

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**

**Lékařská fakulta v Hradci Králové**

**Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny**

**Celková anestézie a analgosedace kombinací  
nových alfa<sub>2</sub> agonistů a ketaminu  
se zaměřením na mimořádné situace**

MUDr. Schreiberová Jitka

DIZERTAČNÍ PRÁCE

Hradec Králové 2009

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**  
**Lékařská fakulta v Hradci Králové**  
**Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny**

**Celková anestézie a analgosedace kombinací  
nových alfa<sub>2</sub> agonistů a ketaminu  
se zaměřením na mimořádné situace**

MUDr. Schreiberová Jitka

DIZERTAČNÍ PRÁCE

Školitel: prof. MUDr. Černý Vladimír, Ph.D., FCCM  
Školitel specialista: doc. MUDr. Hess Ladislav, DrSc.

Hradec Králové 2009

## Poděkování

Dovoluji si poděkovat svému školiteli, přednostovi Kliniky anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny prof. MUDr. Vladimírovi Černému, Ph.D., FCCM, za péči, kterou věnoval mému odbornému vzdělávání a vedení v postgraduálním studiu. Nemenší dík patří doc. MUDr. Ladislavu Hessovi, DrSc., školiteli specialistovi, za zasvěcení do problematiky veterinární anestézie a odborné vedení při experimentální části studie.

Dále děkuji všem spolupracovníkům ve Fakultní nemocnici Hradec Králové, zejména kolektivu angiografického pracoviště, za pomoc při získávání dat v klinické části práce. Děkuji též kolektivu Centra experimentální medicíny IKEM Praha a kolektivu BioTestu Konárovice, s.r.o. za maximální vstřícnost a pomoc při experimentu na primátech.

Děkuji Ing. Lánské za pomoc při statistickém zpracování a Ing. Ježkovi, Ph.D. za pomoc při počítačovém zpracování disertační práce.

Díky patří i členům mé rodiny za podporu a trpělivost v průběhu celého postgraduálního studia.

Děkuji za finanční podporu grantové agentuře, studie byla podpořena grantem IGA MZ ČR NR 8508-3.

## Obsah:

|                                                                                                  |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>ABECEDNÍ SEZNAM ZKRATEK .....</b>                                                             | <b>1</b>  |
| <b>1. ÚVOD.....</b>                                                                              | <b>2</b>  |
| 1.1. MIMOŘÁDNÉ SITUACE S BEZPROSTŘEDNÍM OHROŽENÍM ZDRAVÍ A ŽIVOTA V SOUČASNÉM SVĚTĚ ..           | 2         |
| 1.2. PODSTATA AGRESIVNÍHO CHOVÁNÍ.....                                                           | 4         |
| <b>2. PŘEDPOKLADY A CÍLE DIZERTAČNÍ PRÁCE .....</b>                                              | <b>11</b> |
| <b>3. TEORETICKÁ VÝCHODISKA .....</b>                                                            | <b>14</b> |
| 3.1. FARMAKOLOGICKÝ PROFIL LÁTEK TESTOVANÝCH VE STUDII.....                                      | 14        |
| 3.1.1. <i>Benzodiazepiny</i> .....                                                               | 14        |
| 3.1.1.1. Mechanismus účinku .....                                                                | 14        |
| 3.1.1.2. Midazolam .....                                                                         | 17        |
| 3.1.2. <i>Alfa<sub>2</sub> agonisté</i> .....                                                    | 19        |
| 3.1.2.1. Mechanismus účinku .....                                                                | 19        |
| 3.1.2.2. Dexmedetomidin .....                                                                    | 22        |
| 3.1.2.3. Naftylmedetomidin .....                                                                 | 28        |
| 3.1.2.4. Atipamezol.....                                                                         | 28        |
| 3.1.3. <i>Disociativní anestetika</i> .....                                                      | 29        |
| 3.1.4. <i>Hyaluronidáza</i> .....                                                                | 34        |
| 3.2. POUŽITÍ PRIMÁTŮ JAKO POKUSNÝCH ZVÍŘAT .....                                                 | 34        |
| <b>4. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST - IMOBILIZACE PRIMÁTŮ .....</b>                                        | <b>38</b> |
| 4.1. ÚVOD .....                                                                                  | 38        |
| 4.2. MATERIÁL A METODIKA .....                                                                   | 39        |
| 4.3. VÝSLEDKY .....                                                                              | 44        |
| 4.4. DISKUZE.....                                                                                | 57        |
| <b>5. KLINICKÁ ČÁST - SEDACE PACIENTŮ PODSTUPUJÍCÍCH ENDOVASKULÁRNÍ<br/>NEUROINTERVENCE.....</b> | <b>63</b> |
| 5.1. ÚVOD .....                                                                                  | 63        |
| 5.2. MATERIÁL A METODIKA .....                                                                   | 66        |
| 5.3. VÝSLEDKY .....                                                                              | 68        |
| 5.4. DISKUZE.....                                                                                | 72        |
| <b>6. SOUHRN VÝSLEDKŮ - SPLNĚNÍ CÍLŮ DIZERTAČNÍ PRÁCE.....</b>                                   | <b>74</b> |
| 6.1. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST.....                                                                    | 74        |
| 6.2. KLINICKÁ ČÁST.....                                                                          | 76        |

|                    |    |
|--------------------|----|
| 7. ZÁVĚR .....     | 78 |
| 8. LITERATURA..... | 80 |

## Abecední seznam zkratk

|                    |                                                           |
|--------------------|-----------------------------------------------------------|
| ANOVA              | analýza variance                                          |
| ASA                | Americká anesteziologická společnost                      |
| $C_{\max}$         | nejvyšší plazmatická koncentrace                          |
| CO <sub>2</sub>    | oxid uhličitý                                             |
| COMT               | katechol-O-metyltransferáza                               |
| CNS                | centrální nervový systém                                  |
| DNA                | deoxyribonukleová kyselina                                |
| EEG                | elektroencefalografický záznam                            |
| EKG                | elektrokardiografický záznam                              |
| GABA               | kyselina $\gamma$ -aminomáselná                           |
| GCS                | Glasgowská škála bezvědomí (Glasgow Coma Scale)           |
| IKEM               | Institut klinické a experimentální medicíny               |
| i.m.               | nitrosvalové podání                                       |
| i.v.               | nitrožilní podání                                         |
| MAO                | monoaminoxidáza                                           |
| mAVM               | mozková arteriovenózní malformace                         |
| MZ ČR              | Ministerstvo zdravotnictví České republiky                |
| NMDA               | N-methyl-D-aspartát                                       |
| pH                 | záporný dekadický logaritmus koncentrace vodíkových iontů |
| $p_a\text{CO}_2$   | parciální tlak oxidu uhličitého v arteriální krvi         |
| RTG                | rentgenologický                                           |
| sat O <sub>2</sub> | saturace hemoglobinu kyslíkem                             |
| SF                 | srdeční frekvence                                         |
| SK                 | stenózy karotických tepen                                 |
| TK                 | krevní tlak                                               |

# 1. Úvod

Vhodné metody celkové anestézie a analgosedace pro mimořádné situace by měly navodit požadovaný stupeň útlumu vědomí a analgézii, minimálně ovlivnit základní životní funkce a umožnit provedení operačních a diagnostických operačních výkonů i bez zajištění dýchacích cest a nutnosti umělé plicní ventilace. Výhodná je jednoduchá cesta podání, rychlý nástup účinku a možnost téměř okamžitého zotavení po použití antagonistů. Ketamin splňuje řadu zmiňovaných požadavků a je pro tyto účely hojně využíván, často v kombinaci s benzodiazepiny, především k potlačení jeho nežádoucích psychomimetických účinků. Ve veterinární anestézii je ketamin často kombinován s alfa<sub>2</sub> agonisty, tj. látkami, které mají z pohledu anestézie pro mimořádné situace též vhodný farmakologický profil. Kombinace nových zástupců alfa<sub>2</sub> agonistů s ketaminem se tedy teoreticky jeví jako potenciálně vhodná metoda anestézie a analgosedace pro mimořádné situace.

## 1.1. Mimořádné situace s bezprostředním ohrožením zdraví a života v současném světě

Mimořádné situace kladou specifické požadavky na volbu vhodného způsobu analgézii a anestézie, zejména v časovém období bezprostředně po vzniku takové situace a pro první fázi ošetřování raněných. V moderním světě se setkáváme se stále vzrůstajícím počtem případů náhlého a bezprostředního ohrožení života a zdraví spolu s nárůstem agresivity a snižující se šancí na přežití bez okamžité kvalifikované péče. Rozšiřuje se spektrum možných druhů hromadného postižení. Patří sem především úrazy, intoxikace, závažné infekce a epidemie, průmyslové otravy, psychická postižení a nejnověji také terorismus. Trvale se zvyšují požadavky na dovednosti laické veřejnosti v poskytování první pomoci a na odbornou způsobilost každého zdravotnického pracovníka zvládat stavy náhlého a bezprostředního ohrožení života a zdraví. Je nutná profesionální příprava všech členů záchranných týmů - složek integrovaného záchranného systému - k provádění záchranných prací při ohrožení života a zdraví. V posledních desetiletích významně přibývá nejrůznějších katastrof, zvětšuje se jejich rozsah a roste počet obětí [43]. Zatímco v desetiletí 1961 - 1970 bylo zaznamenáno 717 katastrof, při nichž bylo postiženo 233,7 milionu osob a usmrceno 2,1 milionu osob, v dekadě 1991 - 2000 to již bylo 2985 katastrof s více než 2 miliardami postižených a téměř milionem mrtvých. Přírodním katastrofám se navíc přidává i stále více katastrof průmyslových. Zatímco v desetiletí 1961 - 1970 jich

bylo 94 a bylo při nich postiženo 100 tisíc a usmrceno 5577 osob, v poslední dekádě století to bylo již 2 167 katastrof se 700 tisíci postiženými a 87 648 mrtvými. V celém období 1951 - 2000 bylo zaznamenáno 3524 technologických katastrof, při nichž bylo postiženo 5,3 milionu a usmrceno 257 836 osob. K těmto přírodním a průmyslových katastrofám přibývají v současné době i katastrofy v důsledku individuálního či masového terorizmu. Katastrofy naplánované člověkem představují zcela novou kategorii. Jsou to události chladnokrevně promyšlené, naplánované a provedené s cílem napáchat co největší škody na majetku i lidských životech, nesoucí všechny znaky vědeckého plánování a cynické satisfakce z výsledku destruktivního účinku. Nová éra terorizmu začíná 11. září 2001, kdy teroristy unesené letouny Boeing 767 narážejí do věží Světového obchodního střediska v New Yorku. Celkem zahynulo 3300 lidí, z toho 343 hasičů. Dne 12. října 2002 vybuchly v prázdninovém ráji na ostrově Bali v Indonésii v letovisku Kuta 2 výbušniny. Při explozích zahynulo 202 lidí - 88 Australanů, více než 2 desítky Britů a lidé z dalších zemí. Byl to největší teroristický útok po 11. září 2001. V přeplněných madridských vlacích ráno 11. března 2004 zahynulo 191 lidí, dalších 1920 utrpělo zranění. Během 15 minut zde vybuchlo 10 náloží. Dne 1. září 2004 obsadili čečenští teroristé školu v severoosetském Beslanu a jako rukojmí si vzali několik set dětí. K vyvrcholení tragédie došlo 3. září 2004 při zásahu speciálních ruských jednotek. Během akce zahynulo přes 330 lidí, z toho většina dětí. Dne 7. července 2005 otrásly Londýnem 4 silné výbuchy. Tři z nich zasáhly během 50 vteřin 3 linky metra, ke čtvrtému došlo o necelou hodinu později v autobuse. Exploze, ke kterým došlo, si vyžádaly celkem 56 obětí. V celém světě se v současné době setkáváme se vzrůstem agresivity a násilí. Stoupá výskyt teroristických činů. Boj proti mezinárodnímu terorismu a proti zvyšování kriminality se proto stává celosvětovým problémem [28]. Zdravotnický nejvýznamnější kategorie násilí jsou: zneužívání, týrání a zanedbávání dětí, násilnost mladistvých, násilí vůči partnerům v manželských i jiných svazcích, sexuální násilí, násilí vůči starým lidem, sebepoškozování (násilí vůči sobě samému), kolektivní násilí (vátky, rasové a etnické násilí, genocida) [20]. V současném světě jde o skutečnou epidemii násilí a není proto divu, že zde hledáme paralelu s epidemiemi infekčních nemocí [102].

V posledních letech se stále více veřejně diskutuje o problémech agresivity pacientů. Jen v letech 2001 - 2002 bylo ohlášeno ve Velké Británii přes 95 tisíc násilných činů vůči britským zdravotníkům. Toto číslo je v praxi pravděpodobně ještě vyšší [63]. Více než 40 % zdravotních sester se během posledních tří let setkala s násilím ze strany pacientů nebo jejich příbuzných. V důsledku fyzického napadení dochází v České



republiky ročně zhruba k 10 případům závažného poškození zdraví lékařů a sester. Za nejrizikovější z hlediska výskytu agrese jsou považovány lékařská pohotovost, záchranné služby, chirurgická pracoviště, protialkoholní záchytné stanice a detoxikační jednotky, věznice a psychiatrické léčebny. Další profese, které jsou výrazně vystaveny fyzickému násilí jsou ozbrojené složky, např. policie, justiční nebo vězeňská stráž. Jejich pracovníci však obvykle bývají školeni v taktice sebeobrany. Toto školení však chybí u zdravotnických pracovníků. Mezi důležité faktory, které determinují agresivní chování pacienta patří především rodinné prostředí (v rodině je tendence řešit konflikty agresí), momentální psychický stav útočníka (pod vlivem alkoholu nebo drog), aktuální chyby zdravotnického pracovníka (zvýšení intenzity hlasu), interakce mezi útočníkem a pracovníkem v minulosti a charakteristika zdravotnického pracovníka (arogantní ironizující chování). Agresivní chování se častěji objevuje u emočně nestabilních impulzivních osobností, pod vlivem frustrace a stresu, návykových látek a onemocnění, zejména organickém poškození mozku [43].

## **1.2. Podstata agresivního chování**

V současné době je problematice agrese a násilí věnována celá řada studií, které nahlíží na problém z neurobiologického hlediska [20, 26, 49, 51, 55]. Převládá názor, že se při vzniku agresivního chování uplatňují jak četné faktory endogenní tak exogenní. V běžné řeči je agrese většinou spojována s útokem nebo bojem. V biologii má ovšem agrese a agresivní chování velmi komplexní a nejednotný význam. Agrese se projevuje nejen přímým fyzickým násilím, ale také pouhou hrozbou. V nejužším slova smyslu rozumíme agresí destruktivní chování doprovázené afektem hněvu, vzteku či nepřátelství směřujícího k fyzickému zranění (tzv. brachiální napadání). Ale i slovní napadání, urážka, výsměch, pomluva může být prostředkem agrese. Cílevědomé sebeprosazování v prostředí psychosociálních vztahů ovlivňuje volbu nástrojů agrese - člověk může útočit myšlenkovou argumentací. Vedle tělesných škod může být cílem agresivního chování také psychické ovlivnění. Agresivním chováním může dojít k dlouhodobým změnám chování konkurentů.

První počátky antiagresivní etiky jsou staré asi dva tisíce pět set let - Budha, řečtí filozofové. Primární záliba v agresi u moderního člověka trvá a pozorujeme vlny jejího stoupání a klesání. Kulturní historie lidské agrese, tj. římské hry, mučení, turnaje, iniciační obřady, by vyplnily několik knižních svazků. U každého člověka může za určitých

okolností, např. za dlouhotrvajících frustrací, dojít k agresi. I ten nejroztomilejší pacient se může náhle stát velmi agresivním. Moderní život přináší nové zdroje podporující agresivní chování. Jsou to především film, televize a počítačové hry propagující násilí, dále pak příliš hlučná hudba, zvláště některé její druhy zejména v kombinaci s drogami.

Generace biologů a psychologů vytvořily různé definice agrese. Znamý rakouský etolog Konrad Lorenz formuloval pudovou teorii agresivity [71]. Podle této teorie je agresivní chování pravým instinktem s endogenní komponentou. Nevybitá agrese městná a vede k rostoucí připravenosti a apetenčnímu chování vyladěnému k agresi. Při vysoké pohotovosti může dojít k čisté endogenně podmíněné, vnějšími okolnostmi neovlivněné agresi. Proběhlé agresivní jednání pak redukuje pohotovost k dalšímu agresivnímu jednání (katarzní hypotéza). V současné době jsou již některé myšlenky Lorenze překonány. Frustrační teorie agrese považuje za důležitý podnět k vyvolání agrese frustraci. Frustrací rozumíme zabránění jakékoliv cílené aktivity individua. Pohotovost k agresi pak záleží na síle rušené aktivity a její významnosti, na síle vzrušení a na počtu frustrací. Někteří psychologové zdůrazňují významný účinek časně dětské frustrace - porodní trauma, odstavení od prsu nebo nadměrná výchova k čistotě. Pedagogové zdůrazňují důležitost tzv. antifrustrační výchovy, při které se snaží ušetřit dítě každé frustrace. Časté záchvaty agresivního jednání mohou vést až k agresi vůči sobě. Další klasická teorie vychází z poznatku, že agresivní chování je závislé na učení. Agresivní chování pak vede k uspokojování potřeb a k dosažení cíle. Tím se pomalu upevňuje očekávání, že také v budoucnosti bude mít agresivní chování úspěch. Agresivní chování je posilováno odměnou a chválou. Důležitou roli hraje také napodobování způsobů agresivního chování z mediálních prostředků [55].

Agresivní chování je určováno složitou souhrou dědičnosti a zevních podnětů. Dle Volavky je řízeno a ovlivňováno v pěti oblastech [112, 113].

1. V oblasti genů: jedinec může být z genetického hlediska zvlášť agresivní nebo mírumilovný.
2. Ve fyziologické oblasti: hormony a neurotransmitery se podílejí na řízení agresivního chování, poruchy vylučování hormonů mohou vést k silné agresivitě nebo naopak k chybění agresivních způsobů chování.
3. V psychické oblasti: psychické stavy, pocity a frustrace ovlivňují agresivní chování a také jiné systémy chování jsou často spojeny s agresivním chováním.
4. V sociálním svazku: v anonymní skupině reagují jednotlivci zcela jinak, než mezi

známými, při sociální nejistotě jinak, než při sociální jistotě.

5. V ekologické souvislosti: velká hustota jednotlivců, nedostatek potravy, rozdělení zdrojů nebo monopolizace ovlivňují agresivní chování.

Agresivní chování je dále určováno třemi historickými oblastmi:

1. **Fylogeneticky:** skutečnost, že rozšíření a také funkce agresivního chování je podle druhu rozdílně vytvořena, je srozumitelné fylogeneticky. V průběhu evoluce se měnily ekologické podmínky a vývoj druhů proto probíhal značně rozdílně. V závislosti na tom se rozvíjely vztahy mezi reprodukčním úspěchem a agresivním chováním.
2. **Kulturně historicky:** agresivní chování je přeformováno velmi rozdílně kulturními faktory a tvoří se kulturně podmíněné rituály.
3. **Ontogeneticky:** v osobním vývoji individua ovlivňují zkušenosti, prožitky, frustrace nebo strachy agresivní chování. Tyto dimenze stojí vzájemně v mnohočetných vztazích. O mnoha těchto vztazích a o jejich neurofyzilogických základech je dosud velmi málo známo.

U zvířat definuje Volavka následující druhy agrese [112].

1. Mezdruhová agrese - predátorní agrese (zabití a konzumování přirozené kořisti, např. kočky zabíjejí myši).
2. Agrese mezi samci stejného druhu (soutěž o přístup k samicím).
3. Agrese vyvolaná strachem u zvířat, jimž je znemožněn útek
4. Mateřská agrese (ochrana mladých).
5. „Irritable aggression“ vyvolaná nespecifickými stresovými podněty (frustrace, bolest).
6. Agrese samců vůči samicím v sexuální situaci.
7. Teritoriální agrese, kdy zvíře brání „svoje území“ před vetřelci.

Odlíšnou klasifikaci agrese (tab. 1) prezentuje Eibel-Eibesfeld [20].

**Tab. 1 Druhy agrese [20].**

| <b>Afektivní agrese</b>                        | <b>Mezidruhová agrese (ulovení kořisti)</b>   |
|------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| silná aktivita vegetativního nervového systému | malá aktivita vegetativního nervového systému |
| hrozící a obranné pohyby                       | po chycení oběti snaha rychle ji usmrtit      |
| kolísavá připravenost k jednání                | neměňící se připravenost k jednání            |
| žádný vztah k příjmu potravy                   | vztah k příjmu potravy                        |
| silné ovlivnění hormony                        | malé hormonální ovlivnění                     |

U lidí je situace podstatně složitější. Klasifikační systémy jsou různé [112]:

1. Predátořní (nejtypičtější příklad jsou profesionální vražedci a lupiči, jimž agrese slouží k obživě, ale patří sem i psychiatrickí pacienti, kteří násilně berou ostatním drobnosti, jako cigarety). K agresi dochází spíše plánovitě, bez podstatné emoční investice. Hmotný zisk je častou primární motivací.
2. Ideologická agrese - např. etnické vraždění nebo řádění fotbalových fanoušků. Hmotný zisk není zpravidla primární motivací.
3. Agrese pod vlivem alkoholu a drog.
4. Impulzivní agrese (bez plánování a zpravidla bez hmotného zisku).
5. Agrese pod vlivem halucinací, bludů a jiných psychotických příznaků.

Agresivní chování je řízeno na několika úrovních CNS. Je to především limbický systém, hypotalamus a mozková kůra. Elektrické dráždění těchto částí mozku vyvolává agresivní chování. U vyšších organismů jsou fylogeneticky starší části mozku pod tlumivým vlivem neokortexu, mozkové kůry. Už při narození je limbický mozek obklopen neokortexem, ten je však ještě málo zralý a kontrola jím prováděná je málo účinná. Tím můžeme vysvětlit, proč u mládřat šimpanzů a u dětí snadno dochází k návalům vzteku, aniž lze z tohoto soudit na stupeň pozdější agresivity [17].

K odtlumení těchto fyziologicky starých oblastí mozku a k agresivním projevům může dojít i po úrazech hlavy, při nadměrném požívání alkoholu a drog. Také různá onemocnění vedoucí k nadměrnému dráždění limbického systému, zvláště hlubších struktur spánkového laloku mozku, mohou způsobit agresivní chování. Jedná se především o vzteklinu, postencefalické stavy, epilepsii spánkového laloku. Také metabolické

poruchy, např. hypoglykémie, mohou vést k výraznému zvýšení agresivního chování [114].

Limbický systém patří k vývojově velmi starým mozkovým strukturám, které se vyvinuly již u prvotních savců a jsou přítomny u lidí. Limbický systém (limbus = lem) obsahuje specifický antigen a má specifickou chemoarchitekturu. Vyskytuje se zde množství neuropeptidů i klasických neurotransmiterů. Elektrické dráždění různých partií tohoto systému při neurochirurgických operacích ukazuje, že v jádrech limbického systému lze vyvolat pocity strachu nebo potěšení. Limbický systém řídí emoce, motivace, sociální a sexuální chování, vnitřní homeostázu a bazální pocity hladu a žízně. Jeho důležitými součástmi jsou hypothalamus, nucleus amygdalae, hippocampus a regio septalis [55].

Hypothalamus představuje fylogeneticky velmi starou oblast mozku, váží pouze 5 gramů a během evoluce se téměř nezměnil. Chování, které hypothalamus vyvolává, slouží k uchování života (základní ochranné funkce, výživa, sexualita, termoregulace). Hypothalamus je centrem pro endokrinní, viscerální a autonomní funkce, která využívá nervové přenosy, neurohormony a hormony. Pomocí hypofýzy se účastní řízení endokrinního systému. Hypothalamus se podílí na vzniku příjemných „odměňujících“ pocitů. Emocionalita hypothalamu je ale primitivní, difuzní a není orientovaná na určitý cíl. Organismus cítí generalizované příjemné nebo nepříjemné pocity. Hypothalamus je pod inhibiční kontrolou vyšších center limbického systému - amygdaly a regio septalis.

Nuclei septi leží před třetí mozkovou komorou v blízkosti hypothalamu a mají spojení k hippokampu a nucleus amygdalae. Působí tlumivě na vzrušivost limbického systému. Redukují extrémní emocionalitu. Po elektrické stimulaci regio septalis dochází k inhibici agresivního chování a k zamezení výbuchu vzteku po hypothalamické stimulaci. Zničení těchto jader vede k dramatickému zvýšení agresivního chování a výbuchům vzteku.

Hippocampus tvoří polokruh kolem corpus callosum, je úzce spojen s amygdalou a regio septalis. Spolu s amygdalou se hippocampus podílí na tvorbě pozornosti, paměti, učení, habituaci a produkci emocí. Po elektrické stimulaci těchto oblastí byly pozorovány pocity úzkosti. Jedním z nejdůležitějších mechanismů, který kontroluje chování savců, je vědomí vlastní pozice v hierarchickém systému. Hippocampus se podílí na posouzení společenského hierarchického uspořádání a chování, které mu odpovídá. V normálním hippocampu vznikají pocity strachu, které brzdí chování neodpovídající postavení ve

společenské hierarchii. Hippocampus se podílí celkově na prostorově organizovaném chování.

Nucleus amygdalae je uloženo v hloubi spánkového laloku pod mozkovou kůrou. Amygdala má polymodální uspořádání. Stimulace amygdaly zvyšuje nejen sociální citění, ale i agresivitu. V lásce se projevují obě funkce amygdaly, sociální i agresivní. Elektrická stimulace amygdaly u člověka vede ke vzniku emoce strachu a ohrožení. Alkohol a drogy násilnou agresivitu ještě podporují. Oboustranné zničení nucleus amygdalae u primátů snižuje jejich agresivitu, strach, schopnost konkurovat a snahu dominovat. V nebezpečné situaci může člověk jednat pod vlivem amygdaly, protože mozková kůra je informována později [55].

Neokortex člověka je vývojově nejmladší částí mozku. Dozrává během ontogeneze nejpozději. Mozková kůra má specifický sensorický a specifický motorický kortex. Tyto oblasti jsou relativně velké u zvířat. U člověka a u primátů zaujímá více místa tzv. asociativní kortex. Oblasti asociativního kortexu jsou pod vlivem pohlavních hormonů - odtud rozdíl v ženském a mužském myšlení. Z hlediska agresivity je důležitý zejména čelní lalok - lobus frontalis, který je spojen s limbickým systémem. Frontální laloky mozku tvoří skoro polovinu lidského mozku.

Společensky požadovaná agrese, jako cílevědomé agonální chování, vzniká v čelních partiích mozkové kůry, které jsou za tento způsob myšlení ve spolupráci s amygdalou zodpovědné. Cílevědomé agresivní chování je vysloveným volním aktem, který musí být nejprve v kůře frontálních laloků naplánován. Při vzniku agonální agrese je nutná spolupráce amygdaly a kortexu.

Na agresivním chování se podílí celá řada neurotransmiterů. Je to především serotonin, noradrenalin, dopamin a acetylcholin. Dále jsou to opioidy, glutamát, GABA, substance P, cholecystokinin a mnohé další. Serotonin inhibuje impulzivní a impulzivně agresivní chování u mnoha živočichů včetně člověka [112].

Noradrenalinový systém se aktivuje se při stresu a tato aktivita je spojena s dráždivou agresí („irritable aggression“) u zvířat. Hladiny adrenalinu a noradrenalinu v plazmě korelují s experimentálně navozenou hostilitou u normálních osob. Tento fakt poskytuje nepřímou podporu pro roli adrenalinu v regulaci agrese. Katecholaminy jsou degradovány hlavně dvěma enzymy - monoaminoxidázou (MAO) a katechol-O-metyltransferázou (COMT). Snížená aktivita buď MAO nebo COMT a následně zvýšená aktivita noradrenalinového systému je spojena se zvýšenou agresivitou. Gen kódující

enzym MAO se v lidské populaci vyskytuje ve více variantách, gen kódující COMT jeví funkční polymorfismus, který způsobuje podstatné rozdíly v aktivitě tohoto enzymu.

Agresivní chování ve vztahu k drogám lze klasifikovat do tří skupin: psychofarmakologické, ekonomicko-kompulzivní a organizované. Psychofarmakologické vlivy vyvolávají agresi přímo, a to buď při intoxikaci nebo při abstinenčním syndromu. Ekonomicko-kompulzivní násilný zločin je prostředkem k získání drog nebo peněz pro jejich nákup. Organizovaná zločinnost je nedílnou součástí protizákonné drogové ekonomiky. Zahrnuje např. teritoriální boje mezi dealery, zneškodnění donašečů a tresty za nesplacené dluhy. Závislí na drogách často požívají více drog současně a kombinují je s alkoholem [112]. Epidemiologické, klinické a experimentální (laboratorní) studie potvrzují úzký vztah mezi alkoholem a agresí.

## 2. Předpoklady a cíle dizertační práce

Pro využití za mimořádných podmínek a v medicíně katastrof jsou hledána farmaka nebo jejich kombinace, které by měly velkou terapeutickou šíří, zajišťovaly by požadovaný stupeň útlumu vědomí, navozovaly analgézi, minimálně by ovlivňovaly základní životní funkce a umožňovaly provedení diagnostických a operačních výkonů i bez zajištění dýchacích cest a umělé plicní ventilace. Jejich účinek musí být dobře říditelný a psychomotorické zotavení rychlé. Ceněn je rychlý nástup účinku a možnost téměř okamžitého zotavení po použití specifického antagonisty. Výhodná je možnost intramuskulární aplikace nebo netradičního způsobu podání (nasální, transbukální).

