIE

NMDA-receptor se účastní rozvoje „patologické bolesti“ po tkáňovém poškození. Analgetický efekt ketaminu v subanestetických dávkách dobře koreluje s inhibicí NMDA-receptorů (Wolff & Winstock, 2006; Himmelseher & Durieux, 2002) a snížením aktivity mozkových struktur odpovídajících na stimuly (Langsjo a kol., 2003).

Ketamin vykazuje lokální anestetické efekty, ale je-li podán samostatně v malých dávkách (méně než 0,15 mg/kg) nezpůsobuje úplnou lokální analgézi. Analgezie je zjevná na neuroaxiálních místech po podání vysokých dávek, ale užitečnost je limitována psychomimetickými reakcemi u probouzejících se pacientů. Při epidurálním a kaudálním podáním dosahuje ketamin rychle systematické cirkulace s vysokou dostupností. Při předoperačním použití u dětí, kaudálně podaný S(+)-ketamin redukuje pooperační bolest lépe, než je-li podán intramuskulárně nebo intravenózně. Vyšší plazmatické koncentrace a delší eliminační poločas, ale nižší maximum plazmatické koncentrace byly ohlášeny po 48 hodinách po epidurálu v porovnání s i.v. podáním.

Po prodloužené neuroaxiální expozici racemickému ketaminu s konzervačními prostředky (benzetonium chlorid nebo chlorbutanol) byly ohlášeny u zvířat toxické reakce. Chemická cytotoxicita konzervantů nemá vztah ke ketaminu. Pro neuroaxiální použití mohou být užity pouze přípravky bez konzervantů. Riziko spinální toxicity je zvýšeno zejména po prodloužené expozici. Dávkově závislé studie u prasat neodhalily neurotoxicitu po prodloužené expozici epidurálnímu ketaminu bez konzervantů. Pacienti s terminální kancerogenní bolestí nevykazují toxicitu po opakované dávce. Fyziologická aktivita NMDA-receptorů je nezbytná pro přežití buněk a mozkové funkce a data ze studií na hlodavcích naznačují poškození následkem hluboké blokády NMDA-receptorů (Himmelseher & Durieux, 2002).

Ketamin snižuje spotřebu anestetika při celkové anestézii. Nezpůsobuje žádné zvýšení pooperačních psychických nežádoucích účinků, sedace, nauzey nebo zvracení. Pro premedikaci mohou být doporučeny benzodiazepiny.

Intravenózní ketamin v subanestetických dávkách, přidaný k celkové anestézii, redukuje pooperační bolest a spotřebu opiátů, jak u ambulantních pacientů, tak při rozsáhlých břišních operacích. Nicméně, některé studie



neprokázaly tuto prospěšnost. Tento nezdar mohou vysvětlit dva faktory. Za prvé, účinek může být maskován, je-li droga užitá v malé dávce (méně než 0,15 mg/kg), proti pozadí multimodální nebo epidurální analgésie. Za druhé, dávkovací rozvrh může být nepřiměřený. Nociceptivní a zánětlivé signály jsou generovány během operace a po ní. Jednotlivá injekce krátkodobě působící drogy jako je ketamin, nevyvolá analgézii, která bude trvat až do pooperačního období. Pro prevenci patologické bolesti by měl být ketamin aplikován minimálně během operace a nějaký čas během pooperační fáze pro redukcii citlivosti centrálních a periferních drah bolesti. Rozhodující roli v prevenci bolesti má proto dávkovací schéma (Himmelseher & Durieux, 2002).

Přídavek ketaminu k lokálním anestetikům nebo dalším analgetikům při periferní nebo neuroaxiální anestézii a analgézii, zlepšuje a prodlouží úlevu od bolesti. Mohou se snížit na dávce závislé vedlejší účinky (sedace, pruritus, nežádoucí psychologické reakce), protože se sníží množství požadovaných léčiv. Tyto efekty se vztahují k blokadě centrálních a periferních NMDA receptorů a/nebo kompletnímu antinociceptivnímu účinku ostatních užitých léčiv. Může se předejít rovněž centrální a periferní senzitivizaci (Himmelseher & Durieux, 2002).

Mechanismy, kterými antagonisté NMDA-receptorů zvyšují analgetické účinky konvenčních analgetických látek, budou mít pravděpodobně hlavní účinek v zadních rožích míšních. Zadní rohy míšní zpracovávají informaci o bolesti pomocí opiátových  $\mu$ -receptorů a NMDA-receptorů. Tyto neurony jsou součástí ascendentních drah účastnících se normální i patofyziologické bolesti. Kontinuální vstup přes C polymodální aferentní nocicepci, ale ne další dráhy, dodatečně vyvolává přechodnou sumaci aktivace NMDA-receptorů.

Tyto mechanismy jsou považované za jedny ze základních pro centrálně zprostředkovanou hyperalgií, která nastává při trvalých bolestivých stavech. Tato hyperalgie je normální následek zranění a odeznívá s hojením poškozené tkáně. Přechodná sumace C aferentně evokovaných odpovědí nociceptorů je pravděpodobně zprostředkovaná uvolněním glutamát/aspartátu a jejich aktivací NMDA-receptorů, vedoucí k prodloužení depolarizace. Jestliže podněty aktivující C nociceptivní aferentní dráhy nastanou s četností vyšší než jednou za 3 sekundy, stupňuje se sekundární bolest a C aferentně-evokované impulsy nocicepce zadních rohů. Antagonisté NMDA receptorů výrazně blokují

prodlouženou depolarizaci vyvolanou zadními rohy míšními in vitro a blokuje přechodnou sumaci vyvolanou C aferentními vlákny in vivo bez snížení odpovědi stejných neuronů na A–neuronové dráhy (Price a kol., 2000).

Ketamin byl používán u různých bolestivých stavů, které jsou necitlivé k vysoké dávce opiátů a dalším konvenčním terapiím. Nízká dávka nitrožilní infúze ketaminu může vyvolat sníženou vnímavost k bolesti s minimálním dopadem na přidružené kardiovaskulární nebo neurologické vedlejší účinky. Infúze 0.1 až 5.0 mg/kg/hod titrovaná k sedativním efektům byla užívána pro léčbu pacientů s úpornou bolestí nereagující na terapii opiáty. Během titrace může být spotřeba opiátů pomalu snižována na 10% až 90%. Ketamin může snížit vnímavost k bolesti bez sedace, která je vyvolávána vysokými dávkami opiátů. Dlouhodobou účinnost může omezit tachyfyaxe, která se může vyvinout při opakovaném použití nitrožilního a perorálně podaného ketaminu, biologická dostupnost po perorálním podání (Pharo & Zau, 2001).

Ketamin může snížit a zvrátit toleranci k morfiu inhibicí NMDA-receptorů.

Nicméně, u pacientů podstupujících operaci předních křížových vazů, kteří dostali S-(+)-ketamin navíc ke standardnímu předpisu opiátů, nebylo žádné zlepšení zaznamenáno (Sneyd, 2004).

V jiné studii dodatek intraoperativní infúze ketaminu pacientům anestetizovaných remifentanilem a desfluranem redukoval spotřebu opiátů a snížil časnou pooperační bolest (Sneyd, 2004).

Nedávno bylo zhodnoceno použití ketaminu u chronické bolesti. Autoři našli málo důkazů podporujících toto použití, a navrhli ketamin jako lék rezervovaný pro pacienty, u nichž rutinní farmakoterapie selhala (Sneyd, 2004).

## 6. VÝZKUMNÉ UŽITÍ KETAMINU

Psychotické a kognitivní efekty vedly k použití ketaminu jako farmakologického modelu pro studium přechodné schizofrenie u zdravých dobrovolníků (Hetem a kol., 2001). Subanestetické dávky podané zdravým dobrovolníkům mají za následek řadu pozitivních a negativních symptomů schizofrenie (Wolf & Winstock, 2006; Adler a kol., 1999), stejně jako poruchy ve vnímání podobné těm nalezeným u disociativních stavů. U stabilizovaných pacientů se schizofrenií vedlo podání ketaminu k recidivě akutních pozitivních symptomů (Micallef a kol., 2002).

Mnoho důkazů signalizuje, že nekompetitivní antagonisté NMDA receptorů zvyšují lokomoční aktivitu zvířat a navozují stereotypní chování. Podle některých autorů může toto chování reprezentovat zvířecí model schizofrenie. Navíc, lokomoční odezva vyvolaná NMDA receptorovými antagonisty může být snížena vyčerpáním katecholaminů nebo systémovým či místním podáním antagonistů dopaminových receptorů do nucleus accumbens. Typická (například haloperidol, racloprid) a atypická (například klozapin, olanzapin, risperidon) neuroleptika redukuje lokomoční odezvu vyvolanou NMDA receptorovými antagonisty, což ukazuje na účast dopaminergní komponenty v tomto chování (Pietraszek, 2003).