Dosavadní zkušenosti svědčí o tom, že nejlépe se těmto požadavkům přibližuje disociativní anestetikum ketamin, který je pro tyto účely rutinně užíván [37]. Byl syntetizován v polovině 60. let pracovníky farmakologické firmy Parke Davis při hledání nových sedativ. Má unikátní spektrum farmakologických účinků. V závislosti na dávce má analgetické, anestetické, amnestické, antikonvulzivní, kataleptické i psychomimetické účinky. Vyvolává zvláštní stav, který se nazývá disociativní anestézie [13]. Při ní dochází k disociaci mezi ovlivněním stavu vědomí a vnímáním bolesti. Nastává útlum talamokortikální oblasti a stimulace limbického systému. Důležitá je skutečnost, že vlivem ketaminu nedochází k podstatnému útlumu spontánního dýchání. Centrální stimulací sympatiku dochází ke zvýšení srdeční frekvence i krevního tlaku. Tato stimulace oběhu je důležitá u různých forem šoku, např. hemoragického nebo septického. Možná je intramuskulární aplikace (90 % biologická dostupnost) i netradiční způsoby aplikace (nasální, transbukální). Jeho nevýhodou je výskyt psychomimetických účinků v období probouzení a neexistence specifického antagonisty účinku. Ketamin lze použít i jako analgetikum v urgentní medicíně nebo medicíně katastrof [37]. V posledních letech je stále častěji používán jeho pravotočivý izomer - dextroizomer ketaminu [1]. Má přibližně dvakrát větší analgetický a hypnotický účinek než dosud běžně užívaný racemát. Jeho kardiopulsační účinky jsou srovnatelné s racemátem, má však příznivější farmakokinetiku. Jeho plazmatická clearance je téměř dvakrát vyšší než u racemátu. Tím je říditelnost účinku lepší a psychomotorické zotavení probíhá rychleji. Na výskyt psychomimetických účinků u pravotočivého izomeru jsou rozdílné názory. Obecně je přijímána skutečnost, že výskyt psychomimetických účinků je stejný s racemátem, ale psychomotorické zotavení včetně odeznění amnézie probíhá rychleji.



K redukci psychomimetických účinků je ketamin kombinován s různými farmaky, nejčastěji benzodiazepiny [67]. Je to především midazolam, jediný ve vodě rozpustný benzodiazepin s krátkým biologickým poločasem. V závislosti na dávce má anxiolytické, sedativní, amnestické, svalově relaxační, antikonvulzivní a hypnotické účinky [77, 85].

V poslední době vzrůstá zájem o možnost uplatnění kombinace alfa<sub>2</sub> agonista - ketamin pro účely anesteziologické péče za mimořádných podmínek. Tato kombinace je ve formě xylazin - ketamin používána již od 70. let ve veterinární medicíně [78]. V 80. letech byl syntetizován vysoce selektivní alfa<sub>2</sub> agonista medetomidin a detomidin, obě látky byly použity k sedaci a analgézii zvířat ve veterinární medicíně [8, 99]. Redukují podstatně dávkování všech anestetik a působí výraznou vegetativní stabilizaci. Jejich účinek na dýchání je klinicky nevýznamný. Navozují specifický druh sedace charakteristický zachovanou reakcí na stimulační podnět s rychlým zvýšením vigily. Z racemického medetomidinu byl později izolován pravotočivý izomer - dexmedetomidin. Ten je používán ke krátkodobé sedaci pacientů na jednotkách intenzivní péče [82]. Novým zástupcem této skupiny je naftylmedetomidin, což je parciální agonista alfa<sub>2</sub> adrenoreceptoru [65].

Na základě výše uvedených skutečností jsme se rozhodli zhodnotit kombinaci alfa<sub>2</sub> agonista - ketamin a kombinaci alfa<sub>2</sub> agonista - ketamin - benzodiazepin z hlediska možného využití pro anesteziologickou péči za mimořádných podmínek.

### **Cíle dizertační práce:**

1. V pokusech na primátech makak rhesus (*Macaca mulatta*)
  - A) zhodnotit imobilizaci kombinací medetomidin - ketamin z hlediska vlivu na chování, základní kardiopulmonální parametry, rychlost psychomotorického zotavení a výskyt nežádoucích účinků.
  - B) zhodnotit imobilizaci kombinací pravotočivých izomerů medetomidinu - ketaminu z hlediska vlivu na chování, základní kardiopulmonální parametry, rychlost psychomotorického zotavení a výskyt nežádoucích účinků.
  - C) zhodnotit imobilizaci kombinací naphylmedetomidin - ketamin z hlediska vlivu na chování, základní kardiopulmonální parametry, rychlost psychomotorického zotavení a výskyt nežádoucích účinků.

- D) zhodnotit vliv enzymu hyaluronidázy na imobilizační čas, základní kardiorespirační parametry a výskyt nežádoucích účinků při aplikaci kombinace medetomidin - ketamin a jejich pravotočivých izomerů.
  - E) posoudit, zda malé dávky midazolamu přidané k imobilizační směsi redukují dávky ketaminu v při zachování imobilizačního účinku.
  - F) zhodnotit vliv užití specifického antagonisty alfa<sub>2</sub> adrenoreceptoru atipamezolu na rychlost psychomotorického zotavení po imobilizaci kombinací obsahující alfa<sub>2</sub> agonistu.
2. V klinické studii u nemocných podstupujících endovaskulární neurointervenční léčbu mozkových arteriovenózních malformací a stenóz karotických tepen
- A) zhodnotit analgosedací kombinací dexmedetomidin - ketamin - midazolam z hlediska charakteristik sedace, vlivu na základní kardiorespirační parametry a výskytu nežádoucích účinků.
  - B) porovnat dosažené výsledky s dosud rutinně užívanou analgosedací kombinací midazolam - sufentanil.

### 3. Teoretická východiska

#### 3.1. Farmakologický profil látek testovaných ve studii

##### 3.1.1. Benzodiazepiny

###### 3.1.1.1. Mechanismus účinku

Benzodiazepiny jsou receptorově specifická farmaka, která se váží na benzodiazepinové receptory v supramolekulárním GABA<sub>A</sub> ergním komplexu. Byly identifikovány vazbou 3H diazepamem na membrány neuronů nezávisle dvěma vědeckými týmy Möhler, Okada a Squires, Braestrup [76, 104]. Od poznání podrobnější struktury GABA<sub>A</sub> receptoru a zjištění, že benzodiazepiny se váží na alfa subjednotky tohoto receptoru, již v současnosti nejsou označovány jako benzodiazepinové receptory, ale jako vazebná místa pro benzodiazepiny na GABA<sub>A</sub> ergním komplexu. GABA<sub>A</sub> ionotropní receptor má velkou strukturální heterogenitu [24]. Je tvořen  $\alpha$ ,  $\beta$  a  $\gamma$  subjednotkami (obr. 1). Hlavní subtyp  $\alpha_1$ ,  $\beta_2$  a  $\gamma_2$  (60 % GABA<sub>A</sub> receptoru) zprostředkovává sedaci, amnestické a antikonvulzivní účinky benzodiazepinů. Má vysokou afinitu pro klasické benzodiazepiny, specifického antagonistu flumazenil a zolpidem. Největší hustota  $\alpha_1$  subtypu v GABA<sub>A</sub> ergním receptoru je v kůře mozkové a v mozečku a dále v thalamu a pallidu. Menší zastoupení - (15 – 20 %) - má subtyp  $\alpha_2$ ,  $\beta_3$  a  $\gamma_2$ , který zprostředkovává anxiolytický účinek benzodiazepinů.  $\alpha_3$  subjednotka GABA<sub>A</sub> receptoru se nachází v noradrenergických a serotonergních neuronech mozkového kmene, retikulární formace a thalamu. Sedativní účinek benzodiazepinů je zprostředkován  $\alpha_1$  subjednotkou GABA<sub>A</sub> receptoru (tab. 2). Proto se také soudí, že hypnotickou aktivitu ovlivní také  $\alpha_1$  subjednotka. U  $\alpha_1$  deficientních myší se však ukázalo, že sedace a hypnotický účinek je zprostředkován různými subtypy receptoru a ovlivňuje jiné neuronální okruhy. Na GABA<sub>A</sub> receptor se váže hlavní inhibiční neurotransmiter v CNS kyselina GABA. Vzniká v presynaptických nervových zakončeních z glutamátu enzymem glutamát dekarboxylázou a je uvolňována ze synaptických měchýřků působením akčního potenciálu. GABA<sub>A</sub> receptor má dále vazebná místa pro různá farmaka (obr. 2) - barbituráty, neurosteroidy, etanol, inhalační anestetika, zinek, etomidát a propofol [77].

**Tab. 2 Jednotlivé centrální účinky benzodiazepinů a ovlivnění subjednotek GABA<sub>A</sub> receptoru [77].**

|                                 | $\alpha_1$ | $\alpha_2$ | $\alpha_3$ |
|---------------------------------|------------|------------|------------|
| <b>Sedace</b>                   | +          | -          | -          |
| <b>Anterográdní amnézie</b>     | +          | ND *       | ND         |
| <b>Anxiolytický účinek</b>      | -          | +          | -          |
| <b>Antikonvulzivní účinek</b>   | +          | -          | +          |
| <b>Svalově relaxační účinek</b> | -          | +          | (+)        |

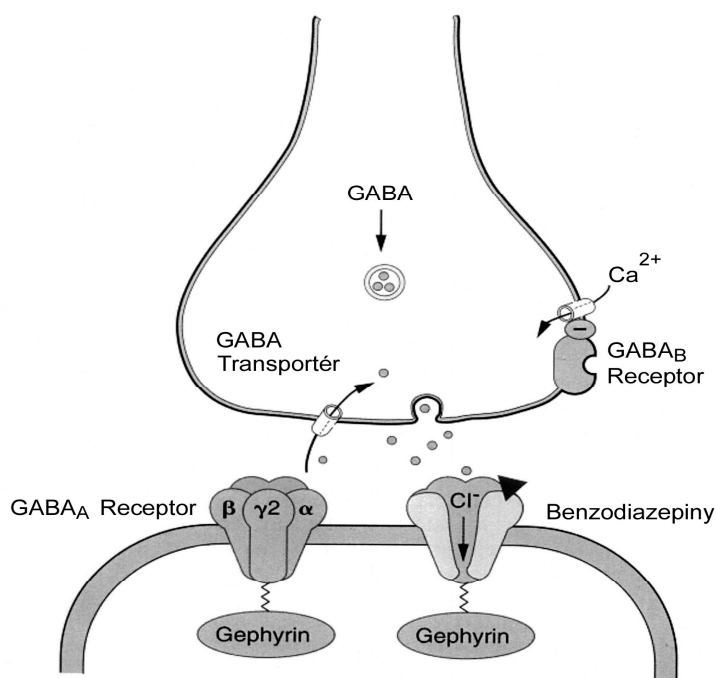
\* není dosud definováno

Anterográdní amnézie je také zprostředkována  $\alpha_1$  subjednotkou GABA<sub>A</sub> receptoru. Skopolamin, muskarinový antagonist, má zachovaný amnestický účinek u  $\alpha_1$  dysfunkčních myší. Také antikonvulzivní účinek je zprostředkován vazbou benzodiazepinů na tuto podjednotku. Anxiolytická aktivita byla vyřazena u  $\alpha_2$  deficitních myší. Také svalově relaxační účinek benzodiazepinů je zprostředkován ovlivnění  $\alpha_2$  subjednotkou GABA<sub>A</sub> receptoru. Ve vyšších dávkách ovlivňují benzodiazepiny v tomto ohledu také  $\alpha_3$  subjednotku.

Benzodiazepiny neovlivňují GABA<sub>A</sub> receptor přímo, ale zvyšují afinitu GABA pro tento receptor (obr 3). Toto zvýšení probíhá ale v určitém fyziologickém rozmezí a nemůže být překonáno fyziologické maximum účinku GABA. Při zvyšování dávky benzodiazepinů tak nastává ceiling effect [77].

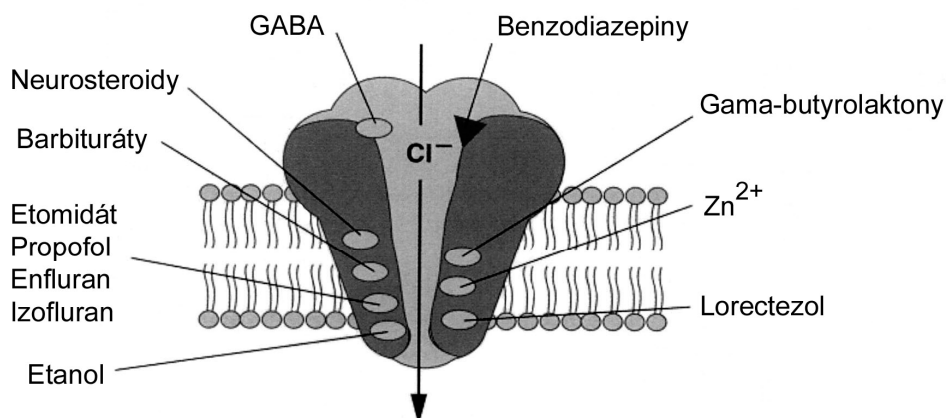
Anxiolytický účinek benzodiazepinů je docílen již při velmi nízkých dávkách. Je obsazeno pouze 20 – 30 % benzodiazepinových receptorů - vysoká receptorová rezerva. Při vyšším dávkování dochází k ovlivnění dalších neuronových sítí s nízkou receptorovou rezervou. Afinita farmak k receptoru je totiž stejná. To tvoří zároveň podklad pro spektrum účinků benzodiazepinů v závislosti na dávce [24].

Obr. 1 Schéma GABA ergní synapse [77].



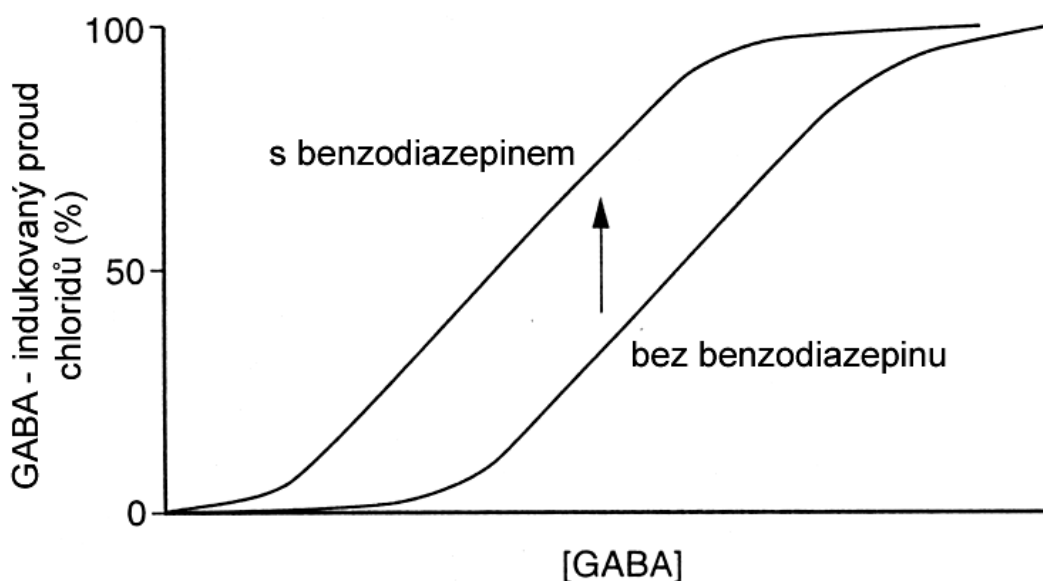
GABA<sub>A</sub> ergní receptory v mozku jsou pentamerické ligandy spojené s iontovým kanálem a sestávající z různých typů subjednotek. Na cytoplazmatické straně jsou spojeni s proteinem gefyrynem.

Obr. 2 Model GABA<sub>A</sub> receptorového komplexu s jeho vazebnými místy [77] .



Kromě vazebných míst pro fyziologický neurotransmitter GABA, je zde vazebné místo pro benzodiazepiny, barbituráty, gamabutyrolaktát, ionty zinku, neurosteroidy, etanol, etomidat, propofol, enfluran a izofluran. Pozice a velikost vazebných míst jsou pouze schematicky.

**Obr. 3 Benzodiazepiny indukovaná potenciace účinku [77].**



Křivka dávka versus účinek je posunuta v přítomnosti benzodiazepinů doleva. To znamená, že stačí nižší koncentrace GABA ke stejnému inhibičnímu účinku. Benzodiazepiny jsou účinné pouze v přítomnosti GABA. Maximální inhibice GABA (100 %) nemůže být dále zvýšena benzodiazepiny. To je důležité pro skutečnost, že benzodiazepiny mají velkou terapeutickou šíři.

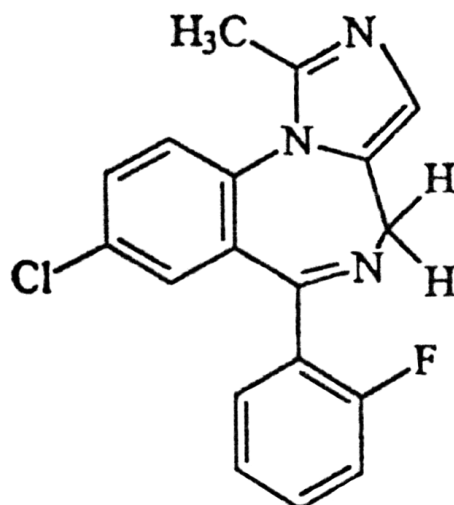
### 3.1.1.2. Midazolam

V současné době je nejčastěji používán benzodiazepin midazolam. Je to jediný ve formě hydrochloridu ve vodě rozpustný benzodiazepin s krátkým biologickým poločasem (obr. 4). V kyselém prostředí, které stačí k rozpuštění midazolamu ve vodě je rovnováha mezi zavřenou a otevřenou konfigurací imidazolového kruhu. Při fyziologickém pH vzniká zavřená konfigurace, která je rozpustná v tucích [67].

Midazolam má anxiolytický, sedativní, amnestický, antikonvulzivní, svalově relaxační a hypnotický účinek podobně jako ostatní benzodiazepiny. Proto je vhodný k perioperační aplikaci [2].

Kardiorespirační systém ovlivňuje midazolam u zdravých osob klinicky nevýznamně. Dochází k mírnému poklesu krevního tlaku a snížení tepové frekvence. V závislosti na dávce dochází k dechové depresi, která je způsobena také centrální svalovou relaxací.

**Obr. 4 Midazolam - strukturální vzorec.**



Midazolam je rychle metabolizován v játrech oxidativní hydroxylací na aktivní 1 a 4-hydroxymidazolam a inaktivní metabolity. Aktivní metabolity však mají velmi krátký biologický poločas [67]. Klinická farmakokinetika midazolamu se liší v závislosti na délce aplikace, velikosti dávky a charakteristice pacienta - jeho věku, hmotnosti, pohlaví a přidružených onemocněních.

Midazolam je 2 – 3 krát účinnější než diazepam. Účinek midazolamu stoupá s věkem. Ekvilibrační rovnováha mezi plazmatickou hladinou a EEG účinky nastává již v průběhu 1 – 2 minut. Nástup účinku po malých dávkách 1 – 2 mg je po 30 sekundách až jedné minutě, vrchol účinku ve 3. – 5. minutě, délka sedace 15 – 80 minut. Dávka midazolamu k indukci anestézie je 0,2 – 0,35 mg.kg<sup>-1</sup> při rychlosti aplikace 20 – 30 sekund. Plný hypnotický účinek nastupuje průměrně za 110 sekund. Indukční čas je tedy přibližně dvakrát delší než po thiopentalu [77].

Jako monoanestetikum bývá midazolam vzhledem k rozdílným účinkům u jednotlivých živočichů podáván pro veterinární účely jen zřídka. Stegmann a Bester testovali sedativně hypnotické účinky midazolamu u kozy po intramuskulární a intravenózní aplikaci [105]. Midazolam v dávce 0,4 mg.kg<sup>-1</sup> i.m. vedl ke sternální poloze, zvyšování dávky k 1 mg.kg<sup>-1</sup> vedlo k poloze na boku a mělké anestézii. Maximální účinek byl dosažen za 20 minut po aplikaci. Po i.v. aplikaci v dávce 0,6 mg.kg<sup>-1</sup> došlo ke sternální poloze a následně k poloze na boku. Ke zvedání hlavy došlo po 10,8 ± 3,8 minutách a délka polohy na boku byla 15,7 ± 4,5 minuty. Při zdvojnásobení dávky na 1,2 mg.kg<sup>-1</sup> bylo dosaženo mělkého stádia anestézie se ztrátou reakce na stisknutí baze ocasu, ale se zachovaným reflexem odtažení při bolestivé stimulaci kopýtek. Zdvojnásobení dávky

vedlo přibližně k dvojnásobnému prodloužení účinku. Kardiorespirační účinky nebyly klinicky významné. Výrazné zvýšení srdeční frekvence se však vyskytlo po dávce 1,2 mg.kg<sup>-1</sup> i.v. (z 64 ± 4 tepů za minutu na 92 ± 11 tepů za minutu).

Synergický účinek midazolamu s alfa<sub>2</sub> agonisty, opioidy nebo ketaminem je znám [91]. Je využíván pouze u různých druhů menších laboratorních zvířat [23, 29]. V kombinaci s opioidy vzniká synergický účinek v oblasti sedace, analgetický účinek opioidů je však částečně midazolamem redukován [14].

V humánní anesteziologické praxi patří midazolam k nejčastěji používaným farmakům, ať se jedná o premedikaci, součást vedení celkové anestézie, analgosedace nebo sedace v intenzivní péči.

### 3.1.2. Alfa<sub>2</sub> agonisté

#### 3.1.2.1. Mechanismus účinku

Alfa<sub>2</sub> agonisté jsou receptorově specifická farmaka, která se váží na alfa<sub>2</sub> adrenergní receptory. Ty se vyskytují ve třech subtypech α<sub>2A</sub>, α<sub>2B</sub> a α<sub>2C</sub> (tab. 3). Poprvé klonoval tento receptor v roce 1987 Kobilka [61]. Tento receptor je spojen s G proteinem. Na receptoru se nacházejí 3 vazebná místa pro vazbu agonistů a antagonistů [10, 81].

**Tab. 3 Subtypy alfa<sub>2</sub> adrenergních receptorů [10].**

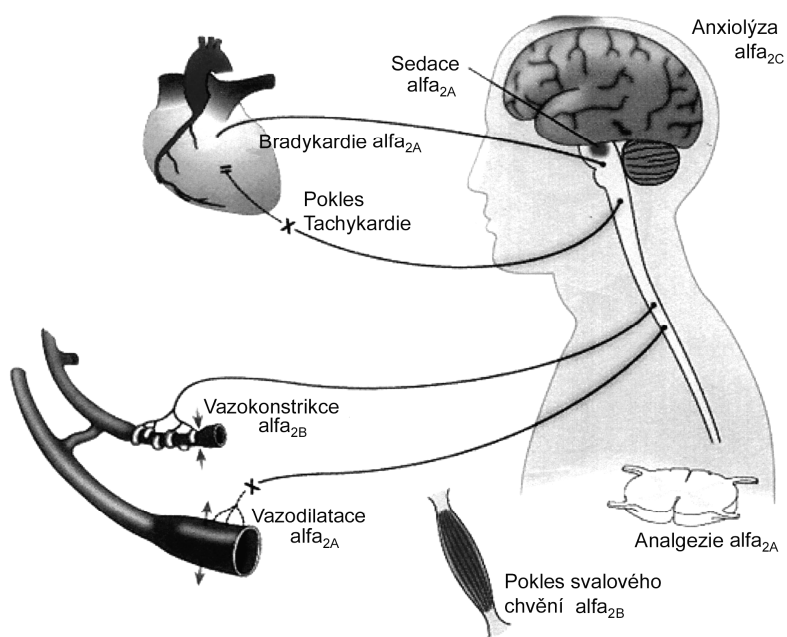
| alfa <sub>2B</sub>               | alfa <sub>2A</sub>              | alfa <sub>2C</sub>                                             |
|----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Hypertenze                       | Hypotenze                       | Analgetický účinek moxonidinu                                  |
| Angiogeneze v placentě           | Analgézie                       | Modulace chování                                               |
| Hypertenzní účinek etomidátu     | Sedace                          | Zpětná vazba inhibice uvolnění katecholaminů z dřeně nadledvin |
| Analgetický účinek oxidu dusného | Inhibice epileptických záchvatů |                                                                |
|                                  | Inhibice uvolnění noradrenalinu |                                                                |

Receptor α<sub>2A</sub> zprostředkovává sedaci, hypnotický účinek, analgézi a sympatolýzu, α<sub>2B</sub> receptor vazokonstrikci a pravděpodobně protitřesový účinek a



endogenní analgetický účinek. Receptor  $\alpha_{2C}$  je spojen s učením. Základní fyziologické funkce zprostředkované  $\alpha_2$  adrenergními receptory ukazuje obr. 5.

**Obr. 5** Základní fyziologické funkce zprostředkované  $\alpha_2$  adrenergními receptory [73].



Hlavními představiteli  $\alpha_2$  agonistů jsou klonidin, xylazin, detomidin, medetomidin (posledně jmenovaná tři farmaka jsou používána ve veterinární anesteziologii) a pravotočivý izomer dexmedetomidin. Významně se liší v selektivitě k  $\alpha_2$  adrenergnímu receptoru ve srovnání s  $\alpha_1$  adrenergním receptorem (tab. 4) [73].

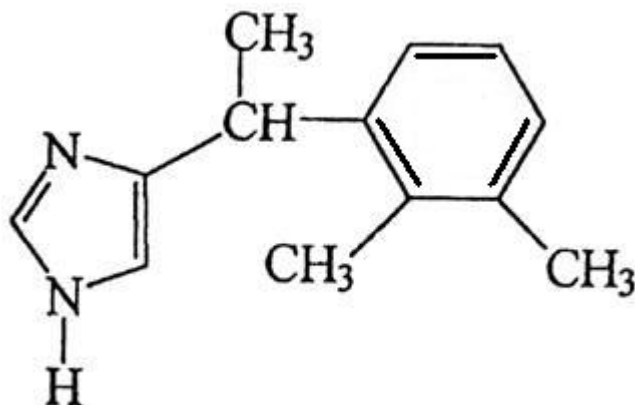
$\alpha_2$  agonisté jsou ve veterinární medicíně používány již více než 30 let. Dříve byl používán a dosud je neselektivní  $\alpha_2$  agonista xylazin, který byl v 90. letech postupně nahrazován vysoce selektivním  $\alpha_2$  agonistou medetomidinem. Naproti tomu použití  $\alpha_2$  agonistů jako součásti celkové anestézie u člověka je poměrně nového data. V 80. letech byly publikovány první zprávy o použití klonidinu v anesteziologii. V 90. letech se zasloužil v Evropě o proniknutí klonidinu do celkové anestézie Tryba z Kasselu. Teprve však syntézou účinných a vysoce selektivních agonistů lze pozorovat příklon anesteziologie k těmto farmakům.

**Tab. 4** Selektivita alfa<sub>2</sub> agonistů a antagonistů k alfa<sub>2</sub> adrenergnímu receptoru ve srovnání s alfa<sub>1</sub> adrenergním receptorem [73].

| Agonisté    | Alfa <sub>2</sub> /alfa <sub>1</sub> selektivita |
|-------------|--------------------------------------------------|
| Xylazin     | 160                                              |
| Klonidin    | 220                                              |
| Detomidin   | 260                                              |
| Medetomidin | 1620                                             |
| Antagonisté |                                                  |
| Yohimbin    | 40                                               |
| Atipamezol  | 8500                                             |

Medetomidin (obr. 6), derivát imidazolu, je vysoce účinným a velmi specifickým alfa<sub>2</sub> agonistou [111]. Molekula má asymetrické centrum a racemát je proto tvořen dvěma opticky aktivními enantiomery. Účinný je především pravotočivý izomer medetomidinu – dexmedetomidin. Ten je však v současné době v humánní medicíně používán k sedaci pacientů na jednotkách intenzivní péče [82].

**Obr. 6** Medetomidin - strukturální vzorec.

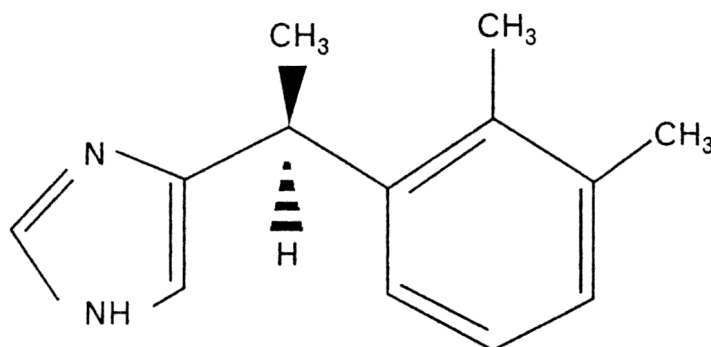


Racemát medetomidin je používán ve veterinární medicíně k analgosedaci psa, kočky a četných laboratorních zvířat, často je kombinován s ketaminem [54, 95, 109]. Také k doplnění účinků propofolu, opioidů a inhalačních anestetik je podáván u četných druhů živočichů [36].

### 3.1.2.2. Dexmedetomidin

Dexmedetomidin (obr. 7) je pravotočivý izomer medetomidinu. Má přibližně dvakrát silnější sedativní a analgetický účinek než racemát. Jeho dávkování je proto poloviční.

Obr. 7 Dexmedetomidin - strukturální vzorec.



K sedaci dochází při interakce dexmedetomidinu s centrálními alfa<sub>2</sub> adrenergními receptory, které se nacházejí v největší hustotě především v locus coeruleus, v hlavním adrenergním mozgovém jádru, uloženém bilaterálně v mozgovém kmeni pod stropem čtvrté komory mozkové. To se podílí na regulaci spánku a bdění, pozornosti, orientaci, učení a paměti, stresu, nocicepci, vegetativních i endokrinních funkcí. Po stereotaktické aplikaci dexmedetomidinu do locus coeruleus bdělému potkanovi je vyvolán v závislosti na dávce sedativní až hypnotický účinek. Dexmedetomidin podaný pouhé 2 mm od této oblasti nevyvolává žádný účinek. Jednostranná injekce specifického antagonisty alfa<sub>2</sub> adrenoreceptoru atipamezolu je schopna antagonizovat hypnotický účinek systémového podání dexmedetomidinu [100].

V současnosti je prokázáno, že sedativní účinek alfa<sub>2</sub> agonistů využívá spánkové dráhy přirozeného endogenního spánku [79]. Sedace alfa<sub>2</sub> agonistů je zcela charakteristická. Nevyrušován pacient ospává. Sedace se však výrazně změlčí při slovní nebo dotykové stimulaci. Alfa<sub>2</sub> agonisté vazbou na α<sub>2</sub> adrenergní receptory sníží hladinu noradrenalinu v CNS o 90%. Tím navodí sedaci. Při stimulaci se zvýší hladina endogenních katecholaminů a tím je dočasně vytěsněn alfa<sub>2</sub> agonista z receptoru. Sedace se změlčí. V klidu opět klesne plazmatická hladina endogenních katecholaminů a dojde k většímu obsazení receptorů alfa<sub>2</sub> agonisty. Rozdíly v sedaci mezi benzodiazepinem midazolamem a alfa<sub>2</sub> agonistou dexmedetomidinem dokumentuje vyšetření funkční

magnetickou rezonancí. Zatímco sedace dexmedetomidinem působí ve srovnání s placebem pouze několik změn v aktivitě mozkových oblastí, při sedaci midazolamem dochází k podstatnému ovlivnění několika oblastí CNS. Dexmedetomidin zvyšuje aktivitu v thalamu a tato oblast vede ke zvýšení pozornosti [73].

Alfa<sub>2</sub> agonisté ovlivňují centrální uvolňování a metabolický obrat serotoninu. Na anxiolytickém účinku se podílí také redukce noradrenergní aktivity v locus coeruleus [81]. Po i.m. aplikaci dexmedetomidinu v dávce 2,5 µg.kg<sup>-1</sup> byla redukce anxiозity měřená vizuální analogovou škálou srovnatelná s anxiolýzou dosaženou midazolamem v dávce 0,08 mg.kg<sup>-1</sup>. Také aplikace dexmedetomidinu v dávce 1 µg.kg<sup>-1</sup> před exsanguinací paže při chirurgii ruky v lokální intravenózní anestézii snižuje výrazně pacientovu úzkost [53].

Na vyvolání analgésie se podílí ovlivnění noradrenergního systému, který se zúčastní na mechanismech bolesti. Analgésie přitom vzniká na několika úrovních - periferní, spinální a supraspinální [106]. Antinociceptivní účinky se vyskytují jak po systémové, tak zejména po intratekální nebo epidurální aplikaci, kdy dochází k vazbě na alfa<sub>2</sub> adrenergní receptory v oblasti substantia gelatinosa míchy a tím se aktivují inhibiční dráhy nervového systému.

Centrální alfa<sub>2</sub> adrenergní receptory hrají důležitou roli v kontextu křečové aktivity. Ovlivňují konvulzivní aktivitu navozenou čtnými farmaky nebo elektrošokem. Také kokain je znám svými křečovými účinky. Hlavním mechanismem jeho psychotropního účinku je blokáda (reuptake) zpětného příjmu monoaminů do neuronu. Zvýšení extracelulárního dopaminu pak snižuje práh pro vznik křečí. Dexmedetomidin zvyšuje práh křečí indukovaných kokainem [121]. Právě křeče indukované kokainem jsou jednou z hlavních příčin úmrtí na kokainovou intoxikaci.

Dexmedetomidin snižuje v experimentu následky mozkové ischemie a tím zlepšuje tzv. neurologický outcome. Mechanismus neuroprotektivního účinku není přesně znám, ale je zprostředkován alfa<sub>2</sub> adrenergními receptory. Specifický antagonist alfa<sub>2</sub> adrenoreceptorů atipamezol antagonizuje tento neuroprotektivní účinek [46].

Při chirurgickém výkonu dochází ke stimulaci sympatoadrenálního systému s endokrinní odezvou. Ta je charakterizována zvýšením plazmatických katecholaminů a následnými hemodynamickými a metabolickými změnami. Sympatoinhibiční účinky alfa<sub>2</sub> agonistů jsou zprostředkovány centrálními i periferními mechanismy. Centrálním účinkem na mozkový kmen a míchu dochází ke snížení činnosti sympatiku, periferně klesá vylučování noradrenalinu ze sympatických nervových zakončení a adrenalinu z dřene nadledvinek.

Sympatoinhibiční účinek dexmedetomidinu je znám, dexmedetomidin v dávce 1,5  $\mu\text{g.kg}^{-1}$  i.m. působí pokles plazmatické koncentrace noradrenalinu o 89 % [98]. Selektivní alfa<sub>2</sub> antagonist atipamezol zvýší plazmatickou hladinu noradrenalinu k výchozím hodnotám a mnohdy dochází k dočasnému přestřelení i vysoko nad tyto hodnoty [58].

Xylazin, který je hojně používán ve veterinární medicíně, výrazně redukuje dávku ketaminu nutnou k imobilizaci zvířete. Dexmedetomidin je osmkrát selektivnější pro alfa<sub>2</sub> adrenergní receptory než klonidin, a proto může být v dostatečně vysoké dávce celkovým anestetikem. V dávce 10  $\mu\text{g.kg}^{-1}$  i.v. snížil u psa MAC o více než 90 % [110]. Také v pokusech na potkanech byl dexmedetomidin v závislosti na dávce schopen redukovat MAC halotanu skoro k nule [92]. Výrazný je také synergický účinek mezi alfa<sub>2</sub> agonisty a benzodiazepiny [91]. Klonidin nebo dexmedetomidin v premedikaci též výrazně snížily spotřebu fentanylu po kardiovaskulární anestézii a zvýšily vegetativní stabilitu v průběhu výkonu [27]. Rovněž probouzení a rychlost extubace byly při použití alfa<sub>2</sub> agonisty časnější. Anestetické účinky alfa<sub>2</sub> agonistů nebyly studovány u člověka, zde se používají pouze jako adjuvans celkové anestézie. Otázkou zůstává, zda alfa<sub>2</sub> agonisté snižují spotřebu anestetik pouze ovlivněním noradrenergního systému nebo zda se na tom podílí také jejich vlastní analgetické účinky.

Dexmedetomidin ovlivňuje v klinických dávkách dýchání nevýznamně. Apnoe nebyla dosud pozorována. Po dexmedetomidinu v dávce 2  $\mu\text{g.kg}^{-1}$  i.v. klesla saturace hemoglobinu kyslíkem z  $98,5 \pm 0,7$  % na  $96,2 \pm 1,3$  %. Parciální tlak oxidu uhličitého se zvýšil v průměru o 5 mmHg [5]. V pokusech na zvířeti alfa<sub>2</sub> agonisté nepotencují respirační depresi způsobenou opioidy [30].

Podání alfa<sub>2</sub> agonistů vede k charakteristickým kardiovaskulárním změnám [47]. Působení alfa<sub>2</sub> agonistů na srdce a také oběh centrální i periferní. Nejprve dochází, zvláště při vyšším dávkování a rychlém intravenózním podání, k periferní vazokonstrikci a ke krátkodobému vzestupu krevního tlaku. Ten je následován déletrvajícím poklesem krevního tlaku způsobeným centrálně. Alfa<sub>2</sub> agonisté blokují vylučování noradrenalinu ze sympatických nervových zakončení, a tím snižují periferní cévní rezistenci a krevní tlak. Hypotenzní účinek alfa<sub>2</sub> agonistů je dán jejich účinkem v oblasti formatio reticularis v medulla oblongata. Zde se v rostrální a laterální části nacházejí presorická a ve ventromediální části depresorická centra, kterými je řízen centrální sympatikotonus. Tato centra jsou také ve spojení s nucleus ambiguus, kterým je stimulován nervus vagus. Druhým charakteristickým rysem alfa<sub>2</sub> agonistů a dexmedetomidinu na kardiovaskulární systém je výskyt bradykardie [18, 83]. Je způsobena centrálním sympatolytickým účinkem

a stimulací vagu. Je výraznější po podání dexmedetomidinu než po klonidinu. Je dobře ovlivnitelná podáním parasymptolytik [96].

Alfa<sub>2</sub> agonisté mají výrazné antiarytmické účinky [45]. Dexmedetomidin zabraňuje výskytu adrenalinem indukovaných arytmii při halotanové anestézii. Antiarytmický účinek u vagotomizovaných zvířat mizí. Na účinku se podílejí nejen centrální alfa<sub>2</sub> receptory, ale i imidazolová vazebná místa [34].

Bloor a Fonarow zjišťovali potencionálně vazokonstrikční účinky alfa<sub>2</sub> agonistů na koronární cévy u yucatánských miniprasat anestezovaných izofluranem [6]. Při intrakoronární infúzi dexmedetomidinu rychlostí 40 µg.min<sup>-1</sup> vzrostl střední arteriální tlak o 20 % a periferní cévní rezistence o 73 %. Srdeční výdej klesl o 25 %. Zároveň došlo ke zvýšení perfúzního tlaku koronárními tepnami o 14 %. Pouze při nejvyšších rychlostech infúze dexmedetomidinu, které stokrát převyšovaly terapeutickou dávku, se zvyšovala koronární rezistence. Tato data dokazují, že koronární cévy nepodléhají vazokonstrikci při takové plazmatické hladině alfa<sub>2</sub> agonisty, která již vede k periferní systémové vazokonstrikci. Dexmedetomidin v klinických dávkách zvyšuje perfúzní tlak v koronárních artériích a nezvyšuje koronární vaskulární rezistenci. Roekaerts vyšetřoval v modelu místní ischemie srdeční u psa, zda dexmedetomidin v dávkách 1 – 3 µg.kg<sup>-1</sup> i.v. má negativní účinky na myokardiální ischemii [90]. Zjistil, že dexmedetomidin nepůsobí změny průtoku cévami v ischemickém endokardu, který je k ischemii nejcitlivější. Centrálně zprostředkovaný pokles spotřeby kyslíku myokardem při zachování krevního průtoku ischemickým endokardem dokazuje, že dexmedetomidin je vhodným adjuvans při celkové anestézii u pacientů s kardiovaskulárními chorobami, kteří mají vysoké riziko myokardiální ischemie.

Účinek dexmedetomidinu na ledviny je komplexní. Vazbou na presynaptickou část sympatického zakončení v ledvinných cévách dochází k uvolnění neurotransmiteru. Postsynapticky se váží na hladkou svalovinu ledvinných cév a působí vazokonstrikci. V tubulech proximálního konvolutu a distální kličky zvyšují aktivitu Na/K dependentní adenzin trifosfatázy a tím reabsorpci sodíku. K tomu přistupuje nepřímý účinek centrálního snížení tonu sympatiku. Dále dochází ke sníženému vylučování reninu i adiuretinu. To má za následek zvýšenou diurézu [64]. Všechny tyto účinky se vzájemně překrývají ve smyslu antagonizmu a synergizmu. Přesné zhodnocení účinku na ledviny dosud chybí.

Alfa<sub>2</sub> agonisté snižují svalový tonus. Přesný mechanismus účinku není znám. Nebyly však zjištěny přímé účinky na neuromuskulární ploténku [119].

Svalový třes po anestézii je výsledkem poruchy termoregulace a je částečně způsoben rozdílným časovým zotavováním excitačních a inhibičních center CNS. Termoregulace představuje multimodální zpětnovazební systém spolu s neurotransmitery. Informace integrací probíhá na několika úrovních a zahrnuje aferentní vstupy, hypotalamická centra i kosterní svaly. Neuroanatomické studie prokázaly, že noradrenergní shluky buněk v locus coeruleus jsou ve spojení s hypotalamickými termoregulačními centry. Dexmedetomidin byl s úspěchem použit v prevenci a při léčení svalového třesu po operaci [40].

Dexmedetomidin snižuje sekreci slinných žláz centrálním i periferním mechanismem. Centrální účinek spočívá v ovlivnění parasympatické inervace slinných žláz. Periferní snížení uvolnění acetylcholinu je vyvoláno inhibicí presynaptických  $\alpha_2$  adrenergních receptorů. Sekrece slin je snížena průměrně o 80 % [97, 98]. Podobně je snížena také sekrece slz a žaludečních šťáv.

U králíka s normálním nitroočním tlakem působí topická aplikace dexmedetomidinu přechodné zvýšení nitroočního tlaku následované jeho dlouhodobějším poklesem. Tento krátkodobý vzestup je zprostředkován interakcí s  $\alpha_1$  adrenergními receptory. Topická aplikace dexmedetomidinu snižuje nitrooční tlak také na druhém oku. Na snížení nitroočního tlaku se zřejmě podílejí periferní i centrální mechanismy [108].

Dexmedetomidin redukuje spotřebu kyslíku v organismu. Také lipolýza a sekrece inzulínu je inhibována. Následně může stoupnout hladina krevního cukru. U pacientů v intenzivní péči byly nalezeny příznivé účinky na bilanci dusíku. Jako příčina je uváděna centrální sympatikolýza a skutečnost, že  $\alpha_2$  agonisté zvyšují vylučování STH [74].

Dexmedetomidin je desetkrát rozpustnější v tucích než klonidin (rozdělovací koeficient oktanol - buffer je 2,8 pro dexmedetomidin a 0,8 pro klonidin, což dovoluje rychlou penetraci do CNS a rychlý nástup sedativních a hemodynamických účinků. Základní farmakokinetické údaje podává tabulka č. 5.

Po intramuskulární injekci do musculus gluteus medius dosahuje dexmedetomidin v dávce  $1,5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  nejvyšší plazmatické koncentrace  $C_{\text{max}} 0,34 \pm 0,1 \mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$  za 1,6 – 1,7 hodin [98]. Naproti tomu při dávce  $2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  aplikovaných do musculus deltoideus je  $C_{\text{max}} 0,81 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$  dosažena za  $13 \pm 18$  minut [18]. M. deltoideus je daleko lépe prokrven a dochází zde k rychlé systémové resorpci.

**Tab. 5 Základní farmakokinetické parametry dexmedetomidinu [40].**

|                                                                         |                  |
|-------------------------------------------------------------------------|------------------|
| <b>Vazba na plazmatické proteiny (%)</b>                                | <b>94</b>        |
| <b>Distribuční poločas <math>t_{1/2\alpha}</math> (minuty)</b>          | <b>9</b>         |
| <b>Biologický poločas <math>t_{1/2\beta}</math> (minuty)</b>            | <b>120</b>       |
| <b>Celková plazmatická clearance (<math>l \cdot min^{-1}</math>)</b>    | <b>0,495</b>     |
| <b>Distribuční objem (<math>l \cdot kg^{-1}</math>)</b>                 | <b>1,33</b>      |
| <b>Cílová plazmatické koncentrace (<math>\mu g \cdot l^{-1}</math>)</b> | <b>0,3 – 0,6</b> |

Dexmedetomidin používán k analgosedaci pacientů s umělou plicní ventilací a při procesu odvykání od ventilační podpory [82]. K sedaci dospělých pacientů podáváme dexmedetomidin rychlostí  $1 \mu g \cdot kg^{-1} \cdot hod^{-1}$  prvních 10 minut a pak pokračujeme rychlostí  $0,4 - 0,7 \mu g \cdot kg^{-1} \cdot hod^{-1}$ . Konečné dávkování titrujeme podle odpovědi pacienta. Rychlost infuze titrujeme po dávkách  $0,1 \mu g \cdot kg^{-1} \cdot hod^{-1}$ , případně i vyšších. Dosažený stupeň sedace je přímo úměrný rychlosti infuze [40]. Dexmedetomidin však byl testován v různých indikacích i.v. nebo i.m., například k premedikaci, k redukci sympatoadrenergní reakci na intubaci, k potlačení svalového chvění, k vegetativní stabilitě v průběhu anestézie, ke snížení dávek anestetik při operaci i ke snížení nežádoucích účinků ketaminu [53, 70, 82].

Ve studii na psech byl studován vliv dexmedetomidinu v dávce 10 nebo 20  $\mu g$  per os na hemodynamiku, krevní plyny a plazmatickou hladinu noradrenalinu po dobu 6 hodin od aplikace [87]. Po perorální aplikaci dexmedetomidinu došlo k nástupu sedace s vrcholem účinku za 30 minut, výraznému poklesu srdeční frekvence ze  $76 \pm 4$  tepy za minutu na  $49 \pm 4$  tepy za minutu a srdečního výdeje z  $2,2 \pm 0,2$  l za minutu na  $1,2 \pm 0,4$  l za minutu. Účinek dexmedetomidinu trval zhruba 3 hodiny. Kontrakční síla myokardu nebyla ovlivněna. Nebyl zaznamenán výskyt dechové deprese. Také probouzení z celkové inhalační anestézie bylo klidné a bez excitací. Plazmatické hladina noradrenalinu se účinkem dexmedetomidinu výrazně snížila.

V další studii byl hodnocen vliv dexmedetomidinu podaného per os u psa na účinek intravenózních anestetik (ketamin, propofol, etomidát) [88]. Po 60 minutách od aplikace dexmedetomidinu dostali psi ketamin v dávce 20 mg jako bolus s následnou infuzí rychlostí  $20 - 35 mg \cdot kg^{-1} \cdot hod^{-1}$ . Po podání samotného ketaminu docházelo k výraznému zvýšení srdeční frekvence, středního arteriálního tlaku a srdečního výdeje. Celková cévní rezistence se v podstatě nezměnila. U psů s dexmedetomidinem však došlo po aplikaci ketaminu pouze k mírnému zvýšení srdeční frekvence. Střední arteriální tlak se v podstatě



nezměnil. V protikladu k nepremedikovaným psům se výrazně snížila srdeční kontraktilita. Dexmedetomidin zamezil tedy sympatické stimulaci, která následuje po podání ketaminu. Podáním dexmedetomidinu se demaskoval přímý negativně inotropní účinek ketaminu, který je překryt sympatickou stimulací. Propofol byl podáván v dávce  $15 \text{ mg.kg}^{-1}$  a dále infúzní rychlostí  $15 - 30 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{hod}^{-1}$ . Po perorální premedikaci dexmedetomidinem došlo po aplikaci propofolu ke zvýšení srdeční frekvence a středního arteriálního tlaku. Také kontrakční síla myokardu byla zvýšena. Etomidát byl podáván v dávce  $5 \text{ mg.kg}^{-1}$  s následnou infuzí rychlostí  $5 - 20 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{hod}^{-1}$ . Po bolusové aplikaci etomidátu došlo k mírnému zvýšení srdeční frekvence. Žádné změny nebyly patrné v středním arteriálním tlaku, srdečním výdeji nebo systémové cévní rezistenci. V průběhu kontinuálního podání etomidátu pak došlo k výraznému zvýšení středního arteriálního tlaku a systémové cévní rezistenci. Zvýšení arteriálního tlaku je v přímém vztahu ke zvýšení celkové cévní rezistenci. Mechanismus dosud není znám.

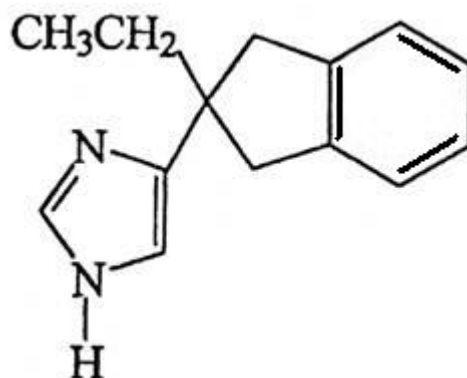
### 3.1.2.3. Naftylmedetomidin

Naftylmedetomidin, nový derivát  $\alpha_2$  agonistů, byl syntetizován ve snaze po ještě specifitější účinku na jednotlivé subtypy  $\alpha_2$  receptorů a redukcii nežádoucích účinků na kardiovaskulární systém. Medetomidin je na čtvrtém uhlíku substituovaný imidazol a je vysoce selektivní pro  $\alpha_2$  adrenergní receptory [65, 126]. Naftylmedetomidin, 4-[1-(1-naphthyl)ethyl]-1H-imidazol, metylnaftylový analog medetomidinu je ještě několikrát účinnější než dexmedetomidin a váže se vysoce specificky na  $\alpha_{2A}$  a  $\alpha_{2C}$  adrenergní receptory. V současné době jsou známy především pokusy in vitro [48, 65]. Účinek naftylmedetomidinu byl sledován u myší, králíků v kombinaci s ketaminem u opic makak rhesus [38, 115, 116, 117]. Srdeční frekvence po naftylmedetomidinu byla ovlivněna statisticky významně méně než po medetomidinu. Rozdíly v krevním tlaku nebyly statisticky významné. Byl pozorován mírný sedativní účinek. Překvapivě výrazný byl specifický antiagresivní účinek. V pokusech na myších ani vysoké dávky specifického antagonisty  $\alpha_2$  agonistů atipamezolu nevedly k úplné antagonizaci účinku naftylmedetomidinu ve srovnání s dexmedetomidinem.

### 3.1.2.4. Atipamezol

Atipamezol (obr. 8) je vysoce účinný, selektivní a specifický antagonist centrálních a periferních  $\alpha_2$  adrenergních receptorů [111]. Je podobně jako medetomidin derivát imidazolu.

**Obr. 8 Atipamezol – strukturální vzorec.**



Atipamezol antagonizuje především sedaci navozenou alfa<sub>2</sub> agonisty při jejich interakci s hlavním noradrenergím jádrem mozku - locus coeruleus. Již za několik minut po intramuskulární aplikaci dochází ke zvyšování dechové frekvence a k výraznému změkčení sedace zvířete. Zároveň se zvyšuje tepová frekvence. Biologický poločas atipamezolu u psa je asi 1 hodina. Při rychlé intravenózní aplikaci hrozí především tachykardie a pokles krevního tlaku. Také může dojít k excitaci a ke zvýšenému vylučování slin [95].

Atipamezol je dávkován v pěti až desetinásobné dávce než medetomidin. Je dostupný ve veterinární medicíně. Přesto jsou již známy klinické studie o jeho použití u lidských dobrovolníků, při čemž byla sledována farmakodynamika a farmakokinetika atipamezolu při antagonizování farmakologických účinků dexmedetomidinu [97]. Došlo k úspěšnému antagonizování sedativního účinku při bolusovém a infúzním podání i.v., při aplikaci atipamezolu formou bolusu v dávce 150 µg.kg<sup>-1</sup> však nastala výrazná sympatoadrenální reakce. Z nežádoucích účinků a vyskytl tremor, pocení dlaní, motorický neklid a ojediněle zčervenání v obličeji. Optimální poměr dávky atipamezol - dexmedetomidin byl stanoven na 60:1. Biologický poločas atipamezolu je 1,5 – 2 hodiny a je srovnatelný s biologickým poločasem dexmedetomidinu 1,6 – 2,4 hodiny.

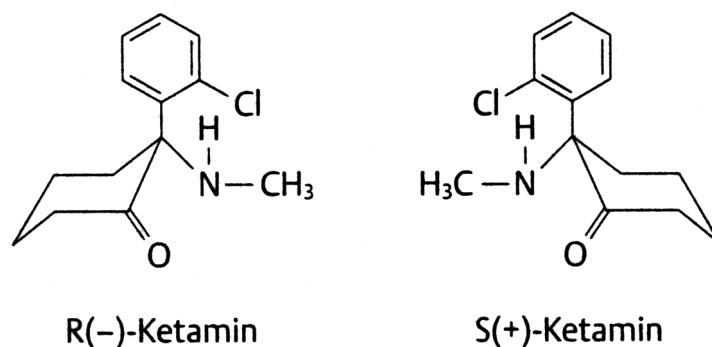
### **3.1.3. Disociativní anestetika**

Ve srovnání s ostatními intravenózními anestetiky mají disociativní anestetika zřetelné rozdíly in vitro a in vivo ve farmakologických účincích. Všechny tyto arylcykloalkylaminy působí atypickou změnu chování charakterizovanou sedací, imobilizací, amnézií, výraznou analgezií a disociací od zevního prostředí bez pravého bezvědomí [13]. Mezi disociativní anestetika patří fencyklidin, který byl syntetizován

začátkem 50. let, experimentální testování provedli Chen a klinické testování Johnstone [50, 56]. Pro vysoký výskyt psychomimetických účinků byl fencyklidin stažen z humánního použití a dosud se používá v omezené míře k anestézii zvířat, zejména primátů [31]. Je také zneužíván jako droga, zejména u amerických toxikomanů. V 60. letech syntetizován chlorketonový analog ketamin, který je používán v anesteziologii dodnes. První klinické zkušenosti s ketaminem u 130 pacientů získali Corssen a Domino [13]. Ve veterinární anesteziologii se používá další disociativní anestetikum tiletamin, který je asi 3 – 5 krát silnější než ketamin [69].

Ketamin je derivátem fencyklidinu, jde o směs dvou opticky aktivních izomerů (obr. 9), které se k sobě chovají zrcadlově a jsou proto také označovány jako enantiomery. Molekuly mají asymetrické chirální centrum a oba izomery se od sebe liší prostorovým uspořádáním a rozdílným otáčením v polarizovaném světle. Pravotočivý izomer ketaminu je označován jako S+, levotočivý R- a směs obou izomerů jako racemát. Protože pravotočivý izomer ketaminu je 3 – 4 krát analgeticky a anesteticky silnější než levotočivý izomer ketaminu, představuje levotočivý izomer vlastně parciálního antagonistu pravotočivého izomeru ketaminu [1]. Bývá také označován jako racemický balast [68].

**Obr. 9 Strukturální vzorec stereoizomerů ketaminu [68].**

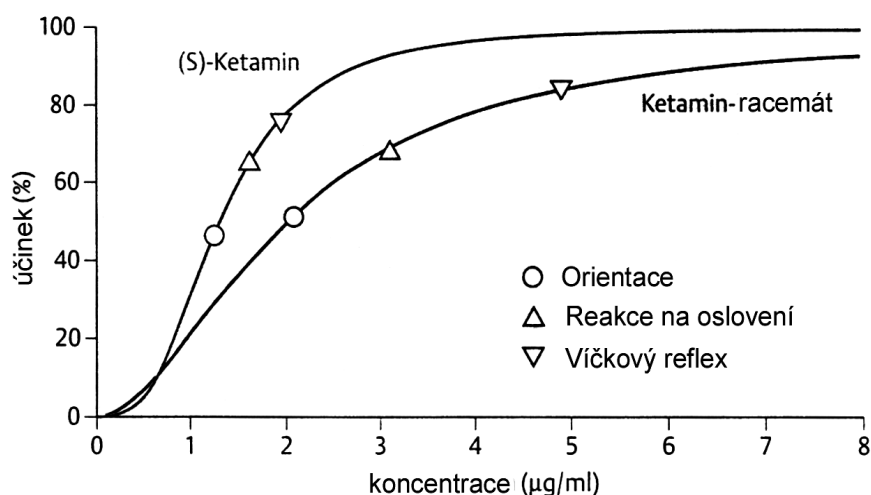


V závislosti na dávce má ketamin sedativní, amnestické, analgetické, kataleptické, hypnotické a anestetické účinky. Klinický účinek ketaminu bývá označován jako disociativní anestézie, která je charakterizována menším ovlivnění vědomí a významnou analgezií. Ovlivnění vědomí se blíží halucinatorním stavům. Funkčně a elektrofyziologicky dochází k rozpojení mezi neokortikálně-talamickými a limbickými strukturami v CNS. Centrální analgeticko-hypnotický účinek je zprostředkován především interakcí s NMDA receptory (N-methyl-D aspartát). Na fencyklidinové vazebné místo tohoto receptoru působí ketamin jako nekompetitivní antagonist excitace aminokyseliny

glutamátu a vede také ke snížení proudu kalciových a sodíkových iontů do neuronu. Afinita S+ ketaminu k NMDA receptorům je silnější než u ketaminu racemátu [37].

Dokumentovány jsou i interakce s opioidními receptory i neuromodulačními peptidy jako je cholecystokinin a substance P. Po podání ketaminu dochází ke zvýšení hladiny dopaminu v mozku [52]. S+ ketamin má přibližně dvakrát silnější anestetický účinek než racemát [77]. Morfologické změny na EEG jsou však u obou izomerů srovnatelné. Sigmoidní tvar křivky vztahu koncentrace - účinek dokumentuje kvantitativní vztahy mezi S+ ketaminem a racemátem (obr. 10). Větší strmost křivky u pravotočivého ketaminu znázorňuje rychlejší nástup jednotlivých klinických známek účinku.