Toto zjištění vedlo k tzv. 'NMDA hypotéze' schizofrenie, která je předmětem diskuse více než 25 let. Předpokládá se, že zmenšená glutaminergní neurotransmise může přispět k dysfunkci pozorované u schizofrenie, zvláště pozitivních symptomů, přes modulaci dopaminergního systému. Glutamát je primární excitační neurotransmitter v mozku. Glutamát působí na cílové buňky prostřednictvím specifických receptorů, náležících ke dvěma třídám: ionotropní (NMDA, AMPA a kainátový) a metabotropní glutamátové receptory spojené se systémem druhých poslů - G-proteinů. Kompenzační reakcí na blokádu NMDA receptoru ketaminem je zvýšené uvolnění glutamátu v prefrontální kůře. Glutamát uvolněný z presynaptických zakončení nadměrně aktivuje ne-NMDA receptory (AMPA a/nebo kainátové), u nichž je předpokládáno, že vedou k dysfunkcím v poznávání. Z toho důvodu se předpokládá, že psychotické symptomy by mohly být způsobeny narušenou

rovnováhou mezi pre- a postsynaptickými částmi glutamatergního místa, spíše než pouhým snížením činnosti NMDA receptoru (Wolff & Winstock, 2006).

Akutní podání PCP a dalších NMDA antagonistů vede k poruše výkonu pracovní paměti. Několik studií demonstrovalo, že procesy pracovní paměti jsou spojené s prefrontální kůrou, kde hraje významnou roli dopaminerní přenos. Podání NMDA receptorových antagonistů zvyšuje uvolnění dopaminu v prefrontální kůře a dopaminový antagonisté jako např. haloperidol a raclopride zlepšují poruchy pracovní paměti. Zvýšený dopaminerní přenos může, přinejmenším částečně, přispět k takovému zhoršení.

Některé studie u zdravých dobrovolníků demonstrovaly, že ketamin vede ke zvýšení hladin dopaminu v předním striatu, které dobře koreluje se zlepšenou náladou (Wolff & Winstock, 2006).

Jiná studia demonstrovala zvýšení dopaminerní aktivity v nukleus accumbens. Uvolnění dopaminu ve venterotegmentálních dopaminerních drahách je považováno za hlavní prostředek rozvoje závislosti a je pozorován u většiny návykových drog (Wolff & Winstock, 2006).

## 7. ZNEUŽÍVÁNÍ KETAMINU

Rekreační použití ketaminu bylo poprvé zaznamenáno v roce 1971 v Severní Americe (Wolff & Winstock, 2006), ačkoli Jansen (Jansen, 2000) uvádí, že již v roce 1967 byl ketamin užíván pro nelékařské účely. Někteří autoři předpokládají, že rekreační použití v Severní Americe bylo spojené s návratem vietnamských veteránů, kteří ho zkoušeli na bojišti (Wolff & Winstock, 2006). Do poloviny 80. let bylo nemedicínské užití ketaminu zjištěno u průkopníků alternativní spirituality a bylo spojeno s těmi, kteří měli k droze přístup, jako medicínští nebo biologičtí pracovníci (Jansen, 2000). Avšak od poloviny 80. let užívání ketaminu vzrostlo spolu s rozvojem „taneční kultury“ - techno kultury, party a raves (Wolff & Winstock, 2006).

Ke konci 20. století se rozrostl počet údajů o nelékařském, nelegálním použití ketaminu ve Velké Británii (RELEASE, 1997), Švédsku (Skovmand, 1996) Austrálii (White & Ryan, 1996) a v USA (zvláště New York) (Wolff & Winstock, 2006).

V Evropě se ketamin objevil spolu s extází na free párty ve skladech, stodolách a na polích. Ketamin se objevil ve Velké Británii na homosexuálních tanečních party na začátku 90. let minulého století. Média pro homosexuály uvedla, že mnoho dřívějších uživatelů držících se striktně rituálů, považovalo ketamin za elitní drogu (Winstock a kol., 2001; Wolff & Winstock, 2006). V prostředí tanečních párty byl ketamin používán ve dvou formách - jako prach (pod různými pseudonymy jako K, Extra K, zvláštní K, vitamín K, Green, Mean green a jet) a jako kapsle a ampulky přímo prodávané s jeho obsahem. Do Velké Británie je značné množství ketaminu, určeného pro rekreační užití, dováženo ze zemí, ve kterých je legálně vyráběn (například z Číny a Indie). Zbytek je ukradený z nemocnic a veterinárních klinik nebo koupený, zcela legálně, ze širokého okruhu chemických společností v Amsterdamu a Německu. Od roku 2001 musí být krádež lékařských a veterinárních léčiv ketaminu ve Francii deklarována u úřadů. Do USA se ketamin nyní dováží z legitimních mexických farmaceutických firem, ačkoli až do konce devadesátých let 20. století bylo nejvíce ketaminu údajně získáno z legitimních

zdravotnických materiálů v laboratořích ve Fort Dodge ve státu Illinois (Wolff & Winstock, 2006).

Ketamin je rekreačně podáván jako krystalický prášek pro intranazální použití (100 – 400 mg na dávku), v kapalině, prášku nebo kapsli (350 – 500 mg na dávku) pro orální použití. Ketamin se také kouří a údajně je k dispozici jako intranazální sprej.

Preferovaný způsob podání léku je nazální, inhalováním práškové formulace (insuflace). Informace z internetu uvádějí, že ketamin je často užíván ve "sněhových bouřích" nebo jako malá množství prachu nasátá proudem vzduchu buď ze speciální kratičkové lžice, specializovanou jehlou nebo kulatou malou hromádkou (obvykle 30 – 50 mg) (<http://www.erowid.org/chemical/>).

Standardní dávka ketaminu zjištěná ve studii ve Skotsku byla obvykle jedna osmina gramu, většinou podaná intranazálně, s účinky trvajícíchmi přibližně 1 hodinu. Návštěvníci tanečních párty uváděli, že užívání ketaminu probíhalo dle pečlivě předem naplánovaného schématu, zdůrazňujícím pohodlí a známé prostředí (Wolff & Winstock, 2006). Je zde velká variabilita spotřeby mezi uživateli. Zkušení spotřebitelé, kteří si vyvinuli toleranci k droze, užívají více než 1 g ketaminu za večer či víkend.

Existují zprávy o „freebasing“ ketaminu, získaným odstraněním benzetonium chloridu a soli z Ketalaru®, který tak vyvolává méně nechtěných nepříznivých účinků (<http://www.erowid.org/chemical/>).

Ketamin je často přijímán společně s metamfetaminem, kokainem, sildenafilem (Viagra), alkoholem nebo heroinem (Tellier, 2002).

V klubech se ketamin spolu s gama-hydroxybutyrátem (GHB) stal nadměrně užívanou drogou. Na tanečních párty je časté použití více než jedné drogy zkonsumované v relativně krátkém časovém intervalu. Interakce drog vyplývající z polysubstančního použití drog ze stejné drogové třídy nebo se stejnými fyziologickými účinky (například inhibice dechu) jsou kumulativní. (Gable, 2004). Ketamin má výhodu ve snadné konzumaci, s jasnou dávkovou odezvou a relativně krátkým biologickým poločasem a údajně má snadnější titraci efektů než LSD (Dillon, 2003).

Rozsah rekreačního užití ketaminu je z velké míry neznámý. Rostoucí používání bylo však zaznamenáno v módních a tanečních časopisech (například: Crysell 1998) a tradičních médiích, které reagovaly na články jako „party Craze for Cat’s Drug“ (Reuter 1996, Is Your Kid on K?) (Jansen, 2000), „Drug Users Adopt Bad Trip Anaesthetic (Jansen a Darracot-Cankovic, 2001) a „Sedate Rape“ (Jansen, 2000).

Existují dohady, že ačkoliv ketamin není tak populární jako kokain nebo extáze, jeho rostoucí dostupnost a použití je pro určité uživatele na tanečních párty atraktivní (Winstock a kol., 2001).

V roce 1996 britská studie RELEASE referovala, že 30% z 520 návštěvníků klubů sledovaných ve Velké Británii zkusilo ketamin (RELEASE, 1997).

Australský průzkum uživatelů extáze v roce 1997 zaznamenal, že mezi dalšími drogami byl ketamin užit v předchozích 6 měsících u 6% respondentů. V roce 2001 užívání ketaminu vzrostlo na 15% (Wolff & Winstock, 2006).

Průzkum zahrnující přes 1100 návštěvníků klubů ve Velké Británii ukázal v roce 1999 celoživotní prevalenci užívání ketaminu ve 25% (polovina z nich v kombinaci s extází). Počet uživatelů, kteří udávali více jak 20 užití, byl 13%, a těch, kteří drogu užili více jak 100 krát, méně než 5%. Užití během minulého měsíce bylo uváděno jen ve 4% (Winstock a kol., 2001).

Další studie v podobné populaci, ale s trochu menší skupinou, uvádí, že použití ketaminu se stalo častější, neboť 35% dotázaných se setkalo s drogou a 30% užilo drogu v minulém měsíci (Wolff & Winstock, 2006).

Rekreační používání ketaminu signalizuje růst popularity této drogy. V USA rekreační užití podle Drug Enforcement Administration v roce 2001 stoupl na více než 500% v porovnání s předchozím rokem (<http://www.usdoj.gov/dea/program>), zatímco v Hong Kongu ketamin předběhl použití extáze jako nejčastěji užívané ilegální rekreační drogy. Ze všech dotázaných narkomanů v Hong Kongu v roce 2002 pod 21 let používalo ketamin 59% (Wolff & Winstock, 2006).

## **7. 1. ÚČINKY VYVOLANÉ KETAMINEM PŘI ZNEUŽÍVÁNÍ**

Ketamin je nejčastěji užíván pro své psychedelické vlastnosti, někdy jako taneční droga a někdy k „poznání sama sebe“. Jiní zkusili ketamin jako experiment nebo proto, aby se cítili dobře a zvýšili společenskou aktivitu.

Použití ketaminu pro rekreační účely bylo popisované jako "soubor paradoxů" pro množství jeho efektů, do určité míry spojených s ostatními substancemi. Například byl ketamin spojován s hašišovými obrazy, alkoholovou opilostí, stimulací po kokainu a sedací jako po opiátech.

Podle popisu Timothy Leara je ketamin „konečná psychedelická cesta" (Jansen, 2000). Nadřazený termín pro zážitky po použití vyšších dávek ketaminu je „K díra“, který odkazuje na místo ' kde jsou uživatelé ' pod vlivem ketaminu (Wolff & Winstock, 2006). Uváděných zážitků je velké množství a zahrnují toxické účinky, pocit bytí mimo tělo, spánkové a prostorové deformace, pocit plutí, znovuzrození a zažití evoluce, náhlé náhledy do významu existence, taktilní a vizuální deformace a přeludy. Někdy může „K-díra“ reprodukovat zážitky z klinické smrti, zahrnující bzukot, zvonící a pískavé zvuky na začátku a cestování tmavým tunelem do světla ve velké rychlosti s intenzivními vizemi (<http://www.health.org/>).

U uživatelů se také může objevit zmatek, negativismus, nepřátelství a delirium (Krystal a kol., 1994). Efekty vyvolané ketaminem jsou závislé na stavu uživatele (Wolff & Winstock, 2006). Hlučné nebo vulgární okolí bývá někdy spojeno se zápornými efekty, proto určití jedinci nepreferují používání drogy v klubovém prostředí. U osob, které opakovaně užívají ketamin se vyvíjejí silný návyk a abstinenční syndrom, které vyžadují detoxifikaci (Hurt & Ritchie, 1994).



## 7. 1. 1. ZKUŠENOSTI BLÍZKÉ SMRTI A BLÍZKÉHO NAROZENÍ

Zkušenost blízké smrti je alternativní stav bytí, kterého může být dosaženo mnoha cestami, včetně užití ketaminu. Tato zkušenost neznamena, že člověk je fyzicky blízko smrti a ketamin způsobí zástavu srdce. Předpokládá se, že vědomí opustí tělo a cestuje tunelem ke světlu, což způsobuje přesvědčení, že člověk zemřel. Může se objevit setkání s bohem, vstup do jiné reality, starých vzpomínek, rekapitulace života, euforie, strach, zvonění, vysílání pískavých zvuků, neschopnost cítit bolest, zjasněné vědomí, vize krajiny, andělů, lidí, náboženské a mystické postavy. Spíše než v ráji je možné, že se uživatel objeví v pekle (Jansen, 2000).

Některé zážitky blízké smrti mohou zahrnovat opětovný pocit narození v symbolické formě. Grof (1988) byl jedním z těch, co tvrdili, že amniotický stav před narozením nemá žádné hranice a čas. Při skutečném porodu je přednovorozenecký stav zrušen kontrakcemi dělohy, ale krček je uzavřený a není cesta ven. Stažení omezí přítok krve a vytváří stejné chemické podmínky v mozku, které mohou spustit uvedený zážitek v pozdějším životě. Člověk je vytržen vnějším zásahem. Úspěšné znovuzrození u dospělých zahrnují vize bílé nebo zlaté záře, krásné vyhlídky, pocit záchrany, smrti a vzkříšení, příjezd do ráje k bohu a ztotožnění s božským zdrojem v univerzální energii. Ketamin vyvolává tyto zkušenosti ve všech směrech. Jak zážitek blízké smrti, tak ketamin zahrnuje blokádu NMDA-receptorového komplexu. Mnoho faktorů, jako náhlý pokles kyslíku nebo krevního cukru, zvýšení oxidu uhličitého (například následkem porušení krevního zásobení během srdečního záchvatu) a další spontánní faktory, způsobující mohutné uvolňování glutamátu (Jansen, 2000).

## 7. 1. 2. SEXUÁLNÍ ÚTOK

Ketamin je rovněž užíván jako droga pro omámení oběti, k usnadnění jejího únosu nebo znásilnění. K takovým trestným činům je používáno několik drog, mezi nimi gama-hydroxybutyrát, flunitrazepam a ketamin. Nicméně, dokázané případy jsou velmi vzácné. Studie ukazují, že v takových případech je obvykle převládající drogou alkohol, následovaný marihuanou a benzodiazepiny (Wolff & Winstock, 2006). Ketamin je silné anestetikum s rychlým nástupem účinku, zvláště když je užitý intranazálně - cestou preferovanou pro rekreační užití. Kvůli disociativnímu stavu vyplývajícím z podání ketaminu se ztrátou paměti a sníženou vnímavostí k bolesti, se uvažuje o tom, aby byla při vyšetřování sexuálních útoků u soudu zahrnuta zkouška na ketamin. Vzorky pro analýzu se odebírají během 24 hodin po incidentu. Aktuální technologie umožňuje odhalení několika drogových tříd. Protože droga je bez chuti, zápachu a barvy, může být tajně přidána k nápojům a usnadnit sexuální útok (Fox, 1999).

Spolu s redukováným vědomím nebo bezvědomím se může u oběti vyvinout anterográdní ztráta paměti do 15-ti minut po přijetí s potravou. Živé přeludy, ztráta paměti, a sny způsobí obtíže rozeznat lékem indukované účinky od reality a oběť se tak stává nespolehlivým svědkem (Smith, 1999).

## **7. 2. TOXIKOLOGICKÉ TESTY NA KETAMIN**

Testování přítomnosti ketaminu u intoxikovaných jedinců je obtížné z důvodu krátkého biologického poločasu drogy. Nicméně ketamin a jeho metabolity - norketamin a dehydronorketamin mohou být detekovány v plazmě, vlasech a moči použitím plynové chromatografie, hmotnostní spektroskopie a HPLC za účelem získání kvantitativní analytické informace. Imunologické testy, které by ukázaly okamžité (nekvantitativní) výsledky, nejsou v současnosti pro ketamin dostupné. Testy pro fencyklidin vykazují falešné pozitivní výsledky pro zkříženou reaktivitu s ketaminem (Wolff & Winstock, 2006). Následkem toho není imunologický test pro fencyklidin pokládán za spolehlivou alternativu pro ketamin u uživatelů majících přístup k oběma drogám (American Psychiatric Association, 1994).

Posmrtné testování na přítomnost ketaminu je relativně jednoduché a droga může být zjištěna obvyklým testováním plynovou chromatografií. Problémy mohou nastat při toxikologickém testování akutně intoxikované živé osoby. Protože není žádný rychlý test pro odhalení intoxikace ketaminem, lékaři často neví, že osoba je pod vlivem drogy. Pacient nebo jeho přátelé o tom, co bylo podáno nemusí informovat. Lékaři by měli uvážit možnost užití ketaminu u pacientů s fyziologickým postižením kvůli nevysvětlené nehodě, desorganizované řeči, zmatku a neklidu. Rozmazané vidění, záškuby očí, disociace těla a mysli a neuvědomování si času a místa může také signalizovat použití ketaminu.