**Obr. 10 Křivka vztahu koncentrace versus účinek ketamin racemát ve srovnání s S+ketaminem [77].**



Terapeutická plazmatická koncentrace k dosažení anestézie je u racemátu 2 – 3,5  $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$  a u S+ ketaminu 1 – 2  $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ . K analgezii jsou dostatečné plazmatické koncentrace pro S+ ketamin 0,5 – 1  $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$  a 1 – 1,5  $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$  pro racemát. Na základě novějších farmakologických dat a klinických zkušeností je doporučovaná dávka S+ ketaminu více než poloviční ve srovnání s ketaminem racemátem, tj. asi 60 – 70 %. Příčina je ve vyšší plazmatické clearanci a větším distribučním objemu S+ ketaminu.

Klinické srovnání racemátu a S+ ketaminu ukazuje, že při ekvipotentním dávkování je výrazně kratší čas zotavení po S+ ketaminu [84]. Naproti tomu ve výskytu psychomimetických příznaků nebyly zjištěny podstatné rozdíly. Účinky racemátu a S+ ketaminu na mozkový metabolismus a průtok krve mozkem jsou vcelku shodné.  $\text{CO}_2$  reaktivita mozkových cév zůstává po ketaminu zachována, a proto vzestup intrakraniálního

tlaku může být kontrolován řízenou ventilací. To platí také pro pacienty s mozkolebečními poraněními [37]. S+ ketamin má také menší výskyt nechtěných lokomotorických pohybů v průběhu anestézie.

Ketamin působí centrálně sympatomimetickým účinkem stoupnutí krevního tlaku i tepové frekvence. Vzestup krevního tlaku je dán především zvýšením minutového objemu srdečního, který je dalekosáhle závislý na hodnotě srdeční frekvence. Závislost vztahu dávky k stimulaci oběhu je pouze do dávky  $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  ketaminu racemátu. Při již vysoké výchozí srdeční frekvenci nepozorujeme její další podstatné zvýšení. Sympatomimetický účinek s kardiovaskulární stimulací je výsledkem stimulace rhombencefalických center. Kromě toho spočívá sympatomimetický účinek ketaminu v blokádě zpětného příjmu katecholaminů, zvláště noradrenalinu [37].

S+ ketamin inhibuje zpětný příjem noradrenalinu silněji než racemát. Klinická vyšetření však ukázala, že nedochází k většímu ovlivnění oběhu [84]. Předchozím podáním benzodiazepinů,  $\alpha_2$  agonistů nebo propofolu je možno sympatomimetické účinky ketaminu regulovat. Při předávkování ketaminu musíme počítat s přímým negativně inotropním účinkem na srdce, který je jinak překryt stimulací sympatiku.

Ve srovnání s ostatními intravenózními anestetiky má ketamin jen mírný dechově depresivní účinek [7]. Rozdíly mezi izomery v ovlivnění spontánního dýchání nebyly zjištěny. Na hladké svaly trachey má ketamin přímý relaxační účinek. Mechanismus účinku spočívá ve zvýšení tónu sympatiku a ve snížení intracelulárního obsahu kalcia v hladkých svalech [37]. Ačkoli aktivita faryngeálních a laryngeálních reflexů zůstává zachována, není vyloučena aspirace.

Ketamin má  $pK_a$  kolem 7,5. Rozpustnost v tucích je 5 – 10 krát vyšší než u thiopentalu. Roztok má mírně kyselé pH. Účinek ketaminu je delší než po ostatních intravenózních anestetických a v závislosti na dávce je 5 – 20 minut [127]. Odbourávání ketaminu probíhá stereoselektivně. Demetylací v játrech vzniká norketamin, který má 10 – 30 % účinku mateřské látky. Hydroxylací a konjugací vznikají metabolity, které jsou vylučovány močí. S+ ketamin je rychleji metabolizován než racemát [1].

Farmakokinetická data (tab. 6) týkající se ketaminu racemátu a S+ ketaminu jsou prezentována na základě tříkompartimentového modelu. S+ ketamin má především ve srovnání s racemátem vyšší plazmatickou clearance [37, 77].

**Tab. 6 Farmakokinetické parametry [77].**

| Farmakokinetické parametry                              | Ketamin<br>racemát | Dextroizomer<br>ketaminu (S <sup>+</sup> ) |
|---------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------------------|
| Distribuční poločas $t_{1/2\alpha}$ (minuty)            | 2,8                | 2,6                                        |
| Biologický poločas $t_{1/2\beta}$ (minuty)              | 200                | 160                                        |
| Distribuční objem ( $l.kg^{-1}$ )                       | 0,23               | 0,34                                       |
| Distribuční objem – steady state ( $l.kg^{-1}$ )        | 2,4                | 3,1                                        |
| Celková plazmatická clearance ( $ml.min^{-1}.kg^{-1}$ ) | 16                 | 28                                         |

K intravenóznímu úvodu do anestézie je podáván bolus S+ ketaminu v dávce  $0,5 - 1 mg.kg^{-1}$ , pro opakované podávání indikována polovina počáteční dávky každých 10 – 15 minut. K analgézií při spontánním dýchání dostačuje dávka  $0,125 - 0,25 mg.kg^{-1}$ . Při kombinaci s propofolem nebo midazolamem je podáván S+ ketamin infuzí rychlostí  $1 - 3 mg.kg^{-1}.hod^{-1}$ , k analgosedaci při spontánním dýchání infuzí rychlostí  $0,25 - 0,5 mg.kg^{-1}.hod^{-1}$ , u intubovaných pacientů rychlostí  $0,3 - 1 - 1,5 mg.kg^{-1}.hod^{-1}$ . Při intramuskulární aplikaci stačí k dosažení analgézie dávka  $0,25 - 0,5 mg.kg^{-1}$ . K intramuskulární anestézii je zapotřebí dávky asi  $2,5 mg.kg^{-1}$ . U dětí je iniciální intravenózní dávka asi o  $0,5 mg.kg^{-1}$  vyšší než u dospělých, opakované dávky jsou v podstatě stejné. U pacientů v šokovém stavu je nutno udržovat dávkování v dolní hranici. Nástup účinku po intravenózní aplikaci je asi po 30 sekundách a po intramuskulární aplikaci za 2 – 5 minut [37].

Ketamin racemát patří mezi nejčastěji používaná farmaka k anestézii laboratorních zvířat i zvířat chovaných v zoo. Jeho velkou předností je možnost intramuskulární aplikace s vysokou biologickou dostupností 90 %. Má rychlý nástup účinku. Samotný ketamin je však používán zřídka. Nejčastěji je kombinován s alfa<sub>2</sub> agonisty xylazinem, medetomidinem nebo benzodiazepiny - midazolamem [23, 123].

Pravotočivý izomer ketaminu byl použit při imobilizaci primátů v pražské zoologické zahradě, publikovány jsou zkušenosti s pravotočivým izomerem ketaminu u laboratorních zvířat [23, 41]. Pravotočivý izomer ketaminu neskýtá výrazných výhod u psa a kočky, kromě možnosti redukce dávkování o 60 %. Zato u drobných laboratorních hlodavců, křečka, myši, potkana, králíka, je použití S+ ketaminu jednoznačně výhodnější než racemátu. Dosažená hloubka anestézie je i při redukci dávky S+ ketaminu větší než po racemátu. Účinek odeznívá rychleji a je možno podat časněji specifického antagonistu alfa<sub>2</sub> agonistů atipamezol [23].

### 3.1.4. Hyaluronidáza

Hyaluronidáza je enzym hydroláza s molekulovou hmotností 60 000, který byl poprvé izolován z varlat a ze spermatu v roce 1928. Vyskytuje se však také ve střevě, kůži, ledvinách, játrech, kosterních svalech i nazální sekretu a slzách. Byl prokázán také v hadím a včelím jedu i v mikroorganismech. Působí hlavně v intercelulární mezibuněčné substanci, kde štěpí kyselinu hyaluronovou, ta je také vedle chondroitin sulfátu hlavní součástí mezibuněčné substance [118]. Dochází k redukci viskozity intercelulárního cementu a zvýšení permeability buněčných membrán a stěny cév. Optimální pH je 3,7 – 4,0.

Je podávána intravenózně, subkutánně nebo intramuskulárně. Poločas enzymatické aktivity v séru je  $3,1 \pm 0,6$  minut. Poločas vylučování je 1 – 2 hodin. Enzymatická aktivita v tkáních však přetrvává nejméně 12 hodin. Akutní toxicita je velmi malá [25].

Hyaluronidáza je často kombinována s lokálními anestetiky. Nástup účinku je rychlejší a oblast anestetizovaná oblast větší než při užití samotného lokálního anestetika. Velmi často je hyaluronidáza používána v oftalmologii. Snižuje nitrooční tlak při operaci glaukomu při subkonjunktivální injekci. Uplatňuje se také při retrobulbární anestézii. Opět zrychlí nástup účinku a prohloubí motorickou blokádu (akinezi) bulbu. Umožňuje tak zlepšení operačních podmínek. Velmi často je hyaluronidáza používána při operacích senilní katarakty [25]. Ve veterinární anesteziologii je velmi důležité, aby při použití distančních systémů byl účinek anestetik co nejrychlejší. Proto je součástí anestetických směsí i hyaluronidáza. Rychlost nástupu účinku se zkrátí až o 50 %, dochází k redukci dávkování farmak a k prohloubení účinku. Je z výhodou používána při imobilizaci zvířat v přírodních rezervacích, farmách, oborách, v zoologických zahradách, může se uplatnit při odchytu zatoulaných psů [123].

## 3.2. Použití primátů jako pokusných zvířat

Primáti (Primates) představují celkem 193 druhů, kteří jsou fylogeneticky nejbližší člověku. Podobají se mu v četných znacích nejen anatomicky, ale i fyziologicky a biochemicky. Také jejich duševní schopnosti jsou velice rozvinuty. Největší doklady o naší vzájemné příbuznosti však poskytly výsledky molekulární genetiky. Na jejím základě bylo zjištěno, že šimpanz se od člověka pouze v 1,6 % DNA. Rozdíly v DNA mezi šimpanzem a člověkem jsou dokonce menší než mezi šimpanzem a gorilou. K oddělení od společného předka došlo asi před 7 miliony lety. Nejmenší rozdíl je mezi šimpanzem a

šimpanzem bonobo - pouze 0,7 % DNA. K rozdílu mezi oběma druhy došlo před třemi miliony lety. Další lidoop gorila se od člověka odlišuje v 2,3 % DNA a od společného předka nás dělí 10 miliónů let. Ještě větší rozdíl je mezi asijským orangutanem a člověkem – 3,6 % DNA. Gibboni a ostatní lidoopi se odlišují v 5 % DNA. K rozdělení opic a lidoopů došlo před 25 – 30 miliony lety a rozdíly v DNA jsou přibližně 7,3 % [15, 16].

Historie použití opic jako pokusných zvířat sahá až k počátku našeho letopočtu. Lékař císaře Marca Aurelia a římských gladiátorů Galenos z Pergamu (131 – 200 n.l.) získal první znalosti anatomie právě pitvou makaků. Také ve středověku, kdy byly pitvy na člověku nepřijatelné, se anatomická zkoumání opírala pouze o nálezy u opic. V renesanci se začíná rozvíjet také srovnávací anatomie primátů a člověka. Holandský anatom Nicolas Tulp (1593 – 1674) a Angličan Edward Tyson (1643–1708) studovali anatomii šimpanze. Primáti se pak v posledních desetiletích stali nepostradatelným pokusným objektem v mnoha odvětvích biologicko-lékařského výzkumu. Pro výzkumné účely se používají především zástupci nadčeledi kočkodanovitých (cercopithecoidea), zejména makakové, kočkodani a pavíani. Makakové tvoří asi 64 % všech primátů používaných v experimentech. Ze zvířat původně pokusných se některé druhy opic staly zvířaty laboratorními. Opicím odchyťvaným v přírodě totiž stále více hrozí nebezpečí vyhubení. Rod makak (*Macaca*) je řazen do čeledi kočkodanovití a nadčeledi úzkonosí (cercopithecoidea). Do tohoto rodu je řazeno různými autory 11 – 19 druhů. Makakové jsou robustní opice s hmotností těla 3 – 20 kg. Přední a zadní končetiny mají přibližně stejnou délku. Projevují sexuální dimorfismus, který je mezi druhy variabilní. Mezdruhové rozdíly jsou v délce ocasu, srsti, struktuře penisu, v otékání sexuální kůže a v aspektech chování. Rod makak má původ v oblasti Středomoří, kde se na území Alžírsko nacházejí jeho nejstarší kosterní pozůstatky, jde o druh *M. flandrina*.

Druh makak rhesus (*Macaca mulatta*) obývá území od Afganistánu, přes severní Pákistán, severní a střední Indii, Nepál, Bangladéš, Thajsko, Laos, severní Vietnam po východní pobřeží Číny v úrovni 133 stupňů východní délky. V Kašmíru a Nepálu žije až ve výškách okolo 3 500 metrů nad mořem. Na tak velkém území tvoří makak rhesus řadu zeměpisných ras.

Zbarvení srsti makaka rhesuse je hnědé, rezavohnědé až žlutohnědé, břicho a vnitřní partie končetin jsou vždy světlejší. Kůže má barvu světle růžovou až modrofialovou. Oblast okolo řitního otvoru a pohlavních orgánů je většinou holá a vždy živě růžově až červeně zbarvená. To je nápadné především u starých samců a u samic, kterým v době říje tato partie těla zduří.



Makak rhesus se dožívá poměrně vysokého věku. V zajetí se dožil rhesus až 29 let, v přírodě se dožívá zpravidla věku nižšího. Makak rhesus žije v přírodě v poměrně velkých skupinách s nepříliš vyhraněným teritoriálním chováním. Žije ve velmi různorodém prostředí - ve městech, na vesnicích, v kláštrech, v zemědělsky obhospodařované krajině i v odlehlých pralesích. Po staletí žije rhesus v úzkém kontaktu s člověkem a mezi primáty není snad jiný druh, který by žil v tak širokých ekologických podmínkách od komensalizmu, tedy trvalého soužití s člověkem, až po zcela volný život v pralesích. Lesní makakové jsou relativně klidní. Opice téhož druhu žijící v Indii volně ve městech se odlišují zvýšenou vzájemnou agresivitou. Rhesusové ve vlastním prostředí žijí v menších skupinách 10 – 30 kusů. Ve městech tento počet však roste až na 50 jedinců. Jinak je sociální struktura primátů flexibilní a vychází vstříc vlivům prostředí. Skupiny jsou složeny z několika dospělých samců obklopených samicemi s mláďaty různého věku, rodinné klany opouštějí mladí samci. Poměr samců k samicím v těchto polyandrických skupinách je 1:2 až 1:3. Skupiny jsou relativně uzavřené s hierarchickým uspořádáním, despotickými vztahy a různým statutem obou pohlaví a věkových podskupin [22]. Způsobem života jsou makakové vázáni na stromy, avšak občas sestupují i na zem. Rostlinná složka tvoří hlavní podíl jídelníčku a je doplňována živočišnou potravou ve formě hmyzu, měkkýšů, ptačích vajec. Potenciálními predátory makaků ve volné přírodě jsou zejména draví ptáci, dříve to byl hlavně vlk a levhart skvrnitý.

Významnou úlohu měl a má makak rhesus v humánní medicíně. Jeho jméno je spojeno s tzv. Rh faktorem. V současné době je využíván v biomedicínském výzkumu i v dalších oblastech, zejména v etologii.

K našemu experimentálnímu výzkumu jsme vybrali opici makak rhesus, protože její anatomické, fyziologické, biochemické rysy a chování se velmi přibližují člověku včetně reakce na anestetika. Získané výsledky jsou proto snadněji aplikovatelné v humánní anesteziologii než při použití jiných druhů pokusných zvířat.

Základní biologické hodnoty makaka rhesuse [32, 42]:

- Dechová frekvence: 38 (30 – 50) dechů za minutu
- Dechový objem: 39 ml
- Minutový ventilace: 1,4 l za minutu
- Srdeční frekvence: 192 (165 – 280) tepů za minutu
- Krevní tlak: 20 – 21,3/14,7 – 16,8 kPa, resp. 140 – 160/110 – 130 mmHg

- Arteriální pH: 7,34
- $P_{aO_2}$ : 12,8 kPa (96 mmHg)
- $P_{aCO_2}$ : 5,73 kPa (43 mmHg)
- Hemoglobin: 120 (65 – 125) g.l<sup>-1</sup>
- Hematokrit: 0,42
- Erytrocyty:  $5 \cdot 10^{12} \cdot l^{-1}$
- Leukocyty:  $11,3 \cdot 10^9 \cdot l^{-1}$
- Celkový objem krve: 75 ml.kg<sup>-1</sup>, resp. 4 – 8 % tělesné hmotnosti
- Průměrná rektální teplota: 38,9 (38,4 – 39,6) °C
- Průměrný věk: 12 let
- Maximální věk: 30 let
- Průměrná délka těla: 65 – 72 cm
- Hmotnost dospělého zvířete: 3 – 15 kg (samci 6 – 15 kg, samice 3 – 8 kg)
- Délka ocasu: 18 – 30 cm
- Spotřeba krmiva na den: 4 – 5 % tělesné hmotnosti
- Počet chromozomů: 42

## 4. Experimentální část - imobilizace primátů

### 4.1. Úvod

K anestézii primátů je nejčastěji používáno disociativní anestetikum ketamin samotné nebo v kombinaci s alfa<sub>2</sub> agonisty [31, 80]. Dříve to byl xylazin, od 90. let minulého století je to stále častěji vysoce receptorově specifický alfa<sub>2</sub> agonista medetomidin [54]. Velkou předností této kombinace je rychlý nástup účinku a výrazná redukce dávky ketaminu a tím i jeho nežádoucích účinků. V mnohém ohledu působí obě skupiny farmak protichůdně. Ketamin má kardiostimulační účinek a zvyšuje krevní tlak a srdeční frekvenci. Alfa<sub>2</sub> agonisté mají naopak centrální sympatolytický účinek, kdy dochází k poklesu srdeční frekvence a krevního tlaku. Ketamin zvyšuje svalový tonus, alfa<sub>2</sub> agonisté ho centrálním mechanismem snižují. Obě farmaka v klinickém dávkování podstatně neovlivňují dýchání. Výsledkem je anestézie s výraznou svalovou relaxací, kardiovaskulární stabilitou a malým ovlivněním dýchání. Alfa<sub>2</sub> agonistickou komponentu této kombinace lze po uplynutí určité doby od aplikace antagonistovat specifickým antagonistou atipamezolem. Ve veterinární medicíně jsou používána racemická farmaka - racemický ketamin i racemický medetomidin, tzn. směs pravotočivých i levotočivých izomerů. V obou případech je levotočivý izomer méně účinný a částečně antagonistuje účinky pravotočivého izomeru. Proto se v humánní anesteziologii používá pravotočivý izomer ketaminu, který má 1,5 – 2 krát větší hypnotický a analgetický účinek než racemát [120]. Podobně byl syntetizován i pravotočivý vysoce specifický alfa<sub>2</sub> agonista dexmedetomidin. Jeho dávkování je rovněž poloviční, než je tomu u racemátu. O použití pravotočivého ketaminu i dexmedetomidinu u primátů jsou v literatuře skromné literární údaje [23, 93]. O užití naftylmedetomidinu u primátů nebylo dosud referováno.

Cílem pokusů bylo zhodnotit imobilizaci kombinací medetomidin - ketamin, jejich pravotočivých izomerů dexmedetomidin a dextroizomer ketaminu a kombinací naftylmedetomidin - ketamin z hlediska vlivu na chování, základní kardiorespirační parametry, rychlost psychomotorického zotavení a výskyt nežádoucích účinků u opice makak rhesus. Dále jsme chtěli zjistit, zda přidání akceleratoru hyaluronidázy ovlivní nástup účinku, trvání imobilizace a kardiorespirační funkce. Midazolam potencuje hypnotické účinky alfa<sub>2</sub> agonistů [91], proto jsme se rozhodli zjistit, zda přidání midazolamu umožní snížit dávky ketaminu v imobilizační směsi při zachování

imobilizačního účinku. V závěrečné sérii pokusů jsme hodnotili možnost antagonizace imobilizace po podání specifického antagonisty alfa<sub>2</sub> adrenoreceptoru atipamezolu.

## 4.2. Materiál a metodika

Výzkum byl prováděn na 95 opicích makak rhesus (*Macaca mulatta*) obojího pohlaví, stáří 2 – 5 let, hmotnosti 2,3 – 5,2 kg, chovaných v BioTestu Konárovice, s.r.o. Jsou zde chovány v chovných skupinách s velkými venkovními výběhy a mají standardní dietu doplněnou o vitamíny a minerály. Před pokusem nedostaly 12 hodin potravu, přístup k vodě byl volný. Experimenty byly schváleny Etickou komisí pro pokusy na zvířatech IKEM Praha a MZ ČR.

Opice jsme odchytili do podběráku a umístili jednotlivě do pytle. Zvířata jsme rozdělili do skupin k aplikaci jednotlivých kombinací farmak. Po vyjmutí z pytle jsme aplikovali tato farmaka jednorázovou injekcí do musculus deltoideus:

1. skupina medetomidin (Domitor Pfizer) v dávce  $50 \mu\text{g.kg}^{-1}$  i.m. spolu s ketaminem racemátem (Ketanest Parke Davis) v dávce  $3 \text{ mg.kg}^{-1}$  i.m. v jedné injekční stříkačce
2. skupina medetomidin (Domitor Pfizer) v dávce  $50 \mu\text{g.kg}^{-1}$  i.m. spolu s ketaminem racemátem (Ketanest Parke Davis) v dávce  $3 \text{ mg.kg}^{-1}$  i.m. s hyaluronidázou (Hylase – Dessau) v dávce 150 m.j. i.m. v jedné injekční stříkačce
3. skupina dexmedetomidin (Precedex – Abbott Laboratories) v dávce  $25 \mu\text{g.kg}^{-1}$  i.m. spolu s pravotočivým izomerem ketaminu (Ketanest S+ Parke Davis) v dávce  $2 \text{ mg.kg}^{-1}$  i.m. v jedné injekční stříkačce
4. skupina dexmedetomidin (Precedex – Abbott Laboratories) v dávce  $25 \mu\text{g.kg}^{-1}$  i.m. spolu s pravotočivým izomerem ketaminu (Ketanest S+ Parke Davis) v dávce  $2 \text{ mg.kg}^{-1}$  i.m. a hyaluronidázou (Hylase – Dessau) v dávce 150 m.j. i.m. v jedné injekční stříkačce
5. skupina naftymedetomidin (Faculty of Pharmacy, University of Helsinki, v koncentraci  $1 \text{ mg.ml}^{-1}$ ) v dávce  $50 \mu\text{g.kg}^{-1}$  i.m. s racemickým ketaminem (Ketanest Parke Davis) v dávce  $3 \text{ mg.kg}^{-1}$  spolu s hyaluronidázou (Hylase Dessau) 150 m.j. i.m. v jedné injekční stříkačce
6. skupina medetomidin (Domitor Pfizer) v dávce  $50 \mu\text{g.kg}^{-1}$  i.m. s racemickým ketaminem (Ketanest Parke Davis) v dávce  $1 \text{ mg.kg}^{-1}$  i.m., midazolamem

(Dormicum Roche) v dávce  $0,25 \text{ mg.kg}^{-1}$  i.m. spolu s hyaluronidázou (Hylase – Dessau) v dávce 150 m.j. i.m. v jedné injekční stříkačce

7. skupina dexmedetomidin (Precedex – Abbott Laboratories) v dávce  $25 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}$  i.m. s pravotočivým izomerem ketaminu (Ketanest S+ Parke Davis) v dávce  $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$  i.m., midazolamem (Dormicum Roche) v dávce  $0,25 \text{ mg.kg}^{-1}$  i.m. spolu s hyaluronidázou (Hylase – Dessau) v dávce 150 m.j. i.m. v jedné injekční stříkačce.

**Obr. 11 Aplikace farmak do musculus deltoideus.**



Po aplikaci injekce (obr. 11) jsme opice vypustili k pozorování změn v chování do malé klece. Zajímala nás především rychlost nástupu účinku (obr. 12). Ten byl charakterizován ztrátou agresivity (obr. 13), nástupem psychomotorické sedace, ataxií, přivíráním očí. Testovali jsme reakci na přímou dotykovou stimulaci a ztrátu agresivní reakce v odpověď na tuto stimulaci. Dále jsme sledovali v období nástupu účinku reakci na zvukový podnět (tlesknutí dlaní). Zaznamenali jsme čas imobilizace (ulehnutí zvířete v poloze na boku nebo zádech na podlahu klece) a čas ztráty úchopového reflexu. Sledovali jsme výskyt svalové relaxace (obr. 14).

**Obr. 12 Pozorování změn chování po aplikaci farmak.**



**Obr. 13 Ztráta agresivity účinkem farmak.**



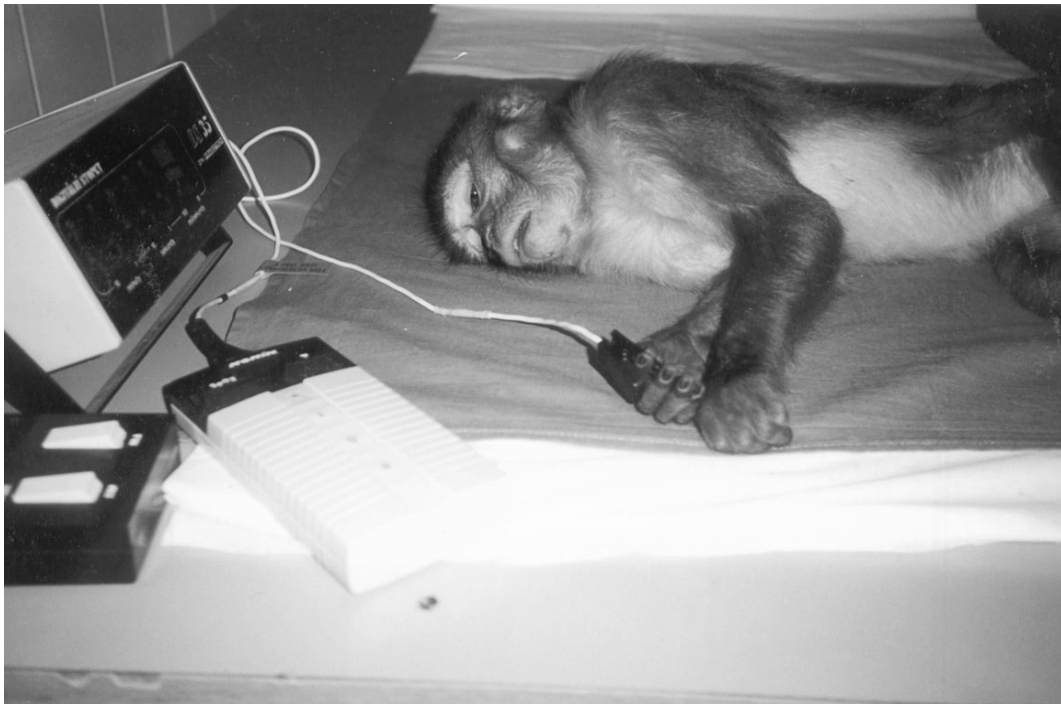
**Obr. 14 Svalová relaxace po kombinaci medetomidin – ketamin.**



U kombinace s naftylmedetomidinem jsme po předchozích pilotních pokusech zjistili, že nedochází vždy ke ztrátě vědomí, a proto jsme jako kritérium nástupu plného účinku zvolili úplnou ztrátu agresivity makaka s jeho plnou manipulovatelností. U každé opice jsme začali monitorovat saturaci hemoglobinu kyslíkem a tepovou frekvenci ihned po nástupu imobilizace pulzním oxymetrem (Nonin 80500 V). Sondu pulzního oxymetru jsme umístili na prsty zvířete (obr. 15) nebo na tvářovou sliznici. Ve skupině medetomidin - ketamin - hyaluronidáza a ve skupině naftylmedetomidin - ketamin - hyaluronidáza jsme u deseti zvířat měřili neinvazivně oscilometrickou metodou systolický, diastolický a střední arteriální tlak přístrojem Memoprint, S+B, MedVet v pětiminutových minutových intervalech (obr. 16). Manžetu jsme umístili mezi karpální skloubení a loket horní končetiny, jak to doporučuje Branson u psa a kočky [9]. V průběhu imobilizace jsme odečítali tělesnou teplotu z čipu umístěného v lopatkové krajině zvířete. Makakové byli drženi v průběhu imobilizace na termostatické, elektrické dečce. Zaznamenali jsme délku účinku a čas spontánního probuzení. Rovněž jsme pozorovali výskyt nežádoucích účinků - deprese dýchání, výskyt bradykardie, arytmií, excitačních projevů, zvracení. U vybraných zástupců skupin jsme ve 20. minutě imobilizace aplikovali specifického antagonistu alfa<sub>2</sub>

adrenoreceptoru atipamezol (Antisedan Pfizer) v dávce  $250 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  i.m. do musculus deltoideus. Sledovali jsme čas probuzení (ve skupině naftylmedetomidin - ketamin - hyaluronidáza změnu chování), v minutových intervalech jsme pak zaznamenávali změny v tepové frekvenci a saturaci hemoglobinu kyslíkem až do probuzení zvířete.