Vývoj přesného testu pro ketamin by byl užitečný klinický nástroj pro práci personálu na traumatologii a ambulanci a pro ty, kteří pracují s drogově závislými zdravotnickými profesionály (Wolff & Winstock, 2006).

### **7. 3. TOLERANCE A NÁVYK**

Dle definice Světové zdravotnické organizace (1992) závislost absolutně nutně neznamená fyzické symptomy odnětí nebo denní užívání drogy. Pro diagnózu závislosti na ketaminu by mělo být přítomné silné puzení k příjmu ketaminu, obtížná kontrola rozvoje, omezení a ukončení použití a tolerance. Postupně se objevuje zanedbání alternativních zájmů a zdrojů potěšení, zvyšující se čas a úsilí jsou strávené získáváním, příjmem, hovořením a přemýšlením o ketaminu. Navzdory zřejmým důkazům o poškození paměti, pozornosti, neschopnosti vzpomenout si na slova, jména, problémům ve vztazích s ostatními lidmi, pracovním problémům a ztrátě produktivity osoba pokračuje v příjmu drogy. Nastane-li období abstinence následované dalším použitím, je návrat k používání velkých dávek rychlý. S rostoucí závislostí je spojen přechod od intranazálního použití k intramuskulárnímu a k intravenózním injekcím.

Ketamin je opětovně samo-podaný zvířaty, je-li volně dostupný, a existuje jednoznačný důkaz o toleranci a závislosti (Lu a kol., 1992; Jansen & Darracot-Cankovic, 2001). Tolerance byla také zjištěna v anestetických studiích u lidí. V jednom případě se požadavek dítěte zvýšil na 250% po 13-ti ošetřeních (Wolff & Winstock, 2006). Tolerance se může vyvinout rychle při všech způsobech podání, včetně po jedné velké dávce (Jansen & Darracot-Cankovic, 2001).

Při rekreačním užití berou častí uživatelé ketamin nejčastěji způsobem, který se podobá kokainu. Psychedelické efekty se mohou do jisté míry vyskytovat, ale zkušenosti je obtížné si zapamatovat. Uživatel na ně nakonec možná nemá vůbec žádné vzpomínky. Zvýšené dávky jenom prodlouží zatemněné období. Tolerance může být velmi vysoká, a existují neoficiální údaje, že přerušení užívání na několik let nezpůsobí odeznění této tolerance (Jansen, 2001). Částečným vysvětlením tohoto jevu mohou být trvalé mozkové změny. Dokonce i po letech abstinence jsou psychologické účinky drogy u mnoha bývalých narkomanů bližší poslednímu užití než prvnímu, přestože fyzicky mělo tělo čas na zotavení. Tento typ tolerance může zahrnovat psychologickou obranu, části mysli jsou naprogramované nezažít opětovně

danou zkušenost. Uživatel se může stát úplně odloučeným od vnějšího života. V této době ještě lze přestat užívat ketamin bez potíží.

Pro určité uživatele jsou tyto nepsychedelické účinky hlavní odměnou za aktivitu a použití pokračuje. Běžné jsou projevy náhlé úzkosti, kdy uživatelé věří, že zešíleli a budou muset strávit zbývající část jejich dnů v psychiatrické léčebně. Tyto projevy paniky se objevují prostřednictvím spojení děsivých zážitků z hluboké psychiky (Jansen 2000).

Je také pravděpodobné, že fyzické základy tolerance zahrnují změny receptorů, buněk a zvýšení metabolismu játry (Jansen & Darracot-Cankovic, 2001). Po dalším používání stimulátorů může část dopaminového systému vykazovat trvalé změny. Ketamin může vyvolat velký vzestup volného dopaminu v mozkových centrech podobně jako tyto stimulátory (Jansen & Darracot-Cankovic, 2001) a tak se předpokládá, že dopaminový systém se přizpůsobí k chronickému užití ketaminu, které je v mnoha ohledech podobný k adaptačním změnám pozorovaným po chronickém užívání kokainu a amfetaminu. Nicméně se nezdá, že se vyvíjí tolerance k analgetickým účinkům ketaminu (Hocking & Cousins, 1986).

Rizikovým faktorem závislosti na ketaminu je rodinná historie závislosti, zvláště na alkoholu. Existují pravděpodobně genetické, neurochemické a osobnostní rozdíly mezi těmi, kdo zkoušejí ketamin. Osoby, které mají silnou touhu vzít si opětovně ketamin možná zdědili málo funkční dopaminový systém. Může se tak zvětšit pravděpodobnost deprese, úzkosti, strachu z nehybnosti a pocitu nespokojenosti, která se jen málokdy zklidní a směřuje k stále vyšším úrovním a stimulaci (Wolff & Winstock, 2006).

## 7. 4. NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY PŘI ZNEUŽÍVÁNÍ

Účinky drogy jsou ovlivněny různými faktory: způsobem podání léku, zda je podán samostatně či v kombinaci s ostatními drogami a jejich vlastnostmi. Ačkoli má ketamin v klinické praxi velkou terapeutickou šíři (Wolff & Winstock, 2006) a většina nepříznivých účinků nevyžaduje neodkladnou nemocniční péči, rekreační užití může vést k předávkování, které může ohrožovat život (Jansen, 2000). Koncentrace ketaminu u 26-letého muže, jehož smrt byla spojená s předávkováním ketaminem, byla 6,9 v srdeční a 1,8 mg/l ve femorální krvi. Ketamin byl rovněž zjištěn při náhodném autoerotickém úmrtí v Německu (Wolff & Winstock, 2006). Nepříznivé účinky ketaminu, které se mohou objevit u uživatelů drogy jsou shrnuty v tabulce 3.

Tab. 3. Krátkodobé nepříznivé účinky ketaminu (Wolff & Winstock, 2006)

Kategorie	Efekty
Psychologické	Úzkost, agresivita, myšlenkový nepořádek, odloučení, nespavosti, vzrušení, euforie, nervozita
Fyzické	Bolest na hrudníku, palpitace, zrychlení srdeční činnosti, dočasná paralýza, komolení řeči, rozmazané vidění
Působení na psychiku	Halucinace, pocit být mimo tělo, zvýšená podezřívavost, paranoia, časová halucinace, pocit beztíže

Krátké trvání a rychlý nástup účinku, je-li ketamin podaný intranazálně nebo nitrožilně, často vede uživatele k opakování aplikace, aby udržoval požadované účinky na psychiku. Amnézie může způsobit obtížné zapamatování celkového počtu dávek ketaminu a dalších drog a tím také zvýšit pravděpodobnost nadměrné dávky a nechtěně prodloužené intoxikace. U pacientů užívajících stimulanty může ketamin podaný při traumatu způsobit plicní edém a hypertenzi (Wolff & Winstock, 2006).

Hlavní fyzické nebezpečí z nelékařského užívání ketaminu se přičítá hlavně prostředí nebo interakci mezi uživatelem a prostředím, což může mít za následek pády (někdy fatální), utonutí a silniční dopravní nehody (Jansen, 1993).

Uživatel se také může stát obětí zločinu, jako je sexuální útok (Dillon a kol., 2003).

Nejběžnější komplikace v USA u 20 pacientů, kteří užívali ketamin a byli převezeni do nemocnice v Connecticutu, souvisely s hyperaktivitou sympatiku, úzkostí, bolestí na hrudníku a nejběžnějším fyziologickým nálezem - tachykardií. Nystagmus, běžně pozorovaný po fencyklidinu, byl zjištěn jen ve třech případech. Nejčastější komplikace uváděná po nadměrné dávce ketaminu byla agitace a rbdomyolýza. Objevily se také zprávy o dystonických reakcích během intoxikace. Symptomy intoxikace ketaminem se zdají být přechodné a ve shodě s farmakokinetikou drogy (Jansen, 2000; Wolff & Winstock, 2006).

U dětí byla zaznamenána neúmyslná nadměrná dávka 5 - 100 krát vyšší než doporučená klinická dávka. Nepříznivé účinky zahrnovaly krátkou depresi dýchání bez jakýchkoliv následných komplikací, což naznačující vysokou míru bezpečnosti při nadměrné dávce (Green a kol., 2005).

Publikace popisující úmrtí u rekreačních uživatelů v New Yorku po použití ketaminu, uvedly jako příčinu nadměrné dávky ve všech případech polysubstanční použití, nejběžněji s opiáty a amfetaminy, spíše než ketamin (Wolff & Winstock, 2006). Riziko nadměrné srdeční stimulace a deprese dechu jsou potenciální důsledky kombinace se stimulanty jako je amfetamin nebo kokain a inhibitory CNS jako jsou alkohol, benzodiazepiny a opiáty. Rekreační uživatelé uvádějí významné negativní efekty takového stupně, že někteří buď redukovali dávku nebo je již neužívali současně. V australské studii, která zkoumala 100 dlouhodobých uživatelů ketaminu, jich mnoho uvedlo pravidelně se objevující neschopnost mluvit, rozmazané vidění a zvýšení tělesné teploty. Problémy v zaměstnání uvedlo 20% uživatelů. Další uvedli účinky během 3 dnů po použití, včetně zhoršení paměti (Wolff & Winstock, 2006).

Ačkoli nástup psychologických účinků ketaminu nastává i ustupuje rychleji než u LSD, efekty jsou podobné – zahrnují přeludy, euforie, depersonalizaci a zmatenost (<http://www.erowid.org/chemical/>). Pro ketamin jsou specifické výrazné disociativní účinky. U ketaminu je větší tendence než u LSD navodit pocity rozrušení, útoku a stimulaci, které jsou podobnější účinkům fencyklidinu (Wolff & Winstock, 2006). Pozorovatelé uvádějí panický pohled, obranné pohyby rukou a nystagmus. Johnstone tehdy varoval před podáváním ketaminu

pacientovi jako samotného anestetika (Johnstone,1973). Bylo považováno za pravděpodobné, že opakované podání, změny čistoty, nitrožilní podávání, snášenlivost a amnestické efekty drogy mohou mít za následek akutní epizody paranoi, paniky a psychózy (Albin, 1970).

Rekreační užití ketaminu má za následek akutní stav, který má rysy pozitivní a záporné psychopatologie, podobné schizofrenii. Ketamin také vyvolává symptomy, které zrcadlí defekty kognitivních funkcí předního laloku pozorované u schizofrenie (Krystal, 1994). Ve skutečnosti ketamin vykazuje významný účinek na široký okruh poznávacích procesů, hlavně epizodicou a sémantickou paměť (Wolff & Winstock, 2006).

Užívání ketaminu je spojené s poruchami spánku. Spáček se probudí z hlubokého spánku s hlasitým výkřikem a může říkat, že byl uvězněný v malém prostoru nebo v místě bez hranic. Toto nejsou noční můry, protože se neobjevují během normální spánkové REM fáze. Příkladem může být žena zažívající cestu do pekla s velmi hlasitým křikem po několika týdnech bez užívání ketaminu. Běsy pokračovaly několik let a mizely po užití jakýchkoliv drog, včetně alkoholu. Možným vysvětlením je, že během užívání drog určitá část psychiky komunikuje alternativně s okolím. Po zastavení užívání drog se tyto části psychiky projevovaly během hlubokého spánku pronikavým výkřikem. Ketamin také může porušit architekturu spánkového mechanismu (Jansen, 2000)



## **7.5. DLOUHODOBÉ ÚČINKY**

Dlouhodobé důsledky užívání ketaminu bez dalších drog jsou poněkud nejednoznačné. V sedmi kazuistikách byly popsány opakující se psychické problémy po období jednoho roku po podání jednotlivé dávky nebo dvou dávek ketaminu. Avšak, větší studie u 221 dospělých, u kterých byly vyšetřovány psychologické změny po anestézii ketaminem ve srovnání s dalšími anestetiky, nenašla žádnou dlouhodobou poruchu osobnosti nebo intelektuálních funkcí, dokonce i po opakovaných vystaveních droze (Adler a kol., 1999).

Studie na rekreačních uživatelích ketaminu, kteří přijímali drogu intranazálně, nitrožilně nebo intramuskulárně, zjistila, že dlouhodobé efekty zahrnují „flashbacks“, poruchy pozornosti a poruchy sociálního chování (Hirota, 2006). „Flashback“ je definovaný jako epizoda trvající několik sekund, během které uživatelé znovu zažijí určité mírné příznaky (White & Ryan 1996).

Další dlouhodobé důsledky chronického užívání byly úzkost a sociální introverze (Jansen, 1990). Uživatelé také uvedli dlouhodobé pozitivní účinky, jako chronické zlepšení nálady a hlubší pohled do sebe a jiných (Hirota, 2006). Dlouhodobí uživatelé také údajně vykazují účinky stimulantů, jako jsou ztráta hmotnosti a nechutenství (Jansen, 1993).

Ve studii s 37 uživateli ketaminu (18 chronických a 19 občasných), měli chroničtí uživatelé významné zhoršení testů sémantické a epizodické paměti po 3 dny po dávce ketaminu (Adler a kol., 1998). Pravidelné použití ketaminu může proto vést k dlouhodobým kognitivním poruchám. Tato studie je ale založená na subjektivním hodnocení. Je třeba systematického výzkumu, který by potvrdil pokusy provedené na zvířatech, které signalizují, že ketamin a fencyklidin, jako NMDA-antagonisté, mohou být silné toxiny poškozující nervovou tkáň (Wolf & Winstock, 2006). Dlouhodobé nitrožilní užívání americkým psychiatrem Lillym prokázalo několik příznaků paranoidní psychózy, subjektem udávané zhoršení pozornosti a sociální introverzi (Wolff & Winstock, 2006).

## 7. 6. LÉČBA INTOXIKACE

Protože klubové drogy jsou získávány nezákonně a často jsou pančované, musí být považované za neznáme substance.

Většina halucinogenů jsou látky stimulující CNS. V nadměrné dávce mohou mít pacienti hypertermii, zvýšený tlak, zvýšení srdeční činnosti, úzkost a nervozitu. Vysoké dávky ketaminu mohou navodit zvracení, což je nebezpečné pro omámené pacienty.

Pro předávkování klubovými drogami nebyla definována žádná standardní léčba. Základní péče zahrnuje monitoring srdeční činnosti, oxygenace, rozbor moče, kontrolu elektrolytové rovnováhy, kontrolu ledvinných funkcí. Opatření jsou velmi důležitá pro prevenci záchvatů (Teter & Guthrie, 2001).

Výplach GIT medicínálním uhlím a purgativem může být užitečný, jestliže droga byla přijatá v předchozích 60 minutách. Jinak, jestliže nebyla přijata masivní dávka, je navozené zvracení málokdy efektivní a může zvýšit psychologickou úzkost. Zvýšený tlak a zrychlení srdeční činnosti se obecně vyřeší zvládnutím úzkosti nebo nervozity. Výrazná hypertenze může být ošetřena labetalolem, fentolaminem, nitroprusidem nebo podobnými látkami. Při nervozitě se podávají benzodiazepiny jako diazepam, lorazepam, nebo midazolam (Ellenhorn a kol., 1997) nebo vysoce účinná neuroleptika (Ricaurte & McCann, 2005).

Podání benzodiazepamů v nemocnicích pro zklidnění pacientů zažívajících nepříznivé reakce spojené s ketaminem, je rozporuplné. Například, zatímco lorazepam může redukovat emocionální úzkost, ukázalo se, že má malý dopad na psychózu nebo změny ve vnímání způsobené ketaminem. Midazolam, na druhé straně, může potlačit účinek ketaminu na procesy myšlení a poruchy vnímání, ale má malý dopad na změny nálady (Jansen, 2000). Podání lamotriginu (léčivo inhibující výdej glutamátu) umocňuje euforizující vlastnosti ketaminu a významně redukuje vnímavostní, kognitivní a pozitivní a záporné symptomy spojené s jeho použitím (Wolff & Winstock, 2006). Silná neuroleptika snižují záchvatový práh, způsobují dystonie, náhlý pokles tlaku a mohou být příčinou neuroleptického syndromu a myoglobinurie. (Watson a kol., 1993).

Serotoninový antagonist chlorpromazin a cyproheptadin se zdají být

efektivní u lehkých případů serotoninového syndromu ( Martin, 1996).

Může se vyskytnout rabdomyolýza, která se vyznačuje vzácným značným zvýšením sérové kreatinkinázy (25 000 IU/l) (Williams & Unwin, 1997). Vzniká při sekundární hypertermii, dlouhodobém tanci nebo záchvatech, ale může se vyskytnout i v nepřítomnosti svalového poškození. Příznaky zahrnují průjem a svalové bolesti. Rozbor moče ukáže tmavou moč, vylučování bílkovin močí a žádný nálezk krve v moči (ačkoli močový test na hemoglobin může reagovat zkříženě s myoglobinem). Zvláštní pozornost by se měla věnovat ohrožení života hyperkalémií a přidruženou arytmií. Ošetření by mělo zahrnout energickou hydrataci a vyvolání diurézy, s pečlivým sledováním tekutin, elektrolytů a ledvinových funkcí (Ricaurte &, McCann, 2005). Lékaři by si měli být vědomi, že souběžné užívání drog je velmi běžné, a že se mohou objevit průvodní komplikace kvůli dalším drogám.