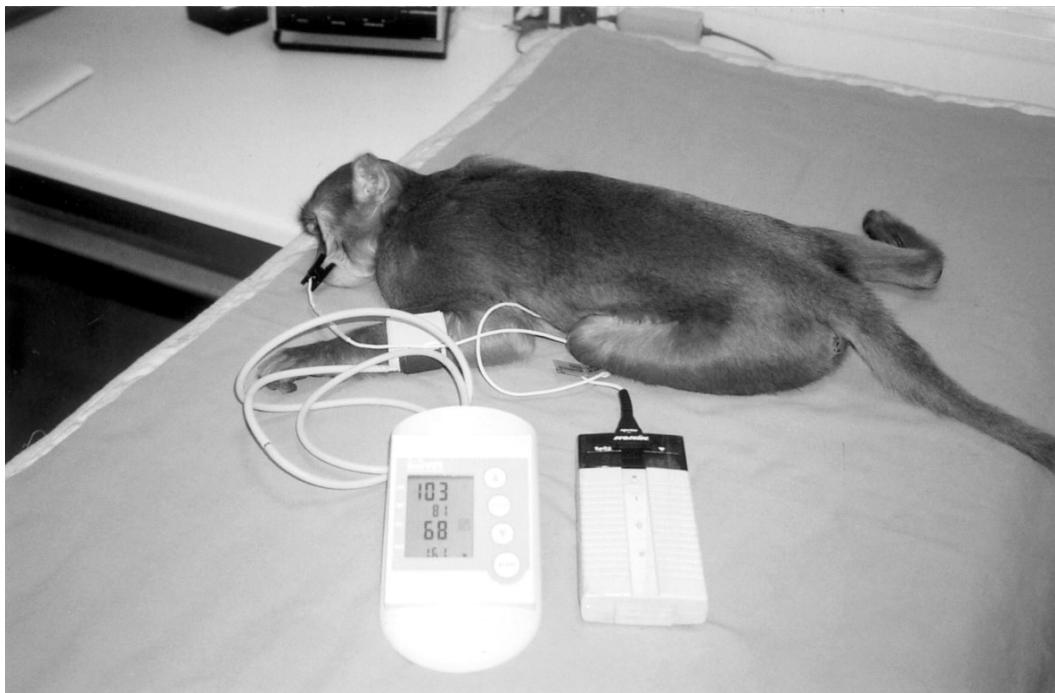
**Obr. 15 Sonda pulzního oxymetru (Nonin 80500 V) umístěná na prstu makaka.**



Statisticky jsme hodnotili v každé skupině opic změny v kardiopulzních parametrech párovým t - testem. Mezi skupinami opic jsme pak hodnotili rozdíly v nástupu účinku, imobilizační čas, ztrátu úchopového reflexu a základní hemodynamické a respirační parametry v čase a rychlost spontánního psychomotorického zotavení. K statistickému zhodnocení jsme použili ANOVA test pro opakovaná měření.



**Obr. 16** Měření krevního tlaku (přístroj S+B MedVet) a saturace hemoglobinu kyslíkem.



### **4.3. Výsledky**

Výsledky v tabulkách (tab. 7 – 16) prezentují hodnoty sledovaných parametrů, průměr a směrodatnou odchylku.

#### **Skupina medetomidin - ketamin (tab. 7)**

Nástup účinku byl za  $87,4 \pm 30,8$  sekund, imobilizační čas byl  $170,5 \pm 56,1$  sekund a ke ztrátě úchopového reflexu došlo za  $173,6 \pm 64,3$  sekund. Saturace hemoglobinu kyslíkem se pohybovala v průběhu imobilizace v průměru nad 93 %, pouze u jednoho zvířete byl maximální zaznamenaný pokles na 87 %. Tepová frekvence postupně klesala z výchozích  $124,5 \pm 21,3$  na  $102,3 \pm 15,4$  tepů za minutu ve 20. minutě. Pokles tepové frekvence je statisticky významný ( $p < 0,01$ ). Opice se probouzely za  $45,6 \pm 8,9$  minuty. V průběhu imobilizace došlo k výrazné svalové relaxaci. Nepozorovali jsme výskyt nežádoucích účinků (zvracení, bradykardie, třes).

**Tab. 7 Čas nástupu účinku, imobilizace, kardiopirační parametry a rychlost spontánního probouzení po kombinaci medetomidin - ketamin.**

| Medetomidin -<br>ketamin       | Nástup účinku (s) | Imobilizace (s) | Ztráta úchop. reflexu (s) | Saturace hemoglobinu<br>kyslíkem (%) |             |             |             |             | Tepová frekvence<br>(pulzy/minutu) |              |              |              |              | Probouzení (minuty) |
|--------------------------------|-------------------|-----------------|---------------------------|--------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------------|
|                                |                   |                 |                           | 3<br>min                             | 5<br>min    | 10<br>min   | 15<br>min   | 20<br>min   | 3<br>min                           | 5<br>min     | 10<br>min    | 15<br>min    | 20<br>min    |                     |
| 1.                             | 105               | 135             | 145                       | 93                                   | 95          | 99          | 99          | 100         | 142                                | 133          | 123          | 118          | 96           | 60                  |
| 2.                             | 180               | 300             | 300                       | 95                                   | 98          | 93          | 94          | 95          | 181                                | 178          | 160          | 147          | 137          | 42                  |
| 3.                             | 60                | 120             | 130                       | 93                                   | 90          | 92          | 92          | 96          | 124                                | 137          | 125          | 118          | 115          | 62                  |
| 4.                             | 50                | 90              | 100                       | 96                                   | 94          | 94          | 93          | 94          | 138                                | 143          | 127          | 116          | 112          | 43                  |
| 5.                             | 90                | 150             | 150                       | 94                                   | 91          | 87          | 87          | 91          | 123                                | 126          | 115          | 106          | 110          | 45                  |
| 6.                             | 70                | 120             | 120                       | 93                                   | 94          | 97          | 97          | 97          | 129                                | 131          | 122          | 112          | 115          | 35                  |
| 7.                             | 110               | 120             | 120                       | 92                                   | 92          | 91          | 92          | 94          | 127                                | 125          | 116          | 109          | 108          | 58                  |
| 8.                             | 50                | 153             | 150                       | 98                                   | 99          | 98          | 98          | 95          | 112                                | 113          | 110          | 102          | 103          | 40                  |
| 9.                             | 80                | 330             | 330                       | 91                                   | 92          | 86          | 90          | 92          | 146                                | 138          | 133          | 120          | 103          | 36                  |
| 10.                            | 100               | 185             | 195                       | 93                                   | 95          | 94          | 99          | 98          | 125                                | 119          | 115          | 100          | 101          | 61                  |
| 11.                            | 60                | 117             | 125                       | 89                                   | 90          | 92          | 94          | 100         | 115                                | 110          | 103          | 95           | 89           | 46                  |
| 12.                            | 70                | 110             | 120                       | 88                                   | 86          | 97          | 95          | 86          | 126                                | 115          | 108          | 101          | 95           | 40                  |
| 13.                            | 55                | 290             | 300                       | 96                                   | 98          | 95          | 98          | 96          | 152                                | 145          | 144          | 138          | 138          | 45                  |
| 14.                            | 60                | 140             | 140                       | 98                                   | 98          | 98          | 95          | 100         | 129                                | 130          | 114          | 110          | 108          | 38                  |
| 15.                            | 130               | 160             | 160                       | 95                                   | 97          | 99          | 98          | 99          | 100                                | 102          | 94           | 89           | 84           | 41                  |
| 16.                            | 80                | 165             | 165                       | 96                                   | 96          | 92          | 92          | 91          | 100                                | 100          | 94           | 82           | 78           | neudáno             |
| 17.                            | 110               | 140             | 140                       | 100                                  | 100         | 100         | 97          | 98          | 109                                | 107          | 105          | 100          | 97           | neudáno             |
| 18.                            | 115               | 240             | 240                       | neudáno                              | 99          | 98          | 96          | 99          | neudáno                            | 110          | 108          | 103          | 96           | neudáno             |
| 19.                            | 90                | 170             | 170                       | 100                                  | 100         | 97          | 100         | 99          | 102                                | 100          | 96           | 97           | 94           | 48                  |
| 20.                            | 70                | 135             | 135                       | 100                                  | 100         | 100         | 100         | 100         | 86                                 | 93           | 91           | 86           | 85           | 35                  |
| 21.                            | 100               | 210             | 210                       | neudáno                              | 98          | 98          | 98          | 99          | neudáno                            | 96           | 89           | 84           | 84           | neudáno             |
| <b>Průměr</b>                  | <b>87,4</b>       | <b>170,5</b>    | <b>173,6</b>              | <b>94,7</b>                          | <b>95,3</b> | <b>95,1</b> | <b>95,4</b> | <b>96,1</b> | <b>124,5</b>                       | <b>121,5</b> | <b>113,9</b> | <b>106,3</b> | <b>102,3</b> | <b>45,6</b>         |
| <b>Směrodatná<br/>odchylka</b> | <b>30,8</b>       | <b>65,1</b>     | <b>64,3</b>               | <b>3,4</b>                           | <b>3,9</b>  | <b>3,9</b>  | <b>3,4</b>  | <b>3,7</b>  | <b>21,3</b>                        | <b>20,0</b>  | <b>17,4</b>  | <b>16,1</b>  | <b>15,4</b>  | <b>8,9</b>          |

**Tab. 8 Čas nástupu účinku, imobilizace, kardiorespirační parametry a rychlost spontánního probouzení po kombinaci medetomidin - ketamin - hyaluronidáza.**

| Medetomidin -<br>ketamin -<br>hyaluronidáza | Nástup účinku (s) | Imobilizace (s) | Ztráta úchop. reflexu (s) | Saturace hemoglobinu<br>kyslíkem (%) |             |             |             |             | Tepová frekvence<br>(pulzy/minutu) |              |              |             |              | Probouzení (minuty) |
|---------------------------------------------|-------------------|-----------------|---------------------------|--------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------------------------------------|--------------|--------------|-------------|--------------|---------------------|
|                                             |                   |                 |                           | 3<br>min                             | 5<br>min    | 10<br>min   | 15<br>min   | 20<br>min   | 3<br>min                           | 5<br>min     | 10<br>min    | 15<br>min   | 20<br>min    |                     |
| 1.                                          | 55                | 90              | 90                        | 86                                   | 90          | 90          | 90          | 93          | 120                                | 120          | 109          | 105         | 110          | 50                  |
| 2.                                          | 50                | 90              | 90                        | 88                                   | 87          | 83          | 83          | 88          | 140                                | 137          | 134          | 125         | 120          | 65                  |
| 3.                                          | 50                | 130             | 140                       | 90                                   | 94          | 93          | 92          | 94          | 116                                | 94           | 74           | 77          | 112          | 74                  |
| 4.                                          | 60                | 110             | 110                       | 95                                   | 93          | 93          | 94          | 96          | 103                                | 113          | 103          | 105         | 108          | 79                  |
| 5.                                          | 60                | 95              | 100                       | 88                                   | 90          | 91          | 93          | 94          | 100                                | 116          | 107          | 102         | 133          | 81                  |
| 6.                                          | 60                | 170             | 170                       | 98                                   | 98          | 98          | 97          | 98          | 106                                | 120          | 118          | 110         | 117          | 52                  |
| 7.                                          | 60                | 110             | 110                       | 94                                   | 92          | 92          | 94          | 96          | 112                                | 110          | 102          | 100         | 96           | 62                  |
| 8.                                          | 35                | 115             | 115                       | 99                                   | 92          | 89          | 93          | 99          | 121                                | 120          | 108          | 98          | 89           | 123                 |
| 9.                                          | 40                | 135             | 135                       | 90                                   | 90          | 97          | 97          | 99          | 144                                | 149          | 143          | 137         | 132          | 39                  |
| 10.                                         | 60                | 95              | 100                       | 96                                   | 94          | 97          | 94          | 91          | 153                                | 150          | 136          | 127         | 121          | 105                 |
| 11.                                         | 40                | 80              | 90                        | 91                                   | 90          | 94          | 96          | 94          | 107                                | 114          | 113          | 110         | 110          | 74                  |
| 12.                                         | 35                | 96              | 105                       | 94                                   | 94          | 91          | 96          | 96          | 155                                | 135          | 140          | 132         | 127          | 85                  |
| 13.                                         | 120               | 120             | 150                       | 97                                   | 99          | 97          | 98          | 92          | 111                                | 106          | 100          | 92          | 92           | 62                  |
| 14.                                         | 60                | 100             | 100                       | 96                                   | 97          | 97          | 97          | 95          | 76                                 | 110          | 93           | 88          | 87           | 56                  |
| 15.                                         | 60                | 180             | 210                       | 95                                   | 96          | 94          | 94          | 94          | 85                                 | 97           | 95           | 92          | 96           | 67                  |
| 16.                                         | 70                | 120             | 120                       | 96                                   | 97          | 95          | 98          | 95          | 72                                 | 78           | 75           | 71          | 71           | neudáno             |
| 17.                                         | 70                | 105             | 105                       | 95                                   | 97          | 97          | 98          | 95          | 70                                 | 85           | 79           | 73          | 71           | 68                  |
| 18.                                         | 100               | 135             | 135                       | 94                                   | 94          | 93          | 94          | 94          | 70                                 | 83           | 71           | 67          | 65           | neudáno             |
| 19.                                         | 60                | 115             | 115                       | 100                                  | 99          | 97          | 95          | 94          | 82                                 | 100          | 78           | 71          | 75           | neudáno             |
| 20.                                         | 75                | 85              | 85                        | 96                                   | 97          | 96          | 98          | 99          | 100                                | 113          | 115          | 105         | 104          | 53                  |
| <b>Průměr</b>                               | <b>61,0</b>       | <b>113,8</b>    | <b>118,8</b>              | <b>93,9</b>                          | <b>94,0</b> | <b>93,7</b> | <b>94,6</b> | <b>94,8</b> | <b>107,2</b>                       | <b>112,5</b> | <b>104,7</b> | <b>99,4</b> | <b>101,8</b> | <b>70,3</b>         |
| <b>Směrodatná<br/>odchylka</b>              | <b>19,8</b>       | <b>25,7</b>     | <b>30,1</b>               | <b>3,8</b>                           | <b>3,4</b>  | <b>3,6</b>  | <b>3,4</b>  | <b>2,7</b>  | <b>26,0</b>                        | <b>19,5</b>  | <b>21,8</b>  | <b>20,4</b> | <b>20,3</b>  | <b>20,0</b>         |

**Tab. 9 Průběh krevního tlaku po kombinaci medetomidin - ketamin - hyaluronidáza.**

| Medetomidin -<br>ketamin -<br>hyaluronidáza | TK systolický (mmHg) |       |        |        |        | TK diastolický (mmHg) |       |        |        |        | TK střední (mmHg) |       |        |        |        |
|---------------------------------------------|----------------------|-------|--------|--------|--------|-----------------------|-------|--------|--------|--------|-------------------|-------|--------|--------|--------|
|                                             | 3 min                | 5 min | 10 min | 15 min | 20 min | 3 min                 | 5 min | 10 min | 15 min | 20 min | 3 min             | 5 min | 10 min | 15 min | 20 min |
| 1.                                          | neudáno              | 110   | 104    | 106    | 106    | neudáno               | 48    | 53     | 50     | 50     | neudáno           | 70    | 71     | 70     | 70     |
| 2.                                          | neudáno              | 157   | 141    | 158    | 167    | neudáno               | 98    | 90     | 100    | 100    | neudáno           | 119   | 108    | 121    | 124    |
| 3.                                          | 127                  | 126   | 123    | 116    | 103    | 69                    | 67    | 63     | 58     | 95     | 90                | 88    | 84     | 79     | 75     |
| 4.                                          | 111                  | 109   | 98     | 105    | 103    | 63                    | 63    | 57     | 50     | 41     | 80                | 80    | 72     | 70     | 63     |
| 5.                                          | neudáno              | 111   | 103    | 100    | 94     | neudáno               | 65    | 59     | 52     | 52     | neudáno           | 82    | 75     | 69     | 61     |
| 6.                                          | 117                  | 113   | 116    | 126    | 123    | 75                    | 74    | 70     | 75     | 78     | 90                | 88    | 87     | 93     | 94     |
| 7.                                          | 111                  | 108   | 107    | 104    | 105    | 69                    | 71    | 70     | 68     | 67     | 84                | 85    | 84     | 81     | 81     |
| 8.                                          | 139                  | 146   | 141    | 139    | 114    | 80                    | 104   | 77     | 75     | 59     | 101               | 119   | 100    | 98     | 79     |
| 9.                                          | 104                  | 106   | 93     | 96     | 89     | 58                    | 50    | 56     | 58     | 31     | 75                | 68    | 70     | 72     | 52     |
| 10.                                         | 123                  | 122   | 118    | 116    | 93     | 63                    | 73    | 60     | 54     | 44     | 84                | 91    | 81     | 76     | 61     |
| Průměr                                      | 118,9                | 120,8 | 114,4  | 116,6  | 109,7  | 68,1                  | 71,3  | 65,5   | 64,0   | 58,1   | 86,3              | 89,0  | 83,2   | 82,9   | 76,0   |
| Směrodatná<br>odchylka                      | 11,8                 | 17,5  | 16,7   | 19,5   | 22,5   | 7,6                   | 18,0  | 11,4   | 15,9   | 19,9   | 8,4               | 17,5  | 12,6   | 16,6   | 20,8   |

**Skupina medetomidin - ketamin - hyaluronidáza (tab. 8)**

Nástup účinku byl za  $61,0 \pm 19,8$  sekund, imobilizační čas byl  $113,8 \pm 25,7$  sekund a ztráta úchopového reflexu za  $118,8 \pm 30,1$  sekund. Rozdíly oproti první skupině (bez akcelérátoru hyaluronidázy) jsou statisticky významné ( $p < 0,01$ ). Saturace hemoglobinu kyslíkem byla v průběhu imobilizace v průměru nad 93 %. Srdeční frekvence poklesla ze  $107,2 \pm 26,0$  na  $101,8 \pm 20,3$  tepů za minutu. Tento pokles je statisticky významný ( $p < 0,01$ ). Systolický krevní tlak klesnul ze  $118,9 \pm 11,8$  torrů ve třetí minutě na  $109,7 \pm 22,5$  torrů ve 20. minutě ( $p < 0,05$ ), diastolický krevní tlak klesl z  $68,1 \pm 7,6$  mmHg na  $58,1 \pm 19,9$  mmHg a střední arteriální tlak se snížil z  $86,3 \pm 8,4$  mmHg na  $76,0 \pm 20,8$  torrů ( $p < 0,05$ ) (tab. 9). Probouzení nastalo později, v průměru za  $70,3 \pm 20,0$  minut. Rozdíly

v psychomotorickém zotavení oproti skupině s hyaluronidázou a bez hyaluronidázy jsou statisticky významné ( $p < 0,01$ ).

**Tab. 10 Čas nástupu účinku, imobilizace, kardiorespirační parametry a rychlost spontánního probouzení po kombinaci dexmedetomidin - dextroizomer ketaminu.**

| Dexmedetomidin -<br>dextroizomer<br>ketaminu | Nástup účinku (s) | Imobilizace (s) | Ztráta úchop. reflexu (s) | Saturace hemoglobinu<br>kyslíkem (%) |          |           |           |           | Tepová frekvence<br>(pulzy/minutu) |          |           |           |           | Probouzení (minuty) |
|----------------------------------------------|-------------------|-----------------|---------------------------|--------------------------------------|----------|-----------|-----------|-----------|------------------------------------|----------|-----------|-----------|-----------|---------------------|
|                                              |                   |                 |                           | 3<br>min                             | 5<br>min | 10<br>min | 15<br>min | 20<br>min | 3<br>min                           | 5<br>min | 10<br>min | 15<br>min | 20<br>min |                     |
| 1.                                           | 60                | 100             | 100                       | 100                                  | 97       | 95        | 99        | 95        | 132                                | 131      | 117       | 113       | 107       | 85                  |
| 2.                                           | 60                | 150             | 180                       | 100                                  | 96       | 96        | 93        | 95        | 113                                | 132      | 122       | 110       | 106       | 75                  |
| 3.                                           | 46                | 135             | 135                       | 95                                   | 98       | 98        | 95        | 97        | 100                                | 105      | 99        | 100       | 105       | 43                  |
| 4.                                           | 38                | 130             | 130                       | 96                                   | 89       | 97        | 90        | 97        | 118                                | 123      | 117       | 112       | 110       | 54                  |
| 5.                                           | 65                | 95              | 120                       | 94                                   | 94       | 93        | 92        | 93        | 128                                | 127      | 111       | 109       | 105       | 56                  |
| 6.                                           | 40                | 110             | 110                       | 93                                   | 90       | 96        | 93        | 100       | 118                                | 117      | 112       | 106       | 102       | 49                  |
| 7.                                           | 50                | 70              | 90                        | 93                                   | 98       | 99        | 99        | 96        | 156                                | 157      | 152       | 147       | 145       | 55                  |
| 8.                                           | 60                | 90              | 90                        | 99                                   | 93       | 92        | 92        | 96        | 131                                | 137      | 124       | 119       | 116       | 60                  |
| 9.                                           | 55                | 210             | 210                       | neudáno                              | 98       | 98        | 94        | 95        | arytmie                            | 103      | 85        | 81        | 83        | 70                  |
| 10.                                          | 70                | 139             | 160                       | 94                                   | 93       | 91        | 99        | 94        | 119                                | 116      | 109       | 105       | 98        | 45                  |
| Průměr                                       | 54,4              | 122,9           | 132,5                     | 96,0                                 | 94,6     | 95,5      | 94,6      | 95,8      | 123,9                              | 124,8    | 114,8     | 110,2     | 107,7     | 59,2                |
| Směrodatná<br>odchylka                       | 10,1              | 37,6            | 37,9                      | 2,7                                  | 3,2      | 2,6       | 3,1       | 1,8       | 14,7                               | 15,1     | 16,5      | 15,6      | 14,9      | 12,9                |

#### Skupina dexmedetomidin - dextroizomer ketaminu (tab. 10)

Nástup účinku byl za  $54,4 \pm 10,1$  sekund, imobilizační čas byl  $122,9 \pm 37,6$  sekund a ztráta úchopového reflexu za  $132,5 \pm 37,9$  sekund. Rozdíly oproti první skupině (medetomidin – ketamin) jsou statisticky významné ( $p < 0,01$ ). Saturace hemoglobinu kyslíkem byla v průběhu imobilizace nad 94 %. Tepová frekvence se snížila z výchozích

123,9 ± 14,7 tepů za minutu na 107,7 ± 14,9 tepů za minutu ve 20. minutě. Pokles tepové frekvence ve skupině je statisticky významný (p < 0,01). V průběhu imobilizace byl pozorován krátkodobý výskyt arytmií u jednoho zvířete. K probouzení došlo v průměru za 59,2 ± 12,9 minut. Rozdíl oproti první skupině (medetomidin - ketamin) je statisticky významný (p < 0,01).

**Tab. 11 Čas nástupu účinku, imobilizace, kardiopirační parametry a rychlost spontánního probouzení po kombinaci dexmedetomidin - dextroizomer ketaminu - hyaluronidáza.**

| Dexmedetomidin -<br>dextroizomer ketaminu -<br>hyaluronidáza | Nástup účinku (s) | Imobilizace (s) | Ztráta úchop. reflexu (s) | Saturace hemoglobinu<br>kyslíkem (%) |       |        |        |        | Tepová frekvence<br>(pulzy/minutu) |         |        |        |        | Probouzení (minuty) |
|--------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------|---------------------------|--------------------------------------|-------|--------|--------|--------|------------------------------------|---------|--------|--------|--------|---------------------|
|                                                              |                   |                 |                           | 3 min                                | 5 min | 10 min | 15 min | 20 min | 3 min                              | 5 min   | 10 min | 15 min | 20 min |                     |
|                                                              |                   |                 |                           | 1.                                   | 45    | 120    | 120    | 95     | 93                                 | 98      | 97     | 97     | 130    |                     |
| 2.                                                           | 105               | 175             | 220                       | neudáno                              | 87    | 90     | 85     | 74     | arytmie                            | 90      | 99     | 95     | 97     | neudáno             |
| 3.                                                           | 55                | 94              | 94                        | 92                                   | 94    | 94     | 94     | 93     | 94                                 | 103     | 84     | 79     | 76     | neudáno             |
| 4.                                                           | 45                | 180             | 180                       | neudáno                              | 98    | 93     | 100    | 98     | arytmie                            | 144     | 136    | 117    | 109    | 50                  |
| 5.                                                           | 45                | 90              | 110                       | 95                                   | 93    | 99     | 98     | 98     | arytmie                            | 159     | 141    | 115    | 104    | 51                  |
| 6.                                                           | 45                | 72              | 72                        | 98                                   | 98    | 96     | 94     | 95     | 136                                | 130     | 119    | 118    | 95     | neudáno             |
| 7.                                                           | 80                | 120             | 120                       | neudáno                              |       | 96     | 96     | 98     | arytmie                            | arytmie | 99     | 90     | 77     | neudáno             |
| 8.                                                           | 57                | 110             | 120                       | 98                                   | 89    | 90     | 90     | 94     | 130                                | 135     | 118    | 116    | 114    | neudáno             |
| 9.                                                           | 50                | 80              | 100                       | 95                                   | 98    | 95     | 94     | 92     | 110                                | 114     | 107    | 104    | 97     | neudáno             |
| 10.                                                          | 55                | 105             | 105                       | 97                                   | 99    | 100    | 98     | 95     | 133                                | 149     | 141    | 141    | 137    | neudáno             |
| Průměr                                                       | 58,2              | 114,6           | 124,1                     | 95,7                                 | 94,3  | 95,1   | 94,6   | 93,4   | 122,2                              | 129,3   | 116,9  | 108,5  | 101,3  | 50,5                |
| Směrodatná<br>odchylka                                       | 18,6              | 34,8            | 41,4                      | 2,0                                  | 4,1   | 3,3    | 4,2    | 6,8    | 15,1                               | 21,4    | 18,5   | 16,5   | 16,9   | 0,5                 |

### **Skupina dexmedetomidin - dextroizomer ketaminu - hyaluronidáza (tab. 11)**

Nástup účinku byl za  $58,2 \pm 18,6$  sekund, imobilizační čas byl  $114,6 \pm 34,8$  sekund a ztráta úchopového reflexu za  $124,1 \pm 41,4$  sekund. Kratší čas imobilizace je oproti skupině bez hyaluronidázy statisticky významný ( $p < 0,05$ ). Saturace hemoglobinu kyslíkem byla v průběhu imobilizace nad 94 %. Tepová frekvence se snížila ze  $123,9 \pm 14,7$  tepů za minutu na  $107,7 \pm 14,9$  tepů za minutu. Rozdíly jsou statisticky významné ( $p < 0,01$ ). Pozorován byl krátkodobý výskyt arytmií u čtyř zvířat. Spontánní probuzení nastalo za  $50,5 \pm 0,5$  minut.

### **Skupina naftylmedetomidin - ketamin - hyaluronidáza (tab. 12)**

Nástup účinku projevující se ataxií mírnou sedací a redukcí agresivity jsme pozorovali za  $62,5 \pm 13,9$  sekund. K úplné ztrátě agresivity s plnou manipulovatelností zvířete došlo za  $120,4 \pm 26,1$  sekund. Ke ztrátě úchopového reflexu došlo za  $128,5 \pm 31,4$  sekund. Za 2 – 4 minuty od aplikace jsme mohli vyndat opici z klece. U 7 zvířat z patnácti nedošlo v průběhu imobilizace ke ztrátě vědomí. Zvířata seděla na laboratorním stole, tolerovala dotyky na různých částech těla bez obranných reakcí. Rovněž bylo možno umístit sondu pulzního oxymetru na tvář zvířete. U 8 zvířat došlo postupně k ztrátě vědomí za 5 – 8 minut od injekce. Ztráta vědomí trvala 8 – 15 minut, poté se zvíře opět probudilo. Čas spontánního probuzení v této skupině tedy nemohl být stanoven. Výchozí srdeční frekvence ve třetí minutě byla  $128,7 \pm 19,1$  tepů za minutu a klesla na  $118,5 \pm 27,3$  tepů za minutu ve dvacáté minutě. Rozdíl v tepové frekvenci je statisticky významný ( $p < 0,05$ ). Saturace hemoglobinu kyslíkem stoupla v průběhu imobilizace z výchozích  $94,1 \pm 3,4$  % na  $95,6 \pm 3,3$  %. Rozdíl je statisticky nevýznamný.

Systolický krevní tlak klesl ze  $125,0 \pm 12,0$  mmHg ve 3. minutě na  $112,7 \pm 18,8$  mmHg ve 20. minutě. Rozdíl je statisticky významný ( $p < 0,05$ ), diastolický krevní tlak klesl z výchozích  $74,2 \pm 7,7$  mmHg na  $66,9 \pm 14,1$  mmHg ve 20. minutě a střední arteriální tlak klesl z výchozích  $93,6 \pm 2,5$  mmHg na  $83,8 \pm 13,4$  mmHg ve 20. minutě ( $p < 0,05$ ) (tab. 13).

**Tab. 12 Čas nástupu účinku, imobilizace, kardiorespirační parametry a rychlost spontánního probouzení po kombinaci naphylmedetomidin - ketamin - hyaluronidáza.**

| Naphylmedetomidin -<br>ketamin -<br>hyaluronidáza | Nástup účinku (s) | Imobilizace (s) | Ztráta uchop. reflexu (s) | Saturace hemoglobinu<br>kyslíkem (%) |             |             |             |             | Tepová frekvence (pulzy/minutu) |              |              |              |              |
|---------------------------------------------------|-------------------|-----------------|---------------------------|--------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|---------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|                                                   |                   |                 |                           | 3<br>min                             | 5<br>min    | 10<br>min   | 15<br>min   | 20<br>min   | 3<br>min                        | 5<br>min     | 10<br>min    | 15<br>min    | 20<br>min    |
| 1.                                                | 60                | 90              | 90                        | 94                                   | 92          | 98          | 99          | 99          | 142                             | 142          | 127          | 126          | 115          |
| 2.                                                | 60                | 90              | 90                        | 98                                   | 98          | 97          | 100         | 98          | 143                             | 139          | 148          | 155          | 153          |
| 3.                                                | 48                | 110             | 110                       | 91                                   | 90          | 96          | 100         | 100         | 130                             | 129          | 120          | 124          | 128          |
| 4.                                                | 50                | 100             | 180                       | 92                                   | 93          | 96          | 99          | 97          | 132                             | 125          | 122          | 103          | 94           |
| 5.                                                | 60                | 140             | 140                       | 98                                   | 94          | 100         | 94          | 92          | 144                             | 136          | 123          | 106          | 108          |
| 6.                                                | 100               | 130             | 130                       | 99                                   | 100         | 100         | 98          | 100         | 167                             | 172          | 155          | 198          | 180          |
| 7.                                                | 60                | 105             | 105                       | 99                                   | 96          | 97          | 94          | 92          | 132                             | 130          | 124          | 107          | 99           |
| 8.                                                | 55                | 90              | 90                        | 88                                   | 89          | 92          | 92          | 93          | 120                             | 115          | 98           | 99           | 88           |
| 9.                                                | 80                | 135             | 135                       | 91                                   | 94          | 98          | 98          | 90          | 93                              | 102          | 93           | 90           | 98           |
| 10.                                               | 50                | 180             | 180                       | 90                                   | 98          | 100         | 94          | 99          | 120                             | 145          | 133          | 131          | 125          |
| 11.                                               | 60                | neudáno         | neudáno                   | 92                                   | 90          | 94          | 96          | 96          | 113                             | 110          | 102          | 100          | 102          |
| 12.                                               | 60                | 130             | 130                       | 99                                   | 93          | 94          | 98          | 97          | 145                             | 140          | 132          | 124          | 144          |
| 13.                                               | 55                | 130             | 130                       | 93                                   | 93          | 93          | 90          | 96          | 106                             | 110          | 102          | 103          | 100          |
| 14.                                               | 60                | 135             | 160                       | 93                                   | 98          | 93          | 94          | 93          | 115                             | 120          | 101          | 94           | 93           |
| 15.                                               | 80                | neudáno         | neudáno                   | neudáno                              | neudáno     | 90          | 99          | 92          | neudáno                         | neudáno      | 129          | 155          | 150          |
| <b>Průměr</b>                                     | <b>62,5</b>       | <b>120,4</b>    | <b>128,5</b>              | <b>94,1</b>                          | <b>94,1</b> | <b>95,9</b> | <b>96,3</b> | <b>95,6</b> | <b>128,7</b>                    | <b>129,6</b> | <b>120,6</b> | <b>121,0</b> | <b>118,5</b> |
| <b>Směrodatná<br/>odchylka</b>                    | <b>13,9</b>       | <b>26,1</b>     | <b>31,4</b>               | <b>3,8</b>                           | <b>3,4</b>  | <b>3,1</b>  | <b>3,1</b>  | <b>3,3</b>  | <b>19,1</b>                     | <b>18,2</b>  | <b>18,3</b>  | <b>29,4</b>  | <b>27,3</b>  |



**Tab. 13 Průběh krevního tlaku po kombinaci naphylmedetomidin - ketamin - hyaluronidáza.**

| Naphylmedetomidin -<br>ketamin -<br>hyaluronidáza | TK systolický (mmHg) |              |              |              |              | TK diastolický (mmHg) |             |             |             |             | TK střední (mmHg) |             |             |             |             |
|---------------------------------------------------|----------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-----------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|                                                   | 3<br>min             | 5<br>min     | 10<br>min    | 15<br>min    | 20<br>min    | 3<br>min              | 5<br>min    | 10<br>min   | 15<br>min   | 20<br>min   | 3<br>min          | 5<br>min    | 10<br>min   | 15<br>min   | 20<br>min   |
| 1.                                                |                      | 102          | 95           | 102          | 129          |                       | 61          | 54          | 63          | 88          |                   | 76          | 69          | 77          | 103         |
| 2.                                                |                      | 125          | 120          | 108          | 112          |                       | 80          | 76          | 63          | 65          |                   | 94          | 92          | 77          | 82          |
| 3.                                                | 115                  | 123          | 134          | 137          | 130          | 79                    | 76          | 86          | 88          | 84          | 93                | 93          | 103         | 106         | 101         |
| 4.                                                |                      | 103          | 103          | 104          | 97           |                       | 68          | 66          | 67          | 60          |                   | 81          | 80          | 81          | 74          |
| 5.                                                |                      | 108          | 103          | 93           | 87           |                       | 64          | 66          | 60          | 49          |                   | 80          | 82          | 72          | 65          |
| 6.                                                | 123                  | 111          | 91           | 87           | 89           | 68                    | 59          | 54          | 45          | 51          | 93                | 84          | 68          | 54          | 65          |
| 7.                                                | 115                  | 115          | 108          | 158          | 102          | 79                    | 74          | 62          | 103         | 70          | 92                | 89          | 79          | 123         | 82          |
| 8.                                                |                      |              | 120          | 120          | 124          |                       |             | 73          | 79          | 78          |                   |             | 90          | 94          | 95          |
| 9.                                                | 144                  | 118          | 113          | 114          | 143          | 64                    | 75          | 76          | 70          | 51          | 92                | 91          | 90          | 86          | 83          |
| 10.                                               | 128                  | 118          | 116          | 106          | 114          | 81                    | 76          | 63          | 66          | 73          | 98                | 91          | 82          | 81          | 88          |
| <b>Průměr</b>                                     | <b>125,0</b>         | <b>113,7</b> | <b>110,3</b> | <b>112,9</b> | <b>112,7</b> | <b>74,2</b>           | <b>70,3</b> | <b>67,6</b> | <b>70,4</b> | <b>66,9</b> | <b>93,6</b>       | <b>86,6</b> | <b>83,5</b> | <b>85,1</b> | <b>83,8</b> |
| <b>Směrodatná<br/>odchylka</b>                    | <b>12,0</b>          | <b>8,2</b>   | <b>12,9</b>  | <b>21,1</b>  | <b>18,8</b>  | <b>7,7</b>            | <b>7,5</b>  | <b>10,2</b> | <b>16,1</b> | <b>14,1</b> | <b>2,5</b>        | <b>6,5</b>  | <b>10,7</b> | <b>19,0</b> | <b>13,4</b> |

**Skupina medetomidin - racemický ketamin - midazolam - hyaluronidáza (tab. 14)**

Nástup účinku byl za  $52,9 \pm 16,7$  sekund, imobilizační čas byl  $121,5 \pm 51$  sekund současně se ztrátou úchopového reflexu. Saturace hemoglobinu kyslíkem byla v průběhu imobilizace nad 95 %. Tepová frekvence se snížila ze  $126,5 \pm 14,8$  tepů za minutu na  $113,1 \pm 14,3$  tepů za minutu ve 20. minutě. Rozdíly jsou statisticky významné ( $p < 0,01$ ). Opice se probouzely za  $81,2 \pm 11$  minut. Přidání malé dávky midazolamu v dávce  $0,25 \text{ mg.kg}^{-1}$  umožnilo snížit dávku racemického ketaminu na  $1 \text{ mg.kg}^{-1}$  i.m.

**Tab. 14 Čas nástupu účinku imobilizace, kardiorespirační parametry a rychlost spontánního probouzení po kombinaci medetomidin - ketamin - midazolam - hyaluronidáza.**

| Medetomidin -<br>ketamin - midazolam -<br>hyaluronidáza | Nástup účinku (s) | Imobilizace (s) | Ztráta uchop. reflexu (s) | Saturace hemoglobinu<br>kyslíkem (%) |          |           |           |           | Tepová frekvence (pulzy/minutu) |          |           |           |           | Probouzení (minuty) |
|---------------------------------------------------------|-------------------|-----------------|---------------------------|--------------------------------------|----------|-----------|-----------|-----------|---------------------------------|----------|-----------|-----------|-----------|---------------------|
|                                                         |                   |                 |                           | 3<br>min                             | 5<br>min | 10<br>min | 15<br>min | 20<br>min | 3<br>min                        | 5<br>min | 10<br>min | 15<br>min | 20<br>min |                     |
|                                                         |                   |                 |                           | 1.                                   | 44       | 110       | 110       | 96        | 100                             | 100      | 96        | 100       | 122       |                     |
| 2.                                                      | 20                | 20              | 20                        | 92                                   | 88       | 95        | 93        | 96        | 127                             | 123      | 120       | 118       | 117       | 76                  |
| 3.                                                      | 55                | 160             | 160                       | 100                                  | 97       | 94        | 95        | 95        | 136                             | 129      | 113       | 111       | 109       | 87                  |
| 4.                                                      | 55                | 120             | 120                       | 99                                   | 99       | 97        | 95        | 92        | 130                             | 124      | 107       | 105       | 105       | 68                  |
| 5.                                                      | 60                | 120             | 120                       | 94                                   | 98       | 96        | 92        | 90        | 92                              | 95       | 98        | 96        | 96        | 81                  |
| 6.                                                      | 55                | 95              | 95                        | 97                                   | 97       | 100       | 100       | 100       | 108                             | 119      | 99        | 94        | 93        | 64                  |
| 7.                                                      | 55                | 130             | 130                       | 97                                   | 98       | 97        | 97        | 99        | 118                             | 116      | 109       | 104       | 102       | 86                  |
| 8.                                                      | 90                | 165             | 165                       | 100                                  | 93       | 96        | 95        | 98        | 115                             | 133      | 134       | 125       | 124       | 105                 |
| 9.                                                      | 40                | 80              | 80                        | 87                                   | 92       | 91        | 91        | 90        | 131                             | 154      | 137       | 131       | 130       | 75                  |
| 10.                                                     | 55                | 215             | 215                       | 88                                   | 92       | 94        | 93        | 93        | 132                             | 132      | 124       | 120       | 115       | 81                  |
| Průměr                                                  | 52,9              | 121,5           | 121,5                     | 95                                   | 95,4     | 96        | 94,7      | 95,3      | 121,1                           | 126,5    | 118,8     | 115,1     | 113,1     | 81,2                |
| Směrodatná<br>odchylka                                  | 16,7              | 50,1            | 50,1                      | 4,5                                  | 3,7      | 2,6       | 2,5       | 3,7       | 12,7                            | 14,8     | 15,7      | 15,7      | 14,3      | 11,0                |

**Skupina dexmedetomidin - dextroizomer ketaminu - midazolam - hyaluronidáza (tab. 15)**

Nástup účinku byl za  $52 \pm 10$  sekund, imobilizační čas byl  $123,3 \pm 35,3$  sekundy, čas ztráty úchopového reflexu byl  $127,8 \pm 33,3$  sekund. Saturace hemoglobinu kyslíkem byla v průběhu imobilizace nad 95 %. Tepová frekvence se snížila ze  $132,1 \pm 18,2$  tepů za minutu na  $119,6 \pm 8,1$  tepů za minutu ve 20. minutě. Rozdíly jsou statisticky významné.

( $p < 0,01$ ). Probouzení bez použití specifického antagonisty nastalo za  $83 \pm 15,3$  minut. Příklad midazolamu umožnil snížit dávku pravotočivého izomeru ketaminu na  $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$  i.m.

### **Kombinace alfa<sub>2</sub> agonista - ketamin a vliv specifického antagonisty atipamezolu (tab. 16)**

Atipamezol byl aplikován u zástupců skupin medetomidin - ketamin - hyaluronidáza, dexmedetomidin - dextroizomer ketaminu - hyaluronidáza a skupiny medetomidin - midazolam - ketamin - hyaluronidáza. Po aplikaci atipamezolu došlo k výraznému zvýšení srdeční frekvence z výchozích  $103,0 \pm 13,6$  na  $123,0 \pm 20,8$  tepů za minutu v první minutě od aplikace na  $136,3 \pm 18,5$  tepů za minutu ve druhé minutě a  $142,2 \pm 19,7$  tepů za minutu ve třetí minutě. Rozdíly oproti výchozím hodnotám jsou statisticky vysoce významné ( $p < 0,001$ ). Saturace hemoglobinu kyslíkem se zvyšovala z výchozích  $94,0 \pm 2,0$  na  $96,8 \pm 2,5$  %. Rozdíl je opět statisticky významný ( $p < 0,001$ ). K probuzení zvířat došlo za 2 – 6 minut od aplikace specifického antagonisty a obnovilo se agresivní chování. V průběhu antagonizace jsme nepozorovali žádné vedlejší účinky.

Atipamezol jsme podali ve 20. minutě imobilizace kombinací naftylmedetomidin - ketamin - hyaluronidáza. V této skupině došlo po podání specifického antagonisty Atipamezolu pouze ke snížení sedace a ke zvýšení lokomotorické aktivity bez návratu agresivního chování v průměru za  $2,8 \pm 1,1$  minut.

Tělesná teplota se snížila během imobilizace o  $0,5 - 1,2$  stupně Celsia.

**Tab. 15 Čas nástupu účinku, imobilizace, kardiorespirační parametry a rychlost spontánního probouzení po kombinaci dexmedetomidin - dextroizomer ketaminu - midazolam - hyaluronidáza.**

| Dexmedetomidin –<br>dextroizomer ketaminu –<br>midazolam –<br>hyaluronidáza | Nástup účinku (s) | Imobilizace (s) | Ztráta úchop.reflexu (s) | Saturace hemoglobinu<br>kyslíkem (%) |             |             |             |             | Tepová frekvence<br>(pulzy/minutu) |              |              |              |              | Probouzení (minuty) |
|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------|--------------------------|--------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------------|
|                                                                             |                   |                 |                          | 3<br>min                             | 5<br>min    | 10<br>min   | 15<br>min   | 20<br>min   | 3<br>min                           | 5<br>min     | 10<br>min    | 15<br>min    | 20<br>min    |                     |
| 1.                                                                          | 47                | 90              | 90                       | 95                                   | 98          | 98          | 93          | 99          | 110                                | 122          | 112          | 112          | 114          | 110                 |
| 2.                                                                          | 30                | 150             | 150                      | 92                                   | 100         | 96          | 98          | 98          | 145                                | 140          | 130          | 124          | 122          | 56                  |
| 3.                                                                          | 60                | 200             | 200                      | 100                                  | 98          | 98          | 95          | 93          | 167                                | 153          | 129          | 130          | 127          | 105                 |
| 4.                                                                          | 60                | 120             | 120                      | 98                                   | 98          | 97          | 96          | 96          | 135                                | 135          | 120          | 113          | 110          | 77                  |
| 5.                                                                          | 55                | 150             | 150                      | 99                                   | 95          | 93          | 95          | 96          | 116                                | 118          | 114          | 113          | 110          | 79                  |
| 6.                                                                          | 44                | 90              | 90                       | 92                                   | 92          | 96          | 92          | 97          | 120                                | 120          | 122          | 127          | 116          | 73                  |
| 7.                                                                          | 57                | 100             | 100                      | 96                                   | 95          | 94          | 95          | 92          | 157                                | 157          | 145          | 138          | 140          | 83                  |
| 8.                                                                          | 50                | 90              | 130                      | 100                                  | 100         | 100         | 100         | 97          | 119                                | 121          | 132          | 122          | 119          | 85                  |
| 9.                                                                          | 65                | 120             | 120                      | 84                                   | 92          | 92          | 92          | 96          | 120                                | 127          | 125          | 121          | 118          | 79                  |
| 10.                                                                         | 54                | 122             | 127                      | 94                                   | 95          | 96          | 95          | 96          | 130                                | 131          | 125          | 121          | 118          | 82                  |
| <b>Průměr</b>                                                               | <b>52,0</b>       | <b>123,3</b>    | <b>127,8</b>             | <b>95,1</b>                          | <b>96,4</b> | <b>96,0</b> | <b>95,1</b> | <b>96,0</b> | <b>132,1</b>                       | <b>132,6</b> | <b>125,4</b> | <b>122,2</b> | <b>119,6</b> | <b>83,0</b>         |
| <b>Směrodatná<br/>odchylka</b>                                              | <b>10</b>         | <b>35,3</b>     | <b>33,3</b>              | <b>4,9</b>                           | <b>2,9</b>  | <b>2,4</b>  | <b>2,5</b>  | <b>2,1</b>  | <b>18,9</b>                        | <b>13,8</b>  | <b>9,5</b>   | <b>8,2</b>   | <b>8,9</b>   | <b>15,3</b>         |

**Tab. 16 Vliv atipamezolu na tepovou frekvenci a saturaci hemoglobinu kyslíkem při antagonizaci účinku imobilizace s alfa<sub>2</sub> adrenergí komponentou.**

| Imobilizace                                           | Tepová frekvence (pulzy/minutu) |       |       |       |       |       |       |       | Saturace hemoglobinu kyslíkem (%) |       |       |       |       |       |       |       |
|-------------------------------------------------------|---------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-----------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|                                                       | před aplikací                   | 1 min | 2 min | 3 min | 4 min | 5 min | 6 min | 7 min | před aplikací                     | 1 min | 2 min | 3 min | 4 min | 5 min | 6 min | 7 min |
| Medetomidin – ketamin – hyaluronidáza                 | 125                             | 160   | 170   | 181   | 182   |       |       |       | 93                                | 91    | 92    | 94    | 95    |       |       |       |
|                                                       | 78                              | 86    | 106   | 112   | 110   | 111   |       |       | 96                                | 95    | 95    | 95    | 95    | 95    |       |       |
|                                                       | 102                             | 110   | 130   | 133   | 133   | 135   |       |       | 93                                | 93    | 92    | 90    | 89    | 90    | 93    | 100   |
| Dexmedetomidin – dextroizomer ketamin – hyaluronidáza | 110                             | 135   | 141   | 145   | 140   |       |       |       | 97                                | 93    | 92    | 96    | 95    |       |       |       |
|                                                       | 105                             | 125   | 130   | 140   | 150   | 152   | 157   |       | 93                                | 94    | 94    | 95    | 96    | 96    | 97    |       |
|                                                       | 83                              | 104   | 116   | 119   | 128   | 125   | 124   | 124   | 95                                | 90    | 91    | 90    | 98    | 95    | 94    | 93    |
| Medetomidin – ketamin – midazolam – hyaluronidáza     | 117                             | 145   | 155   | 155   | 157   | 157   | 156   | 164   | 96                                | 94    | 92    | 95    | 93    | 96    | 97    | 97    |
|                                                       | 109                             | 129   | 133   | 135   | 132   | 132   |       |       | 95                                | 98    | 98    | 98    | 98    | 98    |       |       |
|                                                       | 105                             | 131   | 156   | 166   | 185   |       |       |       | 92                                | 95    | 96    | 96    | 95    |       |       |       |
|                                                       | 96                              | 105   | 126   | 136   | 139   | 132   | 132   | 140   | 90                                | 91    | 92    | 92    | 93    | 92    | 93    | 97    |
| Průměr                                                | 103,0                           | 123,0 | 136,3 | 142,2 | 145,6 | 134,9 | 142,3 | 142,7 | 94,0                              | 93,4  | 93,4  | 94,1  | 94,7  | 94,6  | 94,8  | 96,8  |
| Směrodatná odchylka                                   | 13,6                            | 20,8  | 18,5  | 19,7  | 22,4  | 14,5  | 14,5  | 16,4  | 2,0                               | 2,2   | 2,2   | 2,5   | 2,5   | 2,5   | 1,8   | 2,5   |

#### 4.4. Diskuze

Ketamin jako monoanestetikum je dosud používán k imobilizaci primátů v širokém rozmezí 4 – 40 mg.kg<sup>-1</sup> i.m. v závislosti na velikosti zvířete [57]. Pro primáty hmotnosti 10 – 30 kg se doporučuje ketamin v dávkách 10 – 15 mg.kg<sup>-1</sup> i.m. U kosmanů se uvádí ketamin v dávce 20 mg.kg<sup>-1</sup> i.m. Indukční čas je 4 – 8 minut, délka účinku 20 – 40 minut a psychomotorické zotavení trvá 60 – 180 minut. Toto dávkování je vhodné pro RTG vyšetření, biochemické vyšetření, testování tuberkulózy, k transportu zvířat.. Podobně Brack, Göldenboth a Rietschel uvádějí ketamin v dávkách 10 – 20 mg.kg<sup>-1</sup> i.m [8, 31, 89]. Účinek nastupuje za 3 – 6 minut a trvá v závislosti na dávce 10 – 50 minut. K prodloužení imobilizace je možné podat poloviční dávku i.m. nebo třetinovou i.v. Nevýhodou ketaminové anestézie je zvýšený svalový tonus, který se snižuje teprve při vyšších dávkách. Stejně tak je zvýšena i salivace. Zejména při nižším dávkování pozorujeme nechtěné pohyby končetin a vyplazování jazyka (znamení hadího jazyka). Oči jsou často doširoka otevřené a hrozí možnost poškození rohovky. V období probouzení se mohou vyskytnout psychomimetické příznaky po ketaminu.

Z těchto důvodů je nyní používána k imobilizaci primátů kombinace ketaminu s alfa<sub>2</sub> agonisty [80]. Od sedmdesátých let minulého století to byl především thiazinový derivát xylazin (Rompun Bayer). Naccarato studoval vliv různého dávkování obou farmak na rychlost indukce, délku anestézie a rychlost psychomotorického zotavení [78]. Ketamin dávali od 2,5 mg.kg<sup>-1</sup> až do 20 mg.kg<sup>-1</sup>, xylazin od 0,25 mg.kg<sup>-1</sup> do 2 mg.kg<sup>-1</sup>. Čím vyšší byly dávky xylazinu, tím kratší byl čas nástupu účinku. Anestézie však byla delší s prodlouženým psychomotorickým zotavením. Svalová relaxace byla výborná. Při kombinaci ketaminu v dávce 10 mg.kg<sup>-1</sup> i.m. a xylazinu 1 mg.kg<sup>-1</sup> i.m. dosahovala anestézie délky v průměru 90 minut, při dávce xylazinu 2 mg.kg<sup>-1</sup> i.m. dosahovala anestézie v průměru 130 minut. Při podání xylazinu v dávce 0,5 mg.kg<sup>-1</sup> i.m. to bylo 85 minut. U 24 různých druhů primátů v zoologické zahradě Wilhelma ve Stuttgartu se osvědčila kombinace xylazinu v dávce 0,5 mg.kg<sup>-1</sup> spolu s ketaminem v dávce 5 mg.kg<sup>-1</sup> [89]. Wiesner připravil v 70. letech tzv. Hellabrunnskou směs, která obsahovala v 1 ml 125 mg xylazinu a 100 mg ketaminu. Základní dávkování pro primáty bylo 0,01 ml.kg<sup>-1</sup>, tj. 2,5 mg.kg<sup>-1</sup> xylazinu a 2 mg.kg<sup>-1</sup> ketaminu. Tuto kombinaci jsme také testovali v předchozích pilotních pokusech a zjistili, že tato dávkování vede k výraznému poklesu srdeční frekvence. Při kombinaci ketamin - xylazin v dávkách dle Rietschela je imobilizační čas 149,0 ± 40,5 sekund a délka účinku 35 ± 7,2 minut, u Hellabrunnské směsi jsou

odpovídající hodnoty  $156,6 \pm 77,8$  sekund a  $82 \pm 10,6$  minut. Dlouhé psychomotorické zotavení po Hellabrunnské směsi je způsobeno vysokým dávkováním alfa<sub>2</sub> agonisty xylazinu.

Začátkem 90. let pronikají do anestézie nové deriváty alfa<sub>2</sub> agonistů, především vysoce specifický medetomidin (Domitor Pfizer). Jeho specifika alfa<sub>2</sub>/alfa<sub>1</sub> receptory je 1:1660, zatímco u xylazinu je pouze 1:220. O síle účinku svědčí srovnání dávkování medetomidinu a xylazinu. Jako úplný agonista má medetomidin ve vysokých dávkách hypnotický účinek. Se slabě selektivním agonistou xylazinem nemůžeme tohoto hypnoticko - anestetického účinku dosáhnout [66]. Medetomidin také potencuje anestetický účinek ketaminu více než xylazin [75]. U kočky byla zjištěna kvalitnější viscerální analgésie při nižší dávce ketaminu než při kombinaci xylazin - ketamin [109]. Dalšími farmaky ze skupiny alfa<sub>2</sub> agonistů jsou pravotočivý izomer medetomidinu dexmedetomin a naftylový analog medetomidinu naftylmedetomidin.

V pokusech na opicích makak rhesus jsme hodnotili imobilizaci kombinací medetomidin - ketamin, jejich pravotočivých izomerů (dexmedetomidin - dextroizomer ketaminu) a kombinací naftylmedetomidin - ketamin z hlediska vlivu na chování, základní kardiopulsační parametry, rychlost psychomotorického zotavení a výskyt nežádoucích účinků. Hodnotili jsme vliv hyaluronidázy na nástup a trvání imobilizace a kardiopulsační funkce. Testovali jsme možnost redukovat dávku ketaminu v imobilizační směsi přidáním malé dávky midazolamu. Hodnotili jsme vliv specifického antagonisty atipamezolu na rychlost probuzení po imobilizaci jednotlivými imobilizačními směsmi.

Dávkování jednotlivých anestetik v imobilizačních směsích v našem experimentu vycházelo z dávek používaných ve veterinární anestézii a pokusech na primátech, z našich předchozích pilotních pokusů a v případě naftylmedetomidinu i z faktu, že jeho udávaná afinita k alfa<sub>2</sub> adrenoreceptoru je stejná jako u medetomidinu [8, 31, 48].

Měření základních fyziologických hodnot je u zvířat obtížné, ať již pro řadu technických problémů plynoucích z jejich velké druhové variability, nebo pro fakt, že fyzický odchyt divokých zvířat je pro zvířata stresující nebo zcela neproveditelný [124]. Získání klidových výchozích parametrů v takovém případě není možné [101, 106, 125]. Invazivní měření krevního tlaku po arteriální kanylaci má u malých zvířat značné omezení. U koček je oscilometrická technika měření krevního tlaku srovnatelná s invazivním měřením, pokud se týká systolického krevního tlaku, diastolický krevní tlak bývá podhodnocen [9]. O zhodnocení přesnosti oscilometrické techniky u primátů nejsou k dispozici žádná literární data. V našich pokusech bylo možno poprvé změřit

kardiorespirační parametry až po nástupu imobilizace, eventuálně ztrátě agresivity účinkem farmak. Při antagonizaci účinku farmak bylo možno naposledy získat tato data před probuzením zvířete či návratem agresivity.

Při imobilizaci kombinací medetomidin - ketamin byl nástup účinku i bez akcelérátoru rychlý, trval 80 – 100 sekund, k imobilizaci došlo v průměru za 3 minuty. Probuzení nastalo v průměru za 46 minut. Saturace hemoglobinu kyslíkem byla v průběhu imobilizace nad 90 %, srdeční frekvence klesla ve 20. minutě až na hodnoty okolo 100 tepů za minutu. Přidání hyaluronidázy do imobilizační směsi způsobilo zrychlení nástupu účinku, který se pohyboval mezi 50 – 60 sekundami, k imobilizaci došlo v průměru za 110 sekund. Rozdíly oproti skupině bez hyaluronidázy byly statisticky významné. Probuzení nastalo ve skupině s akcelérátorem v průměru až za 70 minut. Rozdíl oproti první skupině bez hyaluronidázy byl statisticky významný. Toto zjištění je v souladu s literárními daty, která uvádějí, že hyaluronidáza významně zrychlí vstřebávání farmak a zároveň dojde ke výraznému zvýšení plazmatické koncentrace podaných farmak [118]. V našem experimentu však nebyly plazmatické koncentrace sledovány. Kardiorespirační parametry nebyly přidáním hyaluronidázy významně ovlivněny. V průběhu imobilizace krevní tlak postupně klesal. Po aplikaci alfa<sub>2</sub> agonistů je udáván bifázický průběh krevního tlaku. Nejprve časně po aplikaci dochází stimulací periferních receptorů ke krátkodobému vzestupu, poté centrálním účinkem dochází k dlouhodobějšímu poklesu krevního tlaku [96]. V našich pokusech tento bifázický účinek neprokázán nebyl, první hodnoty tlaku krve však bylo možno změřit teprve až po nástupu imobilizace.

Při použití kombinace pravotočivých izomerů medetomidinu a ketaminu byl nástup účinku v průměru již za 54 sekund a imobilizační čas byl 2 – 2,5 minuty. O několik sekund později vyhasl i úchopový reflex. Saturace hemoglobinu kyslíkem byla v průběhu imobilizace okolo 94 %. Srdeční frekvence se v průběhu imobilizace snížila až na hodnotu 100 tepů za minutu. K probuzení došlo v průměru za 60 minut. V nástupu účinku a v imobilizačním čase jsou rozdíly mezi skupinami medetomidin - ketamin a dexmedetomidin - dextroizomer ketaminu statisticky významné. To znamená, že při uvedeném dávkování je zřejmě účinek pravotočivých izomerů obou farmak silnější. Při kombinaci pravotočivých izomerů jsme však zaznamenali výskyt bradyarytmií, jejichž bližší analýza nebyla provedena (v našem experimentu nebylo monitorováno EKG). Pravděpodobně rychlým přeladěním vegetativní inervace srdce (sympatolytický a vagomimetický účinek) dochází ke vzniku arytmií. Po přidání hyaluronidázy ke směsi pravotočivých izomerů se imobilizační čas ještě poněkud zkrátil, ale výrazně se prohloubil



výskyt arytmií. Tepová frekvence v prvních minutách imobilizace klesla a docházelo k četným bradyarytmiím, které v průběhu dalších minut opět vymizely. Tento fakt nepřímo podporuje naši hypotézu o mechanismu vzniku arytmií.