U hyponatremie mohou počáteční symptomy zahrnovat nauzeu, ospalost, zvracení, bolest hlavy, svalové křeče, slabost, kóma a sekundární edém mozku. Na počátku by měli lékaři změřit sérové koncentrace sodíku pro odhad diagnózy. Rovněž by měl být stanovený objem tekutin, spolu s močovou osmolaritou a vylučování sodíků. Při nepřítomnosti dalších komplikací léčba zahrnuje omezení tekutin a pomalou infúzi fyziologického roztoku. Podávání tekutin a elektrolytů v ketaminem indukované rabdomyolýze a hyponatremii by mělo postupovat opatrně a je nutné stanovit závažnost metabolické poruchy.

Protože projevy farmakologických efektů ketaminu trvají méně než 1 hodinu, měly by být hledány alternativní diagnózy, jestliže nervozita nebo psychóza přetrvávají delší dobu. Trvajícím psychóza může souviset s kortikální neurotoxitou a je uváděna v určitých publikacích u jedinců s historií zneužívání fencyklidinu (Ricaurte &, McCann, 2005).

## 7.7. TERAPIE ZÁVISLOSTI

Podobně jako u kokainu, většina lidí, kteří užívají velká množství ketaminu, nakonec přestane bez zvláštní pomoci. Tam, kde pokusy opětovně selhaly, může být potřeba speciální pomoci. Nejeftivnější je víceúrovňový přístup: kombinace psychologické, lékařské, sociální a duchovní metody.

Základní model je podobný tomu, užívanému při závislosti na kokainu a amfetaminu. Spíše než postupná redukce užití, je doporučována abstinence od prvního dne. Prostory by měly být dokonale zproštěny všech drog, alkoholu a všech stříkaček a jehel. Efektivní plán často vyžaduje okamžitou abstinenci všech drog včetně alkoholu. Většina drog, a alkohol zvláště, má disinhibiční účinky, které způsobují obtíže při zvládnutí pokušení. Jeden drogový problém může být tak nahrazen jiným. Při závislosti na stimulantech by se měl terapeut vyhnout konfrontacím, protože pravděpodobnost nespolupráce je velmi vysoká. Užitečnější je používat při rozhovoru fakta z vlastního života, než vlastní názory nebo děsivé výzkumné nálezy (Miller & Rollnick, 1991).

Prevence zahrnuje uvědomění si situací a spouštěčů, které mohou vést k recidivě. Aniž si to uživatel vědomě připouští, mohou se objevit místa, lidi, objekty a události spojené s užíváním ketaminu. Toto skryté spouštění touhy by mělo být podchyceno, aby se jedinci mohli kontaktu vyhnout. Je důležité se vyhnout dalším uživatelům.

Jako u kokainu, významnější problémy nastanou za 6 až 12 týdnů po vysazení drogy. Osoba má problémy těšit se z obvyklých aktivit, obyčejných věcí, zažívá nepříjemné pocity prázdnoty, což může být důležitou příčinou recidivy. Další problém nastane po šesti měsících, kdy se život může zdát jednotvárný.

Neoficiální zprávy uvádějí piracetam jako látku schopnou zvrátit nežádoucí efekty ketaminu na paměť (Jansen, 2001). Podávání piracetamu ročním myším zlepšilo duševní funkce ovlivněním hustoty NMDA-receptoru a glutamátového systému. Hořčík je nepřímý blokátor NMDA-receptoru a může teoreticky redukovat touhu po ketaminu (Orser a kol., 1997). Existují zprávy popisující vitamín C jako látku redukující nutkavou touhu, ale bezpečnost dávek přes 500 mg denně je kontroverzní. Vitamín C zvyšuje ztrátu norketaminu močí

a měl by tak urychlit detoxifikaci. Jako při závislosti na stimulantech je důležité pro osobu jasně rozlišovat noc a den. Nedostatečná a nepravidelná strava má za následek hlad, který může spustit touhu. Vysoké hladiny nikotinu, kofeinu a rychlý příjem potravy mohou mít za následek nestabilitu nálady a únavu vedoucí k recidivě (Jansen & Darracot-Cankovi, 2001).

## 8. ZÁVĚRY

- Většina účinků ketaminu je způsobena zejména antagonismem na NMDA- receptorech.
- Ketamin lze podávat perorálně, intranazálně, nitrožilně, nitrosvalově, subkutánně intratekálně, transdermálně a rektálně.
- Ketamin není inhibitor kardiovaskulárních funkcí, zvyšuje tlak krve, srdeční frekvenci a minutový objem. Neinhibuje respiraci, zachovává reflexy dýchacích cest a svalový tonus.
- Zkouší se jeho užití v psychoterapii, terapii alkoholismu a návyku na heroin, nově také v terapii deprese a astmatu a také u pacientů s intrakraniálním krvácením, kde byl dříve kontraindikován. Slouží jako model pro studium schizofrenie.
- Ketamin je disociativní anestetikum s analgetickými vlastnostmi. Kombinuje se s jinými celkovými a lokálními anestetiky pro dosažení lepší úlevy od bolesti při nižších dávkách a nižších nežádoucích účincích. Studie se zatím rozcházejí v názorech na prospěšnost ketaminu přidaného k opiátům pro dosažení vyšší analgésie a redukci spotřeby opiátů.
- Problémem je nárůst zneužívání ketaminu zejména v souvislosti s rozvojem taneční kultury. Rekreačně je užíván nejčastěji jako prášek pro nasální použití a v kapsli či ampuli pro užití orální. Často je kombinován s metamfetaminem, kokainem, heroinem nebo alkoholem.
- Ketamin vykazuje širokou škálu psychedelických účinků. Přeludy, euforie, depersonalizace, zmatenost, rozrušení, poruchy spánku, zkušenosti blízké smrti a narození. Akutní podání může vyvolat syndrom podobný schizofrenii. Je užíván jednak pro své psychedelické vlastnosti, jednak jako taneční droga. Je také zneužíván jako droga pro usnadnění sexuálního útoku a únosu.
- Tolerance může být vysoká a s rostoucí závislostí je zaznamenáván přechod od nasálního přes intramuskulární k intravenóznímu použití.
- Nejčastější nežádoucí účinky ketaminu zahrnují tachykardii, úzkost, agitaci, rhabdomyolýzu. Po jeho užití může rovněž dojít k předávkování a

smrti. To může být způsobeno jak vlastnostmi ketaminu (krátký a rychlý účinek, opakované podání dalších dávek pro dosažení stejného efektu), tak z polysubstančního užití s dalšími drogami.

- Dlouhodobé efekty zahrnují flashback, ztrátu hmotnosti, sociální introverzi, zhoršení epizodické a sémantické paměti.
- V posledních letech stoupá frekvence zneužívání ketaminu v populaci vyspělých evropských států a v USA.

## 9. SOUHRN

Cílem diplomové práce bylo vypracovat přehled farmakologických a toxikologických vlastností ketaminu. Zvláštní pozornost byla věnována údajům o vývoji a současném stavu zneužívání této látky v populaci západních zemí. Ketamin je disociativní anestetikum s významným analgetickým účinkem se širokým okruhem klinických aplikací a velkou mírou bezpečnosti při nadměrných dávkách. Nověji se zkouší jeho použití v terapii astmatu, migrény a deprese. Řadou studií bylo prokázáno, že ketamin ovlivňuje monoaminoergní a glutaminergní neurotransmisi. Nejdůležitějším mechanismem, kterým působí na nervový systém, je nekompetitivní inhibice NMDA receptorů. Působí ovšem i na opiátové, adrenergní, serotoninové a další receptory a ovlivňuje jimi zprostředkované procesy. Účinky ketaminu jsou velmi závislé na jeho enantiomerní formě.

Akutně podaný ketamin navozuje významné poruchy sémantické a epizodické paměti, dlouhodobé užívání může být spojeno s delšími deficity epizodické paměti. Objevují se přeludy, zmatenost, nervozita, euforie, flashback, sociální introverze a další symptomy. Dále může ketamin ovlivnit určité funkce kardiovaskulárního, gastrointestinálního či muskuloskeletárního systému a funkci oka.

Značné smyslové a kognitivní psychedelické efekty ketaminu vedly k nedávnému vzestupu jeho použití rekreační drogovou scénou ve vyspělých západních zemích. Tento vzestup se dle některých studií jeví jako velmi výrazný a lze jej očekávat i u nás. Často se kombinuje s drogami jako je metamfetamin, kokain, alkohol a heroin. Hlavním zdrojem pro rekreační užití je ketamin nelegálně zcizený z klinických zdrojů. Z důvodu nárůstu užívání ketaminu a skutečnosti, že zdrojem pro jeho rekreační užívání je nejčastěji zdravotnické prostředí, mělo by být zvažováno jeho legislativní zařazení mezi omamné a psychotropní látky i v České republice.



## 10. SUMMARY

The aim of the thesis is to provide an overview of pharmacological and toxicological characteristics of ketamine. Special attention was given to the data related to the developments and current situation with the abuse of the substance in Western population.

Ketamine is a dissociative anesthetic with significant analgesic effects and a broad spectrum of clinical applications, as well as considerable safety in overdose. New applications are being investigated for the treatment of asthma, migraine, and depressions. A number of studies have shown that ketamine affects monoaminergic and glutaminergic neurotransmission. Non-competitive inhibition of NMDA receptors is the most important mechanism of action in the nervous system. However, it also influences opioid, adrenergic, hydroxytryptamine and other receptors and has an impact on the processes mediated by them. To a large extent, the effects of ketamine depend on its enantiomeric form.

Rapidly administered ketamine leads to significant deficits in semantic and episodic memory; long-term administration may be related to prolonged episodic memory deficits. Hallucinations, confusion, nervousness, euphoria, flashback, social introversion, and other symptoms have been recorded. In addition, ketamine may affect certain functions of the cardiovascular, gastrointestinal or musculoskeletal systems and ocular functions.

Recently, pronounced sensual and cognitive psychedelic effects of ketamine have led to its increased use as a recreational drug in Western industrialized countries. According to some studies, this increase is regarded as significant and can also be expected in our country. Often, ketamine is combined with other drugs such as methamphetamine, cocaine, alcohol and heroin. The main source of its recreational use is ketamine obtained illegally from clinical supplies. Given the increased ketamine abuse and due to the fact that health-care facilities serve as the most common source of its recreational use it is advisable to consider its legislative classification among narcotic and psychotropic substances also in the Czech Republic.

## 11. POUŽITÁ LITERATURA

Adler CM, Goldbert TE, Malhotra AU a kol.; Effects of ketamine on thought disorder, working memory and semantic memory in healthy volunteers. *Biol Psychiatry*, 1998; 43: 811-816

Adler CM, Malhotra AK, Elma I, Goldberg T, Egan M, Pickar D, Breier A; Comparison of ketamine-induced thought disorder in healthy volunteers and thought disorder in schizophrenia. *Am J Psych*, 1999; 156 (10): 1664-1649

American Psychiatric Association; Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4<sup>th</sup> ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994 - převzato od Wolff K, Winstock AR, 2006

Annetta MG, Iemma D, Garisto C, Tafani Ch; Ketamine: New indication for an old drug, *Curr Drug Targets*, 2005; 6, 789-794

Anonymous 1997; Ketamine: The hot new drug of abuse. *Forensic drug Abuse Advisor* 9 (6): 10-20 – převzato od Jansen, 2000

Azevedo VM, Lauretti GR, Pereira NL, Reis MP; Transdermal ketamine as an adjuvant for postoperative analgesia after gynecological abdominal surgery using lidocaine epidural blockade. *Anesth Analg*, 2000; 91:1479-1482 - převzato od Himmelseher a Durieux, 2002

Byrd LD, Standish LJ, Howell LL; Behavioral effects of phencyclidine and ketamine alone and in combination with other drugs. *EurJ Pharmacol*, 1987 15; 144 (3): 331-341

Cosmopolitan 1997. Sedate rape, *Cosmopolitan 25th Anniversary Issue*. March: 109 – převzato od Jansen, 2000

Crysell A; Lost in the K-hole. *Muzik* september, 1998: 45-48 – převzato od Jansen, 2000

Dillon P, Copeland J, Jansen K; Patterns of use and harms associated with non-medical ketamine use. *Drug Alcohol Depend*, 2003; 69: 23-28

Drug Enforcement Agency. Ketamine abuse increasing (1997) [online]. Available from URL: <http://www.usdoj.gov/dea/program/diversion/div/pub/substance/ketamine.htm> [Accessed 2005 Dec 12]

Ellenhorn MJ, Barceloux DG, Ellenhorn MJ; Ellenhorn's Medical toxicology: diagnosis and treatment of human poisoning. 2d ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997.

Erowid ketamine vault: dose, chemistry and basics [online]. Available from URL: <http://www.erowid.org/chemical/ketamine/ketamine-dose.shtml> [Accessed 2005 Dec 12] - převzato od Wolff a Winstock, 2006

Fox M; "Date rape" drugs widely abused, Congress told. Washington, D.C.: Reuters; 1999 Mar 11

Gable RS. Acute toxic effects of club drugs. J Psychoact. Drugs 2004; 36: 303-13

Green SM, Sherwin TS; Incidence and severity of recovery agitation after ketamine sedation in young adults. Amer J Emerg Med, 2005; 23: 142-144

Grof S; The Adventure of Self-Discovery – Dimensions of Consciousness and New Perspectives in Psychotherapy and Inner Exploration. New York. State University of New York (SUNY) Press, 1988 – převzato od Jansen, 2000

Hanouz J-L, Persehaye E, Zhu L a kol.; The inotropic and lusitropic effects of ketamine in isolated human atrial myocardium: The effect of adrenoceptor blockade. Anesth Analg, 2004; 99:1689-1695

Hetem LA, Danion JM, Diemunsch P a kol.; Effect of a subanesthetic dose of ketamine on memory and conscious awareness in healthy volunteers. Psychopharmacology, 2001; 22: 59-72

Himmelseher S, Durieux ME; Ketamine for perioperative pain management. Anesthesiology, 2005;102 (1):211-220

Hirota K, Kubota T, Ishihara H, Matsuki A; The effects of nitrous oxide and ketamine on the bispectral index and 95% spectral edge frequency during

propofol-fentanyl anaesthesia. *European Journal of Anaesthesiology*, 1999; 16: 779–783- převzato od Hirota, 2006

Hirota K; Special cases: Ketamine, nitrous oxide and xenon. *Best Prakt Res Clin Anesthesiol*, 2006;20 (I): 69-79

<http://www.sukl.cz/cs02leciva/cs02lek.php?detail=0064824>

Hurt PH, Ritchie EC; A case of ketamine dependence. *Am J Psychiatry*, 1994; 151: 779 Letter.

Ishimaru M, Fukamauchi F, Olney JW; Halothane prevents MK801 neurotoxicity in the rat cingulate cortex. *Neurosci Lett*, 1995; 193: 1-4 - převzato od Olney, Farber a kol., 2000

Jansen KLR, Darracot-Cankovic R; The Nonmedical Use of Ketamine, Part Two: A Review of Problem Use and Dependence. *J Psychoactive Drugs*, 2001; 33 (2): 151-158

Jansen KLR; A Review of the Nonmedical Use of Ketamin: Use, Users and Consequences. *J Psychoactive Drugs*, 2000; 32 (4): 419-433

Jansen KLR; Ketamine: can chronic use impair memory? *Int J Addict*, 1990; 25 (2): 133-139

Jansen KLR; Non medical use of ketamine. *BMJ*, 1993; 306 (6878): 601-602

Jansen KLR; Ketamine, dreams and realities. Florida: Multi disciplinary' Association for Psychedelic Studies, 2000

Jevtovic-Todorovic V, Kirby CO, Olney JW. Isoflurane and propofol block neurotoxicity caused by MK801 in the rat posterior cingulate/retrosplenial cortex. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1997; 17: 168-174 - převzato od Olney, Farber a kol., 2000

Johnstone RE; A ketamine trip [letter]. *Anesthesiology*, 1973; 39: 460-461 - převzato od Wolff a Winstock, 2006

Jones EG a kol.; Nucleus- and cell-specific expression of NMDA and non-NMDA receptor subunits in monkey thalamus. *J. Comp. Neurol.*, 1998; 397: 371–393 - převzato od Sharp a kol., 2001

Khorramzadeh E, Lofty AO; The use of ketamine in psychiatry. *Psychosomatics*, 1973; 14: 344-346 - převzato od Wolff a Winstock, 2006

Krupitsky EM, Grinenko AY; Ketamine psychedelic therapy (KPT): a review of the results of ten years of research. *J Psychoactive Drugs*, 1997; 29 (2): 165-183