Naftylmedetomidin je nový derivát alfa<sub>2</sub> agonistů. V pokusech in vitro bylo prokázáno, že je vysoce účinný a má vysokou afinitu a selektivitu k alfa<sub>2</sub> adrenergním receptorům [48, 65]. V experimentálních studiích byl sledován vliv naftylmedetomidinu na chování u myši a ovlivnění chování a kardiorespiračních parametrů u králíka [38, 115, 116, 117]. V pokusech na myších bylo zjištěno, že dávka naftylmedetomidinu nutná k redukci lokomotorického chování je přibližně třicetkrát vyšší než dávka dexmedetomidinu, zatímco agresivní chování bylo redukováno již při dávce, která byla pouze patnáctkrát vyšší než dávka dexmedetomidinu. Tyto výsledky ukázaly na vysokou specifitu pro antiagresivní účinek a větší terapeutickou šíři s ohledem na užití k sedaci a ovlivnění lokomoce. Zajímalo nás, zda budeme schopni tento specifický antiagresivní účinek naftylmedetomidinu prokázat při užití v kombinaci s ketaminem u makaka rhesuse. K urychlení nástupu účinku byl použit akcelerátor hyaluronidáza. Čas nástupu účinku, charakteristický sedací, ataxií, přivíráním očí a snížením agresivity, byl srovnatelný s kombinací medetomidin - ketamin - hyaluronidáza. Úplné imobilizace se ztrátou vědomí jsme však nedosáhli u všech zvířat, opice s kombinací naftylmedetomidin - ketamin - hyaluronidáza byly zcela neagresivní, plně manipulovatelné, ale zůstávaly po většinu času při vědomí. Během imobilizace nedošlo k významnějšímu poklesu saturace hemoglobinu kyslíkem. Pokles srdeční frekvence a hodnot systémového krevního v průběhu imobilizace byl hranici statistické významnosti. Po aplikaci specifického antagonisty atipamezolu nedošlo k úplnému odeznění účinku naftylmedetomidinu, antiagresivní účinek přetrvával. Tyto výsledky jsou ve shodě s předchozími experimenty u myši a králíka [38, 115, 116]. Zejména neúplná antagonizace účinků naftylmedetomidinu atipamezolem podporuje názor o povaze naftylmedetomidinu jako látky s vysokou afinitou a selektivitou k alfa<sub>2</sub> adrenergním receptorům, ale nízkou vnitřní aktivitou [48, 65]. O užití kombinace naftylmedetomidin - ketamin pro imobilizaci primátů nebylo dosud v literatuře referováno. Na základě našich dosažených výsledků lze říci, že naftylmedetomidin v kombinaci s ketaminem ovlivňuje u primátů kardiorespirační funkce v minimální míře. Tato kombinace navozuje imobilizaci úplnou ztrátou agresivity bez dosažení obligátní ztráty vědomí. Kombinace naftylmedetomidin - ketamin má potenciál rozšířit paletu alfa<sub>2</sub> agonistů používaných v anesteziologii a pro specifický antiagresivní účinek

naftylmedetomidinu by byla vhodná jako kalmativum při tlumení agresivního chování za mimořádných podmínek.

K redukci psychomimetických účinků ketaminu bývá v humánní anesteziologii často používán ve vodě rozpustný benzodiazepin midazolam. Neovlivňuje však podstatně dávkování ketaminu. Joslin doporučuje k imobilizaci ketamin v dávce 10 - 20 mg.kg<sup>-1</sup> i.m. spolu s diazepamem v dávce 0,5 - 1 mg.kg<sup>-1</sup> i.m. [57]. Diazepam je však nerozpustný ve vodě a jeho vstřebávání po intramuskulární aplikaci je nestandardní. Plazmatické hladiny kolísají. Z tohoto hlediska je daleko vhodnější midazolam [2].

V našich pokusech jsme však použili midazolam v nízké dávce v trojkombinaci medetomidin - midazolam - ketamin a dexmedetomidin - midazolam - pravotočivý izomer ketaminu. Midazolam v dávce 0,25 mg.kg<sup>-1</sup> i.m. použitý v kombinaci s medetomidinem umožnil zredukovat dávku ketaminu ve směsi až na 1 mg.kg<sup>-1</sup> i.m., aniž byl podstatně ovlivněn imobilizační účinek. Při kombinaci s dexmedetomidinem a dextroizomerem ketaminu byla dávka pravotočivého ketaminu zredukována dokonce na 0,5 mg.kg<sup>-1</sup> i.m. Nástup účinku a čas imobilizace byly přitom velmi krátké a srovnatelné s dvojkombinací kombinací medetomidin - ketamin, respektive dexmedetomidin - dextroizomer ketaminu. Tato data jsou v souladu s údaji o synergickém účinku alfa<sub>2</sub> agonistů a benzodiazepinů [91]. Probouzení bylo velmi klidné, bez excitací a ovlivnění kardiopulsačních parametrů. V případě kombinace pravotočivé izomery - midazolam - hyaluronidáza nedocházelo ke vzniku arytmií jako při kombinaci dexmedetomidin - dextroizomer ketaminu - hyaluronidáza. Právě přidáním malé dávky midazolamu, který má antiarytmické a antifibrilační účinky, lze pravděpodobně omezit vznik případných arytmií. V modelu místní ischémie myokardu u psa bylo prokázáno, že ketamin neovlivňuje nepříznivě fibrilační prahy po okluzi větve levé koronární tepny. Fibrilační práh zůstává přibližně na stejných hodnotách [44]. Naopak alfa<sub>2</sub> agonisté klonidin a medetomidin zvyšují výrazně fibrilační prahy již v časně fázi místní ischémie myokardu [45]. Při kombinaci alfa<sub>2</sub> agonistů s ketaminem převládá vliv alfa<sub>2</sub> agonistů a dochází tím k výraznému zvýšení fibrilačních prahů i nad výchozí hodnoty. Samotné benzodiazepiny včetně midazolamu zvyšují mírně fibrilační prahy v časně fázi místní ischémie srdeční a potencují v tomto ohledu také účinek alfa<sub>2</sub> agonistů. To znamená, že kombinace medetomidin - ketamin - midazolam má teoreticky výrazný antiarytmický a antifibrilační (kardiostabilizační) účinek při akutní ischémii srdeční. Výsledky experimentu prokázaly, že anestézie kombinací alfa<sub>2</sub> agonista - ketamin - midazolam - hyaluronidáza je kardiopulsačně vysoce stabilní s rychlým nástupem účinku a velmi dobrou říditelností. Díky výraznému synergickému

účinku farmak je možno významně zredukovat dávkování ketaminu, který jediný nemá vzhledem k ovlivnění řady neurotransmiterových systémů specifického antagonistu.

Specifický antagonist alfa<sub>2</sub> adrenoreceptoru atipamezol úspěšně antagonizoval centrální účinky medetomidinu a jeho pravotočivého izomeru dexmedetomidinu během několika minut. Po aplikaci atipamezolu intramuskulárně ve 20. minutě imobilizace jsme pozorovali již během 35 – 45 sekund vzestup srdeční frekvence, následovalo prohloubení dýchání a vzestup saturace hemoglobinu kyslíkem. K náhlému probuzení zvířete došlo za 2 – 6 minut po aplikaci antagonisty u všech sledovaných kombinací. Atipamezol jsme aplikovali v pětinasobné dávce ve srovnání s medetomidinem a v desetinásobné dávce ve srovnání s dexmedetomidinem. Rovněž v trojkombinaci s midazolamem došlo po aplikaci antagonisty k rychlému probuzení. Nebylo zapotřebí použít specifického antagonistu benzodiazepinů - flumazenil. Z toho je zřejmé, že dominantní účinek při návratu vědomí hraje specifický antagonist alfa<sub>2</sub> adrenoreceptoru atipamezol. Po antagonizaci účinku atipamezolem se zvýšila významně srdeční frekvence a saturace hemoglobinu kyslíkem, což je ve shodě s dostupnými literárními daty [95]. Vliv antagonizace na krevní tlak nebyl v našem experimentu sledován. Zvýšená salivace a excitační projevy popisované po antagonizaci atipamezolem nebyly v našich pokusech pozorovány [95]. Psychomimetické účinky ketaminu tedy nebyly účinkem atipamezolu demaskovány.

V našich pokusech jsme pozorovali mírný pokles tělesné teploty (0,5 – 1,2 stupně Celsia), ačkoliv byla zvířata umístěna během imobilizace na termostabilní dečce. Pokles tělesné teploty je dobře dokumentován v průběhu anestezie zvláště u malých zvířat. Je výsledkem poklesu produkce tepla spojeného s chyběním svalové aktivity nebo přímým účinkem alfa<sub>2</sub> agonistů na noradrenergní hypotalamické mechanismy, které se podílejí na termoregulaci [60]. Výraznou salivaci, která je popisována po podání ketaminu u primátů, jsme při kombinaci s alfa<sub>2</sub> agonisty nepozorovali, což je ve shodě s literárními údaji [109].

## 5. Klinická část – sedace pacientů podstupujících endovaskulární neurointervence

### 5.1. Úvod

Rozvoj endovaskulárních neurointervenčních postupů přináší výrazný nárůst počtu výkonů, u kterých je zajištění anesteziologické péče jednou z podmínek jejich realizace. Anesteziolog musí znát povahu jednotlivých výkonů, aby mohl zajistit bezpečnost pacienta a vyhovět požadavkům jak ze strany pacienta, tak výkon provádějícího radiologa. Neurointervenci lze provést v celkové anestézii nebo monitorované sedaci [3]. Výhody a nevýhody obou postupů shrnuje tab. 17 a tab.18.

**Tab. 17 Výhody a nevýhody celkové anestézie [103].**

| Výhody                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Nevýhody                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Naprostá nehybnost, nejsou pohybové artefakty</li><li>• Zajištěné dýchací cesty</li><li>• Možnost řízené ventilace a dočasné řízené apnoe</li><li>• Možnost snazší manipulace s krevním tlakem</li><li>• Možno ošetřit děti a nespolupracující dospělé</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Větší ovlivnění kardiovaskulárního systému</li><li>• Nemožnost rozpoznat vzniklou poruchu vědomí</li><li>• Nemožnost provést funkční neurologické testy</li><li>• Nutnost spoléhat na anatomické zobrazení</li></ul> |

**Tab. 18 Výhody a nevýhody monitorované sedace [103].**

| Výhody                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Nevýhody                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Zachované obranné reflexy dýchacích cest</li><li>• Menší ovlivnění kardiovaskulárního systému</li><li>• Zachovaný kontakt, spolupráce</li><li>• Možnost časnějšího rozpoznání komplikací</li><li>• Možnost provést funkční neurologické testy</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Není naprostá nehybnost, pohybové artefakty</li><li>• Nutnost urgentního zajištění dýchacích cest v případě komplikace</li><li>• Není možnost řízené ventilace a řízené dočasné apnoe</li><li>• Obtížnější manipulace s krevním tlakem</li><li>• Není vhodná pro děti, nespolupracující dospělé a extrémně dlouhé výkony</li></ul> |

Monitorovaná sedace (monitored anaesthesia care) je technika, která spočívá v systémové aplikaci látek s analgetickým a sedativním účinkem, při čemž jsou adekvátními metodami monitorovány vitální funkce pacienta. Na rozdíl od celkové anestézie však nedochází ke ztrátě vědomí, pacient je dle stupně sedace schopen komunikace, je výrazně psychicky uvolněn, zbaven strachu, úzkosti a bolesti, na výkon má amnézii. Při monitorované sedaci dochází k menšímu ovlivnění funkce kardiovaskulárního systému, zůstává zachována spontánní ventilace a ochranné reflexy dýchacích cest [86]. Monitorovaná sedace je v praxi využívána při endovaskulární léčbě mozkových arteriovenózních malformací (mAVM) a stenóz karotických tepen (SK) perkutánní angioplastikou se zavedením stentu a protekcí vůči embolizaci. Kromě obecného požadavku na motorický klid, hemodynamickou stabilitu, dostatečnou spontánní ventilaci, sedaci, anxiolýzu a analgezii je nezbytné vyvarovat se systémové hypertenze a zejména zachovat dobrý kontakt s nemocným umožňující orientačně zhodnotit neurologický stav a provést funkční neurologické testy. Z tohoto pohledu se soubor nemocných podstupujících endovaskulární intervenční léčbu jevil jako velmi vhodný pro sledování charakteristik analgosedace kombinací dexmedetomidin - ketamin - midazolam.

Ideální látka k sedaci zatím nebyla nalezena [122]. K monitorované sedaci se využívá kombinace látek se sedativně-hypnoticko-anxiolytickými, analgetickými a sympatolytickými účinky (tab. 19).

**Tab. 19 Látky užívané k monitorované sedaci [122].**

| <b>Léková skupina</b>                       | <b>Zástupci</b>                                | <b>Hlavní účinek</b>                              |
|---------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| <b>Barbituráty</b>                          | Methohexital                                   | Sedativní                                         |
| <b>Nebarbiturátová asociační anestetika</b> | Propofol                                       | Sedativní                                         |
| <b>Disociační anestetika</b>                | Ketamin                                        | Analgetický, sedativní                            |
| <b>Benzodiazepiny</b>                       | Midazolam, diazepam                            | Anxiolytický, amnestický, sedativní               |
| <b>Opioidy</b>                              | Fentanyl, sufentanil, alfentanil, remifentanil | Analgetický                                       |
| <b>Alfa<sub>2</sub> agonisté</b>            | Klonidin                                       | Vegetativně stabilizující, analgetický, sedativní |

Sedace kombinací opioidů s midazolamem nebo propofolem patří v současné době k nejužívanějším. Hlavní nevýhodou těchto kombinací je riziko vzniku dechové deprese. Proto pokračuje hledání nové kombinace farmak vhodné k monitorované sedaci. Jedním z hlavních kandidátů je agonista alfa<sub>2A</sub> adrenoreceptoru dexmedetomidin, který je používán ke krátkodobé sedaci na jednotkách intenzivní péče [40]. Sedace dexmedetomidinem je charakteristická tím, že nemocný nevyrušován pospává, ale jakmile je aplikován taktilní nebo zvukový podnět, rychle se probouzí a je schopen reakce a adekvátní komunikace [79, 82]. Dexmedetomidin má slabý analgetický účinek, který může být potencován ketaminem, a méně výrazný anxiolytický a amnestický účinek než benzodiazepiny [33, 107]. Ačkoliv je dexmedetomidin úspěšně užíván k sedaci při „awake“ kraniotomiích, o jeho použití pro neurointervenční výkony jsou pouze kazuistická sdělení [12, 72]. Jako vhodné se jeví doplnění sedace dexmedetomidinem o podání ketaminu (analgetická dávka prohlubující slabý analgetický účinek dexmedetomidinu) a midazolamu (předpokládané prohloubení anxiolytického a amnestického účinku). Užití kombinace dexmedetomidin - ketamin - midazolam pro neurointervenční výkony nebylo dosud v literatuře uvedeno. Cílem naší studie bylo zhodnotit kombinaci dexmedetomidin - ketamin - midazolam z hlediska charakteristik dosažené sedace, vlivu na základní kardiorespirační parametry a výskytu nežádoucích účinků. Provést srovnání s rutinní sedací kombinací sufentanil - midazolam a posoudit bezpečnost a vhodnost užití sedace kombinací dexmedetomidin - ketamin - midazolam jako alternativy sedace s opioidní složkou.

## 5.2. Materiál a metodika

### Soubor

Po obdržení souhlasu Etické komise Fakultní nemocnice a Lékařské fakulty v Hradci Králové bylo do studie zařazeno 62 pacientů obojího pohlaví ve věku nad 18 let podstupujících elektivní endovaskulární léčbu mozkových AVM nebo SK. Vstupní kritéria byla: 1. fyzický stav pacienta dle ASA 1 – 3 (klasifikace Americké anesteziologické společnosti), 2. obdržení informovaného souhlasu s účastí ve studii. Vylučovací kritéria byla: 1. vstupní Glasgow Coma Scale (GCS) < 15, 2. nekorigovaná arteriální hypertenze (TK > 160/90 mmHg), 3. psychické onemocnění v anamnéze, 4. epilepsie nekorigovaná léčbou, 5. arytmie (atrioventrikulární blok II. a III. stupně, sick sinus syndrom, závažné komorové arytmie), 6. alergie na jakoukoliv z podávaných látek.

### Randomizace

Randomizace pacientů do skupin k sedaci byla provedena obálkovou metodou: 1. sedace kombinací dexmedetomidin - ketamin - midazolam (skupina A), 2. sedace kombinací sufentanil - midazolam (skupina B).

Premedikace, peroperační monitorace a zajištění 45 minut před začátkem výkonu byla pacientům podána premedikace - bisulepin (Dithiaden Léčiva) 2 mg p.o. Na operačním sále byl zaveden periferní žilní katétr (18 G) do kubitální žíly a zahájeno kontinuální podávání fyziologického roztoku rychlostí 100 ml.hod<sup>-1</sup>. Do podpažní jamky byl zaveden digitální teploměr. Monitor vitálních funkcí (SC 6002 XL Siemens) byl užit k monitorování EKG (reprezentativní svod II), saturace hemoglobinu kyslíkem (pulzní oxymetrické čidlo na prstu horní končetiny), dechové frekvence a neinvazivnímu měření tlaku krve oscilometricky manžetou na horní končetině v intervalu 5 minut. Noslími brýlemi byl podáván zvlhčený kyslík průtokem 4 l/minutu po celou dobu výkonu.

### Vedení sedace

Skupina A: Indukce sedace byla provedena podáním midazolamu (Dormicum Roche) v dávce 0,02 mg.kg<sup>-1</sup> intravenózně (i.v.), za 2 minuty poté dexmedetomidinu (Precedex Abbott) v dávce 0,5 µg.kg<sup>-1</sup> a po dalších 2 minutách ketaminu (Narkamon 1% Spofa) v dávce 0,25 mg.kg<sup>-1</sup> i.v. Navazovalo kontinuální podání dexmedetomidinu (lineární dávkovač ID20/50 Chirana) infúzní rychlostí 0,25 µg.kg<sup>-1</sup>.hod<sup>-1</sup> spolu s ketaminem rychlostí 0,25 mg.kg<sup>-1</sup>.hod<sup>-1</sup>. Farmaka byla podávána v jedné injekční stříkačce, 100 µg dexmedetomidinu a 100 mg ketaminu bylo naředěno do 20 ml

fyziologického roztoku. Rychlost infuze byla přizpůsobována tak, aby byl udržován stupeň sedace 1 – 2 dle Ramsaye (sedovaný nemocný reagující na slovní výzvu). V případě potřeby byla rychlost zvýšena či snížena vždy o 50 % nastavené aktuální rychlosti.

Skupina B: Indukce sedace byla provedena podáním midazolamu v dávce 0,02 mg kg<sup>-1</sup> i.v. a sufentanilu (Sufenta Janssen-Cilag) v dávce 10 µg i.v. Navazovalo bolusové podání sufentanilu v jednotlivé dávce 5 µg kg<sup>-1</sup> i.v. a midazolamu 1 mg i.v. tak, aby byl udržován stupeň sedace 1 – 2 dle Ramsaye.

### **Sledované parametry**

Během výkonu byly sledovány následující parametry: 1. hloubka sedace dle Ramsaye (stupeň 0 – 5) hodnocená po 5 minutách, 2. systolický a diastolický TK (mmHg) měřený po 5 minutách, 3. srdeční frekvence (SF/minutu), 4. saturace hemoglobinu kyslíkem (sat O<sub>2</sub> %), 5. dechová frekvence (DF/minutu), 6. parciální tlak oxidu uhličitého v arteriální krvi (p<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> [kPa] - jednorázový odběr 30 minut po zahájení sedace).

Sledovali a zaznamenávali jsme výskyt (počet) nežádoucích účinků: 1. bradykardie (SF < 45/minutu), 2. tachykardie (SF > 100/minutu), 3. jiných arytmií, 4. hypotenze (pokles o více než 20 % výchozích hodnot středního arteriálního TK nebo systolický TK < 90 mmHg), 5. hypertenze (vzestup o více než 30 % výchozích hodnot středního arteriálního TK nebo systolický TK > 160 mmHg), 6. bradypnoe (DF < 10/minutu), 7. hypoxie (sat O<sub>2</sub> < 90 %), 8. hyperkapnie (p<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> > 6 kPa), 9. dalších výše neuvedených nežádoucích účinků, 10. podání záchranné („rescue“) medikace, tj. podání jakékoliv medikace nutné k zachování hemodynamické a respirační stability - inotropika, antihypertenzíva, antiarytmika, antagonisté podávaných anestetik).

Kvalitu peroperační spolupráce pacienta s radiologem zhodnotil po ukončení výkonu radiolog neznalý užití metody sedace. Stupnice hodnocení: 1. výborná (nemocný zachovává motorický klid, výzvě vyhoví okamžitě a plně, je zcela orientován), 2. dostačující (nemocný zachovává motorický klid, výzvě vyhoví s latencí či nepřesně, má zachovanu základní orientaci), 3. nedostatečná (nemocný motoricky neklidný nebo nevyhoví výzvě nebo desorientovaný).

Amnézie na výkon byla zhodnocena pacientem za 1 hodinu po ukončení výkonu. Stupnice hodnocení: 1. žádná, 2. parciální, 3. úplná.

Psychomotorické zotavení zhodnotil anesteziolog za 1 hodinu po ukončení výkonu na základě provedení orientačního testu, jehož obsahem bylo: 1. taxe prst - nos, 2.



orientace osobou, místem, časem, 3. jednoduché matematické úkony. Stupnice hodnocení: 1. úplné zotavení - ano, 2. úplné zotavení - ne.

Zaznamenávána byla spotřeba farmak užitých k vedení anestézie, počet změn rychlosti kontinuální infúze a počet doplňujících bolusových dávek.

### Statistická analýza

T - test, chí kvadrát ( $\chi^2$ ) test, analýza variance (ANOVA) pro opakovaná měření. Pro účely statistického zpracování byla použita měření získaná u všech výkonů v době od podání sedace do 45. minuty trvání výkonu (některé výkony skončily již ve 45. minutě, jiné pokračovaly i po 45. minutě, měření získaná po 45. minutě nebyla předmětem statistického zpracování).

### 5.3. Výsledky

Sledované skupiny byly srovnatelné, významné demografické rozdíly nebyly přítomny (tab. 20).

**Tab. 20 Charakteristika souboru.**

|                              | Skupina A * | Skupina B † | Statistická významnost |
|------------------------------|-------------|-------------|------------------------|
| <b>Pohlaví (M/Ž)</b>         | 15/16       | 21/10       | n.s.                   |
| <b>Věk (roky) ‡</b>          | 61,1 ± 14,8 | 61,3 ± 14,8 | n.s.                   |
| <b>Hmotnost (kg) ‡</b>       | 75,9 ± 16,9 | 81,0 ± 15,8 | n.s.                   |
| <b>ASA 1 §</b>               | 1           | 1           | n.s.                   |
| <b>ASA 2</b>                 | 10          | 7           |                        |
| <b>ASA 3</b>                 | 20          | 23          |                        |
| <b>Délka výkonu (hod.) ‡</b> | 1,58 ± 0,65 | 1,32 ± 0,39 | n.s.                   |

\* sedace kombinací dexmedetomidin-ketamin-midazolam

† sedace kombinací sufentanil-midazolam

‡ data uvedena jako průměr a směrodatná odchylka

§ klasifikace fyzického stavu pacienta dle Americké anesteziologické společnosti

Průměrnou spotřebu anestetik během výkonu uvádí tab. 21.

**Tab. 21 Spotřeba anestetik.**

|             | Dexmedetomidin<br>( $\mu\text{g}$ ) ‡ | ketamin<br>(mg) ‡ | midazolam<br>(mg) ‡ | sufentanil<br>( $\mu\text{g}$ ) ‡ |
|-------------|---------------------------------------|-------------------|---------------------|-----------------------------------|
| Skupina A * | 61,94                                 | 43,91             | 1,55                | 0                                 |
| Skupina B † | 0                                     | 0                 | 1,91                | 11,45                             |

\* sedace kombinací dexmedetomidin-ketamin-midazolam

† sedace kombinací sufentanil-midazolam

‡ data uvedena jako průměr na 1 výkon

**Tab. 22 Výskyt nežádoucích účinků.**

| Výskyt epizod (počet)     | Skupina A | Skupina B | Statistická významnost |
|---------------------------|-----------|-----------|------------------------|
| Nadměrná sedace *         | 1         | 5         | n.s.                   |
| Bradykardie †             | 2         | 3         | n.s.                   |
| Tachykardie ‡             | 0         | 0         | n.s.                   |
| Hypotenze §               | 0         | 3         | n.s.                   |
| Hypertenze **             | 0         | 2         | n.s.                   |
| Hypoxie ††                | 0         | 0         | n.s.                   |
| Hyperkapnie ‡‡            | 0         | 2         | n.s.                   |
| Bradypnoe §§              | 0         | 0         | n.s.                   |
| Arytmie                   | 0         | 0         | n.s.                   |
| Jiné nežádoucí účinky     | 2         | 2         | n.s.                   |
| Podání rescue medikace    | 0         | 3         | n.s.                   |
| Protrahované zotavení *** | 0         | 0         | n.s.                   |

\* sedace 3-5 dle Ramsaye-ztráta kontaktu, nemocný nereaguje na slovní výzvu

† SF < 45/minutu

‡ SF > 100/minutu

§ pokles o více než 20 % výchozích hodnot středního arteriálního TK nebo systolický TK < 90 mm Hg

\*\* vzestup o více než 30 % výchozích hodnot středního arteriálního TK nebo systolický TK > 160 mm Hg

†† sat O<sub>2</sub> < 90 %

‡‡ p<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> > 6 kPa

§§ DF < 10/minutu

\*\*\* psychomotorické zotavení za 1 hodinu po výkonu nenastalo

Ve skupině A byla měněna rychlost kontinuální infúze u 2 pacientů v průběhu výkonu 1x, u jednoho pacienta 2x, ve všech případech se jednalo o snížení rychlosti. Ve skupině B byly u 10 pacientů podány doplňující bolusové dávky, celkový počet podaných doplňujících bolusů byl 15. Výskyt nežádoucích účinků (tab. 22) se statisticky významně nelišil.

Ve skupině B byl zaznamenán vyšší výskyt nadměrné sedace (u 5 nemocných), statistická významnost nebyla prokázána. Výskyt hypoxie nebyl zaznamenán. Rescue medikace byla použita 3x ve skupině B, jednalo se o korekci hypertenze 1x (Ebrantil 12,5 mg i.v.), bradykardie 1x (Atropin 0,5 mg i.v.) a hypotenze 1x (Efedrin 10 mg i.v.). Nevyskytly se klinicky závažné komplikace vyžadující ukončení nebo přerušování výkonu. Systolický tlak (tab. 23) a diastolický tlak (tab. 24) se během výkonu snížil více ve sledované skupině A ( $p < 0,001$ ) než ve skupině B. Hodnoty systolického i diastolického tlaku měly menší intraindividuální variabilitu ( $p < 0,05$ ) ve skupině A než skupině B.

**Tab. 23 Systolický tlak.**

|           | Systolický tlak (mm Hg) * | Statistická významnost | Intraindividuální variabilita (ANOVA) † | Statistická významnost |
|-----------|---------------------------|------------------------|-----------------------------------------|------------------------|
| Skupina A | 131 ± 14,6                | $p < 0,001$            | 5,3                                     | $p < 0,05$             |
| Skupina B | 142 ± 16,8                |                        | 8,9                                     |                        |

\* data uvedena jako průměr a směrodatná odchylka

† odhad intraindividuální variability z reziduálního součtu čtverců (ANOVA)

**Tab. 24 Diastolický tlak.**

|           | Diastolický tlak (mm Hg) * | Statistická významnost | Intraindividuální variabilita (ANOVA) † | Statistická významnost |
|-----------|----------------------------|------------------------|-----------------------------------------|------------------------|
| Skupina A | 73 ± 9,9                   | $p < 0,001$            | 4,4                                     | $p < 0,05$             |
| Skupina B | 83 ± 10,5                  |                        | 6,2                                     |                        |

\* data uvedena jako průměr a směrodatná odchylka

† odhad intraindividuální variability z reziduálního součtu čtverců (ANOVA)

Srdeční frekvence (tab. 25) se snížila více ve skupině A ( $p < 0,001$ ) než B, intraindividuální variabilita se statisticky významně nelišila.

**Tab. 25 Srdeční frekvence.**

|                  | <b>Srdeční frekvence (SF/minutu) *</b> | <b>Statistická významnost</b> | <b>Intraindividuální variabilita (ANOVA) †</b> | <b>Statistická významnost</b> |
|------------------|----------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------|
| <b>Skupina A</b> | 66 ± 12,6                              | p < 0,001                     | 4,7                                            | n.s.                          |
| <b>Skupina B</b> | 73 ± 12,7                              |                               | 4,5                                            |                               |

\* data uvedena jako průměr a směrodatná odchylka

† odhad intraindividuální variability z reziduálního součtu čtverců (ANOVA)

Saturace hemoglobinu kyslíkem (tab. 26) se nelišila.

**Tab. 26 Saturace hemoglobinu kyslíkem.**

|                  | <b>Saturace hemoglobinu kyslíkem (%)</b> | <b>Statistická významnost</b> | <b>Intraindividuální variabilita (ANOVA) †</b> | <b>Statistická významnost</b> |
|------------------|------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------|
| <b>Skupina A</b> | 97 ± 0,9                                 | n.s.                          | 0,6                                            | n.s.                          |
| <b>Skupina B</b> | 97 ± 0,9                                 |                               | 0,6                                            |                               |

\* data uvedena jako průměr a směrodatná odchylka

† odhad intraindividuální variability z reziduálního součtu čtverců (ANOVA)

Spolupráce s nemocným (tab. 27) byla signifikantně lepší ve skupině A (p<0,001).