Krystal JH, Kaiper LP, Seibyl JP a kol.; Subanaesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans: psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry*, 1994; 51 (3): 199-214

Kuczkowski KM, Reisner LS; Anesthetic. *J. Clin.Anesth.*, 2003;15 (6), 478-488 – převzato od Annetta a kol., 2005

Langsjo JW, Kaisti KK, Aalto S, Hinkka S, Aantaa R, Oikonen V, Sipila H, Kurki T, Silvanto M, Scheinin H; Effects of subanesthetic doses of ketamine on regional cerebral blood flow, oxygen consumption and blood volume in humans. *Anesthesiology*, 2003; 99: 614-623

Lau TT, Zed PJ; Does ketamine have a role in managing severe exacerbation of asthma in adults?, *Pharmacotherapy*, 2001 Sep; 21(9): 1100-1106

Lewis DA; GABAergic local circuit neurons and prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia. *Brain Res. Rev.*, 2000; 31: 270–276 - převzato od Sharp a kol., 2001

Lu Y, France CP, Woods JH; Tolerance to the cataleptic effect of the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonists in pigeons: Cross-tolerance between PCP-like compounds and competitive NMDA antagonists. *J Pharmacol Exper Therap*, 1992; 263 (2): 499-504

Maleki J; *Pain Med.*, 2002; 3 (4):294-297

Malinovsky JM, Servin F, Cozian A, Lepage JY, Pinaud M; Ketamine and norketamine plasma concentrations after i.v., nasal, rectal administration in children. *Br. J Anaesthesiol*, 1996; 77 (2) : 203-207

Martin TG; Serotonin syndrome. *Ann Emerg Med*, 1996; 28; 2156: 520-526.

Mathew SJ, Keegan K, Smith L; Glutamate modulators as novel interventions for mood disorders. *Rev Brain Psiquiatr*, 2005; 27 (3): 243-248

Matthews KS, Toner CC, McLaughlin DP a kol.; Comparison of ketamine stereoisomers on tissue metabolic activity in an in vitro model of global cerebral ischemia. *Neurochem Int*, 2001; 38: 367-372

McGlone RG, Howes MC, Joshi M; Ketamine for paediatric sedation/analgesia in the emergency department. *Emerg Med J* 2004; 21:275-280

Micallef J, Guillermain Y, Tardieu S, Hasbroucq T, Possamad C, Jouve E, Blin O; Effects of Subanesthetic Doses of Ketamine on Sensorimotor Information Processing in Healthy Subjects; *Clin Neuropharmacol*, 2002; 25 (2): 101–106

Miller WR, Rollnick S; *Motivational Interviewing: Preparing people to change addictive behavioral*. New York: Guildford Press 1991

Olney JW, FarberNB, WozniakDF, Jevtovic-Todorovic V, Chrysanthy; Environmental Agents That Have the Potential to Trigger Massive Apoptotic Neurodegeneration in the Developing Brain. *Envir Health Persp, Suppl*, 2000, 108 (S3)

Olney JW, Labruyere J, Price MT; Pathological changes induced in cerebrocortical neurons by phencyclidine and related drugs. *Science*, 1989; 244: 1360-1362

Paix BR, Capps R, Neumeister G a kol.; Anaesthesia in a disaster zone: a report on the experience of an Australian medical team in Banda Aceh following 'Boxing Day Tsunami'. *Anaesth Intensive Care*, 2005; 33: 629-634

Pharo Gh, Zou I. Pharmacological Management of Cancer Pain, *JAOA*, 2005; 105 (11):S21-S28

Pietraszek M; Significance of dysfunctional glutamatergic transmission for the development of psychotic symptoms. Polish J Pharmacol, 2003; 55: 133-154

Plourde G, Baribeau J, Bonhomme V; Ketamine increases the amplitude of the 40-Hz auditory steady-state response in humans. Br. J Anaest, 1997; 78: 524–529

Price DD, Mao J, Mayer DJ, Caruso FS; NMDA-Receptor Antagonists and Opioid Receptor Interaction as Related to Analgesia and Tolerance . J Pain Symp Managem, 2000; 19 (1): S7-S11

RELEASE; RELEASE drugs and dance survey: an insight into the culture. London: RELEASE, 1997 (Contact: RELEASE, 388 Old Street, London EC1V 9LT, UK) - převzato od Wolff a Winstock, 2006

Reuter 1996. Party craze for cat's drug. Guardian July 2:11 – převzato od Jansen, 2000

Ricaurte GA, McCann UD. Recognition and management of complications of new recreational drug use. Lancet 2005; 365: 2137–45

Rodrigo GJ, Rodrigo C, Hall JB. Chest 2004; 125 (3): 1081-1102 – převzato od Annetta a kol., 2005

Sehdev RS, Symmons AD, Kindl K, Ketamine for rapid sequence induction in patients with head injury in the emergency department. Emerg Med Australia; 2006; 18, 37-44

Sharp FR a kol.; Haloperidol prevents induction of the hsp70 heat shock gene in neurons injured by phencyclidine (PCP), MK801, and ketamine. J. Neurosci. Res., 1992; 33: 605–616 - převzato od Sharp a kol., 2001

Sharp FR, Tomitaka M, Bernaudin M, Tomitaka S; Psychosis: pathological activation of limbic thalamocortical circuits by psychomimetics and schizophrenia? Trends Neurosci, 2001; 24 (6): 330-334

Sivolap IP, Savchenkov VA; Experience in using ketamine preparations in the psychotherapy of alcoholism. Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova, 1994; 94 (4): 76-79

Smith KM; Drugs used in acquaintance rape. J Am Pharm Assoc., 1999; 39: 519-25.

Sneyd JR, Recent advances in intravenous anaesthesia. Br. J Anaesth, 2004; 93 (5): 725-736

Sprung J, Schuetz S, Stewart RW a kol.; Effects of ketamine on the contractility of failing and nonfailing human heart muscles in vitro. Anesthesiology, 1998; 88:1202-1210

Susskind DL, Park J, Piccirillo JFa kol.; Conscious sedation: a new approach for peritonsillar abscess drainage in the pediatric population. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1999; 125: 1197-1200

Svensson TH; Dysfunctional brain dopamine systems induced by psychotomimetic NMDA-receptor antagonists and the effects of antipsychotic drugs. Brain Res. Rev., 2000; 31: 320–329 - převzato od Sharp a kol., 2001

Takehita H, Okuda Y, Sari A; The effects of ketamine on cerebral circulation and metabolism in man. Anesthesiology, 1972; 36: 69–75

Tellier PP; Club drugs: is it all ecstasy? Pediatric Ann, 2002; 31: 550-556

Teter CJ, Guthrie SK; A comprehensive review of MDMA and GHB: two common club drugs. Pharmacotherapy, 2001; 21: 1486-1513

US Department of Health and Human Services and SAMSHA National Clearing House for Information. Ketamine: a factsheet [online]. Available from URL: <http://www.health.org/nongovpubs/ketamine> [Accessed 2005 Dec 9] - převzato od Wolff a Winstock, 2006

Watson JD, Ferguson C, Hinds CJ, Skinner R, Coakley JH; Exertional heat stroke induced by amphetamine analogues. Does dantrolene have a place? Anaesthesia, 1993; 48: 1057-1060



White JM, Ryan CF; Pharmacological properties of ketamine. *Drug Alcohol Rev*, 1996; 15 (2): 145-55

Williams A, Unwin R; Prolonged elevation of serum kreatine kinase (CK) without renal failure after ingestion of ecstasy. *Nephrol Dial Transplant*, 1997; 12: 361–362

Winstock AR, Griffiths P, Stewart D; Drugs and the dance music scene: a survey of current drug use patterns among a sample of dance music enthusiasts in the UK. *Drug Alcohol Depend*, 2001; 64(1): 9-17

Winstock AR, Wolff K, Ramsey J; Pill testing: harm minimisation gone too far? *Addiction*, 2001; 96: 1130-1148

Wise RA; Addictive drugs and brain stimulation reward. *Annu. Rev. Neurosci.*, 1996; 19: 319–340 - převzato od Sharp a kol., 2001

Wolff K a Winstock AR; Ketamine from medicine to misuse, *CNS Drugs*, 2006; 20 (3): 199-218

Yanagihara Y, Kariya S, Ohtani M, a kol.; Involvement of CYP2B6 in N-demethylation of ketamine in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos*, 2001; 6: 887-890

Yanagihara Y, Ohtani M, Kariya S, a kol.; Plasma concentration profiles of ketamine and norketamine after administration of various ketamine preparations to healthy Japanese volunteers. *Biopharm Drug Dispos*, 2003; 24: 37-43