**Tab. 27 Spolupráce s nemocným.**

| <b>Spolupráce s nemocným</b> | <b>Skupina A</b> | <b>Skupina B</b> | <b>Statistická významnost</b> |
|------------------------------|------------------|------------------|-------------------------------|
| <b>Výborná</b>               | 30               | 14               | p < 0,001                     |
| <b>Dostačující</b>           | 1                | 16               |                               |
| <b>Nedostatečná</b>          | 0                | 1                | n.s.                          |

Výskyt amnézie (tab. 28) se signifikantně nelišil mezi skupinami.

**Tab. 28 Výskyt amnézie na výkon.**

| Amnézie  | Skupina A | Skupina B | Statistická významnost |
|----------|-----------|-----------|------------------------|
| Není     | 7         | 14        | n.s.                   |
| Částečná | 22        | 14        |                        |
| Úplná    | 2         | 3         |                        |

U všech pacientů bylo zaznamenáno úplné psychomotorické zotavení po 1 hodině od ukončení výkonu (tab. 22). Psychomimetické účinky se nevyskytly v průběhu výkonu ani po jeho ukončení.

#### 5.4. Diskuze

Kombinaci dexmedetomidin - ketamin - midazolam (skupina A) jsme užili k sedaci při endovaskulárních neurointervenčních výkonech s cílem nalézt vhodnou alternativu k dosud používaným způsobům sedace s opioidní komponentou, u kterých je možný výskyt závažné deprese dýchání. Dexmedetomidinová sedace užívaná k pooperační sedaci na jednotkách intenzivní péče je charakteristická tím, že nemocný nevyrušován pospává, jakmile je aplikován zevní podnět, rychle se probouzí a je schopen reakce a adekvátní komunikace [82]. I v naší studii při kombinaci dexmedetomidinu s malou dávkou ketaminu a midazolamu se projevil tento typ sedace, nemocní velmi dobře spolupracovali s operátorem, pokud byli vyzváni, při nevyrušování pospávali, zůstávali však oslovitelní. Ve skupině sufentanil - midazolam (skupina B) byl statisticky nevýznamně vyšší výskyt nadměrné sedace, kdy nemocní přestávali reagovat na oslovení. Je známo, že dochází k potenciaci hypnotického účinku, pokud se použije kombinace opioid - midazolam [59, 94]. Ve srovnání s dosud užívanou sedací (sufentanil - midazolam) přináší sedace dexmedetomidin - ketamin - midazolam statisticky významné zlepšení spolupráce s pacientem během výkonu. Komunikace a spolupráce s pacientem je zásadním požadavkem na sedaci při endovaskulárních neurointervencích. Výskyt amnézie byl menší ve skupině dexmedetomidin - ketamin - midazolam, i když rozdíly nebyly statisticky významné. Nepodařilo se prokázat náš předpoklad, že midazolam v nízkých dávkách klinicky významně potencuje slabý amnestický účinek dexmedetomidinu. Ketamin byl součástí kombinace s dexmedetomidinem především k potenciaci analgetického účinku, kterého bylo docíleno bez použití opioidů. Klinicky významný útlum dýchání nebyl ve

studii zaznamenán. Pouze mírná hyperkapnie se vyskytla dvakrát ve skupině sufentanil - midazolam bez prokázané statistické významnosti. Saturace hemoglobinu kyslíkem byla stejná v obou skupinách, hypoxie nebyla zaznamenána. Pacienti však vdechovali v průběhu výkonu kyslíkem obohacenou směs. Dle předpokladů kombinace dexmedetomidin - ketamin - midazolam netlumí dýchání. Dexmedetomidin nevyvolává v klinickém dávkování dechový útlum [40]. Rovněž ketamin má malý vliv na dýchání, stejně tak jako midazolam [67]. Kromě toho svalový tonus horních dýchacích cest zůstává při podání ketaminu zachován. Naproti tomu opioidy mají značně individuální depresivní účinek na dýchání a v kombinaci i s nízkými dávkami benzodiazepinů byl pozorován výrazný synergismus v oblasti depresivních účinků na dýchání [4].

Výskyt nežádoucích účinků na oběh (epizody hypertenze - hypotenze, bradykardie - tachykardie, arytmie) se nelišil. Rescue medikace byla podána 3x ve skupině B z důvodů hypertenze, hypotenze a bradykardie. Systolický i diastolický tlak se snížil významně ( $p < 0,001$ ) více ve skupině dexmedetomidin - ketamin - midazolam (A) než v kontrolní skupině sufentanil - midazolam (B). Intraindividuální variabilita hodnot systémového tlaku však byla menší ve skupině A ( $p < 0,05$ ), což vypovídá o stabilitě tlaku v této skupině během výkonu. Srdeční frekvence klesla též statisticky významněji ve skupině A ( $p < 0,001$ ), intraindividuální variabilita se nelišila v obou skupinách. Snížení systémového krevního tlaku, srdeční frekvence a hemodynamická stabilita jsou charakteristické pro sedaci dexmedetomidinem, což bylo v souladu s literárními údaji pozorováno v naší studii [47, 82]. Nižší hodnoty systémového tlaku a hemodynamická stabilita jsou žádané vlastnosti sedace při endovaskulárních neurointervenčních výkonech, což by potenciálně mohlo přispět ke snížení výskytu závažných hemorhagických komplikací [35]. V naší studii se klinicky závažné komplikace nevyskytly. Po jedné hodině od ukončení sedace bylo docíleno psychomotorického zotavení u všech nemocných obou skupin. Psychomimetické účinky se nevyskytly. Úroveň kognitivních funkcí v časně fázi po ukončení sedace nebyla v naší studii sledována a nemohla být tedy konfrontována s literárními údaji [12]. Během studie se vyskytly žádné klinicky závažné komplikace, které by si vynutily změnu postupu nebo přerušení výkonu [11, 62]. Sedace kombinací dexmedetomidin - ketamin - midazolam se jeví jako bezpečná a vhodná neopioidní alternativa sedace kombinací sufentanil - midazolam pro endovaskulární neurointervenční výkony. Zajišťuje velmi dobrou spolupráci s nemocným, hemodynamickou stabilitu a netlumí dýchání.

## 6. Souhrn výsledků – splnění cílů dizertační práce

Cílem disertační práce bylo posoudit kombinaci alfa<sub>2</sub> agonista - ketamin a kombinaci alfa<sub>2</sub> agonista - ketamin - benzodiazepin z hlediska možného využití pro anesteziologickou péči za mimořádných podmínek.

V experimentální části v pokusech na primátech makak rhesus jsme hodnotili imobilizaci kombinací zástupců alfa<sub>2</sub> agonistů s ketaminem a jeho pravotočivým izomerem z hlediska vlivu na chování, základní kardiopulsační parametry a rychlost psychomotorického zotavení. Chtěli jsme posoudit, zda přidání enzymu hyaluronidázy k testovaným kombinacím zkracuje imobilizační čas a ovlivňuje základní kardiopulsační parametry a rychlost psychomotorického zotavení. Zajímalo nás, zda malé dávky midazolamu přidané k imobilizační směsi jsou schopny redukovat dávky ketaminu při zachování imobilizačního účinku. Hodnotili jsme vliv užití specifického antagonisty alfa<sub>2</sub> adrenoreceptoru atipamezolu na rychlost psychomotorického zotavení po imobilizaci kombinací obsahující alfa<sub>2</sub> agonistu.

V klinické studii jsme hodnotili analgosedaci kombinací dexmedetomidin - ketamin - midazolam v souboru 62 nemocných podstupujících endovaskulární neurointervenční léčbu mozkových arteriovenózních malformací a stenóz karotických tepen z hlediska charakteristik dosažené sedace, vlivu na základní kardiopulsační parametry a výskytu nežádoucích účinků. Chtěli jsme zjistit, zda sedace kombinací dexmedetomidin - ketamin - midazolam může být alternativou k dosud pro tyto účely rutinně užívané analgosedaci kombinací midazolam - sufentanil.

Stanovené cíle byly splněny s následujícími výsledky:

### 6.1. Experimentální část

#### **Imobilizace kombinací medetomidin - ketamin:**

Imobilizace bylo dosaženo u všech jedinců, imobilizační čas byl relativně krátký, tj.  $170,8 \pm 78,1$  sekund. Saturace hemoglobinu kyslíkem neklesla pod 93 %. Tepová frekvence postupně klesala v průběhu imobilizace výchozích  $124,5 \pm 21,3$  na  $102,3 \pm 15,4$  tepů za minutu ve 20. minutě ( $p < 0,01$ ). Čas spontánního probuzení byl  $47,2 \pm 9,3$  minuty. Nepozorovali jsme výskyt nežádoucích účinků.

Kombinace medetomidin - ketamin zajistila spolehlivou a bezpečnou imobilizaci.

### **Imobilizace kombinací pravotočivých izomerů medetomidinu (dexmedetomidin - dextroizomer ketaminu):**

Při užití pravotočivých izomerů bylo dosaženo statisticky významně ( $p < 0,01$ ) kratších časů nástupu účinku, imobilizace a ztráty úchopového reflexu než se skupině medetomidin - ketamin. Saturace hemoglobinu kyslíkem neklesla pod 94 % v průběhu imobilizace. Pokles tepové frekvence v průběhu imobilizace byl statisticky významný ( $p < 0,01$ ) a rozdíl oproti předchozí skupině byl nesignifikantní. V průběhu imobilizace byly pozorovány bradyarytmie (v experimentu nebyly dále analyzovány).

Kombinace dexmedetomidin - dextroizomer ketaminu zajistila spolehlivou imobilizaci s rychlejším nástupem účinku než kombinace medetomidin - ketamin a srovnatelnými účinky na oběh a dýchání. Zaznamenán byl výskyt arytmií.

### **Imobilizace kombinací naphylmedetomidin - ketamin - hyaluronidáza:**

Nástup účinku jsme pozorovali za  $62,5 \pm 13,9$  sekund, k úplné ztrátě agresivity s plnou manipulovatelností zvířete došlo za  $120,4 \pm 26,1$  sekund, ke ztrátě úchopového reflexu došlo za  $128,5 \pm 31,4$  sekund. U 7 zvířat z patnácti nedošlo v průběhu imobilizace ke ztrátě vědomí. U 8 zvířat došlo postupně k ztrátě vědomí za 5 – 8 minut od aplikace. Ztráta vědomí trvala krátce, 8 – 15 minut, poté se zvířata opět probudila. Čas spontánního probuzení v této skupině nebyl stanoven. V průběhu sedace došlo pouze k mírnému poklesu tepové frekvence ( $p < 0,05$ ). Saturace hemoglobinu kyslíkem neklesla. Došlo pouze k mírnému poklesu tlaku krve ( $p < 0,05$ ).

Kombinace naphylmedetomidin - ketamin - hyaluronidáza zajistila úplnou ztrátu agresivity, aniž by došlo ve všech případech ke ztrátě vědomí. Kardiorespirační funkce byly ovlivněny minimálně.

### **Vliv enzymu hyaluronidázy:**

Přidání hyaluronidázy ke směsi medetomidin - ketamin vedlo k rychlejšímu dosažení účinku ( $p < 0,01$ ). Saturace hemoglobinu kyslíkem byla v průběhu imobilizace nad 92 %. Pokles tepové frekvence během imobilizace byl statisticky významný ( $p < 0,01$ ), stejně tak jako pokles krevního tlaku ( $p < 0,05$ ). Rozdíly v kardiorespiračních parametrech (tepová frekvence, saturace hemoglobinu kyslíkem) mezi skupinou bez hyaluronidázy a s hyaluronidázou nejsou statisticky významné. Pozdější probouzení ve skupině s hyaluronidázou bylo statisticky významné ( $p < 0,01$ ).

Hyaluronidáza urychlila dosažení imobilizace a prodloužila její trvání.



### **Vliv malých dávek midazolamu:**

Přidání midazolamu v dávce  $0,25 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  ke směsi medetomidin - ketamin - hyaluronidáza umožnilo při zachování imobilizačního účinku snížit použitou dávku racemického ketaminu na  $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  i.m., aniž došlo k signifikantnímu ovlivnění nástupu účinku, imobilizace či časů probouzení. Přidání midazolamu v dávce  $0,25 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  ke směsi dexmedetomidin - dextroizomer ketaminu - hyaluronidáza umožnilo za výše uvedených podmínek snížit dávku pravotočivého izomeru ketaminu ve směsi na  $0,5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  i.m.

Přidání midazolamu umožnilo snížit dávkování ketaminu v imobilizační směsi.

### **Vliv užití specifického antagonisty alfa<sub>2</sub> adrenoreceptoru atipamezolu:**

Atipamezol byl aplikován u zástupců skupin medetomidin - ketamin - hyaluronidáza, dexmedetomidin - dextroizomer ketaminu a skupiny medetomidin - midazolam - ketamin - hyaluronidáza. Po aplikaci atipamezolu došlo k výraznému zvýšení srdeční frekvence ( $p < 0,001$ ) časně po aplikaci (ve druhé a třetí minutě). Saturace hemoglobinu kyslíkem se zvýšila též statisticky významně ( $p < 0,001$ ). K probuzení došlo za 2 - 6 minut od aplikace specifického antagonisty u všech zvířat. V průběhu antagonizace jsme nepozorovali žádné vedlejší účinky. Ve skupině naftylmedetomidin - ketamin - hyaluronidáza došlo pouze ke snížení sedace a ke zvýšení lokomotorické aktivity bez návratu agresivního chování v průměru za  $2,8 \pm 1,1$  minut od aplikace antagonisty.

Použití specifického antagonisty alfa<sub>2</sub> adrenoreceptoru atipamezolu zajistilo probuzení za 2 – 6 minut po aplikaci, ve skupině s naftylmedetomidinem vedlo podání ke snížení sedace při zachování antiagresivního účinku.

Výsledky pokusů na primátech potvrzují, že kombinace alfa<sub>2</sub> agonista - ketamin - (benzodiazepin) by po ověření klinickým výzkumem mohla představovat další obohacení farmak používaných při hromadných neštěstích v medicíně katastrof a mohla by se uplatnit při tlumení agresivity obecně agresivních osob, u neošetřitelných pacientů i při vývoji nových kalmativ.

## **6.2. Klinická část**

### **Analgosedace kombinací dexmedetomidin - ketamin - midazolam (skupina A):**

Při kombinaci dexmedetomidin - ketamin - midazolam nemocní velmi dobře spolupracovali s operátorem, pokud byli vyzváni, při nevyrušování pospávali, zůstávali však oslovitelní. Úplné amnézie u všech pacientů nebylo dosaženo, nepodařilo se prokázat

náš předpoklad, že midazolam v nízkých dávkách klinicky významně potencuje slabý amnestický účinek dexmedetomidinu. Klinicky významný útlum dýchání nebyl zaznamenán, nevyskytla se hyperkapnie ani hypoxie. Systolický i diastolický tlak se významně snížil v průběhu analgosedace, intraindividuální variabilita systémového tlaku krve však byla menší, než ve skupině B, což vypovídá o stabilitě tlaku v této skupině během výkonu. Zaznamenán byl i významný pokles srdeční frekvence. Rescue medikace z důvodů hemodynamické nestability nemusela být podána. Psychomotorické zotavení nastalo u všech pacientů do jedné hodiny, výskyt psychomimetických účinků nebyl pozorován. Nevyskytly se žádné klinicky závažné komplikace, které by si vynutily změnu postupu nebo přerušeni výkonu.

**Porovnání dosažených výsledků (skupina A) s dosud rutinně užívanou analgosedací kombinací midazolam – sufentanil (skupina B):**

Pokles krevního tlaku a srdeční frekvence byl signifikantně větší ve skupině A ( $p < 0,001$ ), ačkoliv počet epizod hypotenze či bradykardie se významně nelišil. Hodnoty krevního tlaku vykazovaly menší intraindividuální variabilitu ve skupině A ( $p < 0,05$ ). Spolupráce s nemocným byla lepší ve skupině A ( $p < 0,001$ ). Další statisticky významné rozdíly nebyly nalezeny.

Sedace kombinací dexmedetomidin - ketamin - midazolam se jeví jako bezpečná neopioidní alternativa sedace kombinací sufentanil - midazolam. Je vhodná zejména v těch situacích, kdy je nutné zachovat dobrý kontakt a spolupráci s ošetřujícím personálem.

## 7. Závěr

V současné době jsou hledány metody anestézie a analgosedace, které by v maximální míře naplňovaly specifické požadavky pro využití za mimořádných podmínek a v medicíně katastrof. Jsou hledána taková farmaka nebo jejich kombinace, které by měly velkou terapeutickou šíři, zajišťovaly by požadovaný stupeň útlumu vědomí, navozovaly analgézi, minimálně by ovlivňovaly základní životní funkce a umožňovaly provedení diagnostických a operačních výkonů i bez zajištění dýchacích cest a umělé plicní ventilace. Jejich účinek musí být dobře říditelný a psychomotorické zotavení rychlé. Ceněn je rychlý nástup účinku a možnost téměř okamžitého zotavení po použití specifického antagonisty. Výhodná je možnost jednoduché aplikace formou intramuskulárního podání. Dosud nejčastěji univerzálně použitým anestetikem pro tyto účely je ketamin. Splňuje většinu výše uvedených kritérií, nemá však specifického antagonistu a další nevýhodou je výskyt psychomimetických účinků. Proto je často kombinován s benzodiazepiny v humánní medicíně nebo alfa<sub>2</sub> agonisty ve veterinární medicíně. Právě zkušenosti z veterinární anestézie nás vedly k myšlence zhodnotit vlastnosti kombinace alfa<sub>2</sub> agonista - ketamin a alfa<sub>2</sub> agonista - ketamin - benzodiazepin z hlediska možného využití nových zástupců těchto farmakologických skupin pro anesteziologickou péči za mimořádných podmínek.

V pokusech na primátech makak rhesus jsme zhodnotili imobilizaci kombinací medetomidin - ketamin, jejich pravotočivých izomerů a kombinací naftylmedetomidin - ketamin. Po intramuskulární aplikaci bylo docíleno rychlého nástupu účinku, nedocházelo ke klinicky významnému negativnímu ovlivnění dýchání a oběhu, nevyskytly se závažné nežádoucí účinky. Nástup účinku bylo možno dále urychlit přidáním akceleratoru hyaluronidázy. Přidání malé dávky midazolamu ke kombinaci alfa<sub>2</sub> agonista - ketamin umožnilo zredukovat dávky ketaminu při zachování požadovaného účinku. Imobilizace byla úspěšně antagonistovatelná aplikací specifického antagonisty alfa<sub>2</sub> adrenoreceptoru atipamezolu. Při kombinaci naftylmedetomidin - ketamin se projevil specifický antiagresivní účinek naftylmedetomidinu. Bylo docíleno úplné ztráty agresivity a manipulovatelnosti bez obligátní ztráty vědomí. Výsledky pokusů na primátech potvrzují, že kombinace alfa<sub>2</sub> agonista - ketamin - (benzodiazepin) by po ověření klinickým výzkumem mohla představovat další obohacení farmak používaných při hromadných neštěstích v medicíně katastrof a mohla by se uplatnit v budoucnosti při tlumení agresivity obecně agresivních osob, u neošetřitelných pacientů i při vývoji nových kalmativ. Velkou výhodou je vysoká biologická dostupnost všech tří skupin farmak při intramuskulární

aplikaci, velká terapeutická šíře, kardiovaskulární stabilita, zachování spontánního dýchání a možnost antagonizace účinku.

V klinické části jsme hodnotili analgosedací kombinaci dexmedetomidin - ketamin - midazolam z hlediska charakteristik dosažené sedace, vlivu na základní kardiorespirační parametry a výskytu nežádoucích účinků u nemocných podstupujících endovaskulární neurointervence. Jedním z hlavních požadavků na analgosedací bylo v tomto případě zachování kontaktu a schopnosti spolupráce s pacientem. Provedli jsme srovnání s rutinní sedací kombinací sufentanil - midazolam. Z výsledků vyplývá, že tato nová metoda sedace je bezpečná, zajišťuje požadovaný stupeň sedace při zachování kontaktu s nemocným, hemodynamickou stabilitu a netlumí dýchání. Může se stát vhodnou alternativou sedace sufentanil - midazolam zejména v těch situacích, kdy je bezpodmínečně nutno zachovat dostatečnou spontánní ventilaci a kontakt s ošetřujícím personálem.

## 8. Literatura

- [1] Adams S, Werner C: Vom Razemat zum Enantiomer: (S)-Ketamin; Renaissance einer Substanz? *Anaesthesist* 1997; 46: 1026-42.
- [2] Amrein R, Hetzel W. Pharmacology of dormicum (midazolam) and anexate (flumazenil). *Acta Anaesth Scand* 1990; 34 (suppl 92): 6-15.
- [3] Armonda RA, Vo AH, Dunford J, Bell RS. Anesthesia for endovascular surgery. *Neurosurgery* 2006; 59 (suppl 3): 66-76.
- [4] Bailey PL, Streisand JB, East KA et al. Differences in magnitude and duration of opioid-induced respiratory depression and analgesia with fentanyl and sufentanil. *Anesth Analg* 1990; 70: 8-15.
- [5] Belleville JP, Ward DS, Bloor BC, Maze M. Ventilatory effects of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology* 1990; 73: A1167.
- [6] Bloor BC, Fonarow GC. Intracoronary dexmedetomidine does not produce coronary vasoconstriction at therapeutic blood levels in chronically instrumented anaesthetized swine. *J Cardiothor Vascul Anesthesia* 1994; 8 (suppl 3): 4.
- [7] Bourke DL, Malit LA, Smith TC. Respiratory interactions of ketamine and morphine. *Anesthesiology* 1987; 66: 153-6.
- [8] Brack M, Göltenboth R, Rietschel W: Primaten. In: *Krankheiten der Zoo und Wildtiere*. Göltenboth R, Klös E, eds. Berlin: Blackwell Wissenschafts-Verlag, 1995: 25-66.
- [9] Branson KR, Wagner-Mann CC, Mann FA: Evaluation of an oscillometric blood pressure monitor on anesthetized cats and the effect of cuff placement and fur on accuracy. *Vet Surg* 1997; 26: 347-53.
- [10] Brede M, Philips M, Knaus P. Alpha 2 adrenergic receptor subtypes - novel functions uncovered gene-targeted mouse models. *Biol Cell* 2004; 96: 343-8.
- [11] Buhl JH, Cepek L, Knauth M. Hyperacute intracerebral hemorrhage complicating carotid stenting should be distinguished from hyperperfusion syndrome. *Am J Neuroradiol* 2006; 27: 1508-13.

- [12] Bustillo MA, Lazar RM, Finck AD et al. Dexmedetomidine may impair cognitive testing during endovascular embolization of cerebral arteriovenous malformations: A retrospective case report series. *J Neurosurg Anesthesiol* 2002; 14: 209-12.
- [13] Corssen G, Domino EF. Dissociative anesthesia: Further pharmacologic studies and first clinical experience with the phencyclidine derivative CI-581. *Anesth Analg* 1966; 45: 29.
- [14] Daghero AM., Bradley EL Jr, Kissin I. Midazolam antagonizes the analgesic effects of morphine in rats. *Anesth Analg* 1987;.66: 944-7.
- [15] Diamond, J. Třetí šimpanz. Praha: Paseka, 2004
- [16] Dobroruka L. Poloopice a opice. Praha: Státní zdravotnické nakladatelství, 1979
- [17] Drvota S. Od zvířat k člověku. Praha: Panorama, 1979.
- [18] Dyck JB, Maze M, Haack C, Vuoriletho L, Shafer SL. The pharmacokinetics and hemodynamic effects of intravenous and intramuscular dexmedetomidine hydrochloride in adult human volunteers. *Anesthesiology* 1993; 78: 813-20.
- [19] Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, Uhrich TD, Colinco MD. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology* 2000; 93: 382-94.
- [20] Eibl-Eibesfeldt I. Die biologie des menschlichen Verhaltens. Grundriss der Humanetologie. München: Piper, 1984.
- [21] Eibl-Eibesfeldt I. Krieg und Frieden aus dem Sicht der Verhaltensforschung. München-Zurich: Piper, 1984.
- [22] Erhardt CL, Bernstein IS. Conflict intervention behaviour by adult male macaques: Structural and functional aspects. In: Harcourt AH, de Waal FBM, eds. Coalitions and alliances in humans and other animals. Oxford: Oxford University Press, 1992: 83-111.
- [23] Erhardt W, Henke J, Haberstroh J, eds. Anästhesie und Analgesie beim Klein- und Heimtieren sowie bei Vögeln, Reptilien, Amphibien und Fischen. Stuttgart, New York: Schattauer, 2004.

- [24] Faclam M, Schoch P, Haefely W. Relationship between benzodiazepine receptor occupancy and potentiation of GABA-stimulated chloride flux in vitro of four ligands of differing intrinsic efficacies. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 261: 1106-12.
- [25] Farr C, Menzel J, Seeberger J, Scheingl B. Clinical pharmacology and possible applications of hyaluronidase with reference to Hylase „Dessau“. *Wien Med Wochenschr* 1997; 147(15): 347-55
- [26] Fava M. Depression with anger attacks. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (suppl 18): 18-22.
- [27] Flacke JW, Bloor BC, Flacke WE et al. Reduced narcotic requirement by clonidine with improved hemodynamic and adrenergic stability in patients undergoing coronary bypass surgery. *Anesthesiology* 1987; 7: 11-9.
- [28] Flanery RB Jr. *Violence in America*. New York: Continuum, 1997
- [29] Flecknell PA. *Laboratory Animal Anaesthesia*, London, San Diego, New York, Boston, Sydney, Tokyo, Toronto: Academic Press, 1966.
- [30] Furst SR, Weinger MB. Dexmedetomidine, a selective alpha<sub>2</sub>-adrenergic agonist, does not potentiate the cardiorespiratory depression of alfentanil in the rat. *Anesthesiology* 1990; 72: 882-8.
- [31] Göltenboth R. Die medikamentöse Immobilisation der Zoo- und Wildtiere. In: *Krankheiten der Zoo- und Wildtiere*. Göltenboth & Klös, eds. Berlin: Blackwell Wissenschafts-Verlag, 1995: 307-14.
- [32] Green CJ. *Animal anaesthesia*. London: Laboratory Animals LTD, 1979.
- [33] Hall JE, Uhrich TD, Barney JA, Arain SR, Ebert JT. Sedative, amnestic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. *Anesth Analg* 2000; 90: 699-705.
- [34] Hayashi Y, Sumikawa K, Maze M et al. Dexmedetomidine prevents epinephrine-induced arrhythmias through stimulation of central alpha<sub>2</sub>-adrenoceptors in halothane-anesthetized dogs. *Anesthesiology* 1991; 75: 113-7.
- [35] Heidenreich JO, Hartlieb S, Stendel R et al. Bleeding complications after endovascular therapy of cerebral arteriovenous malformations. *Am J Neuroradiol* 2006; 27: 313-6.

- [36] Hellebrekers LJ, De Boer EJW, Van Zuylen MA, Vosmer H. A comparison between medetomidine-ketamine and medetomidine-propofol anaesthesia in rabbits. *Lab Anim* 1997; 31: 58-69.
- [37] Hering W, Schüttler J. Intravenöse Anesthetik,. In: Hempelmann G, Krier C, Schulta Am, Esch J, eds. *Anästhesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie*, Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2001: 210-27.
- [38] Hess L, Votava M, Schreiberová J, Málek J: The effect of the novel partial alpha2-adrenoceptor agonist naphthylmedetomidine on the basic cardiorespiratory parameters and sedation in rabbits. *Vet Anaesth Analg* 2009; 36 : 144-50.
- [39] Hess L. Antifibrilační účinek medetomidinu v časně fázi místní ischemie srdeční u psa. *Cor Vasa* 1995; 37: 295-8.
- [40] Hess L. Dexmedetomidinum. *Remedia* 2003; 13: 2-10.
- [41] Hess L. Vodička R, Král J. První zkušenosti s pravotočivým izomerem ketaminu u primátů. *Gazella* 1999; 26: 53-6.
- [42] Hess L. Nové trendy v anesteziologii lidoopů. *Veterinářství* 1999; 49: 249-51.
- [43] Hess L, Schreiberová J, Fusek J, Stein K. Agresivní chování a jeho farmakologické ovlivnění. In: Cvachovec K, Marek O, eds. *Novinky v anesteziologii, intenzivní medicíně a léčbě bolesti. XII. Kongres ČSARIM Olomouc 2005*. Praha: Galén: 15-34.
- [44] Hess L. Antifibrilační účinek ketaminu a jeho kombinace s benzodiazepinem v časně fázi místní ischemie srdeční u psa. *Anest neodkl Péče* 1995; 6: 132-4.
- [45] Hess, L.: Antifibrilační účinek medetomidinu v časně fázi místní ischemie u srdce u psa. *Cor Vasa* 1995; 37: 295-8.
- [46] Hoffman WE, Kochs E, Werner C, Thomas C, Albrecht R. Dexmedetomidine improves neurologic outcome from incomplete ischemia in the rat. *Anesthesiology* 1991; 75: 328-32.
- [47] Hogue ChW, Talke P, Stein PK, Richardson Ch, Dimitrovich PP, Sessler DI. Autonomic nervous system responses during sedative infusions of dexmedetomidine. *Anesthesiology* 2002; 97: 592-8.



- [48] Hong SS, Romstedt KJ, Keller DR, et al. A structure – activity relationship study of benzylic modifications of 4-[1-(1-naphthyl)ethyl]-1H-imidazoles on alpha 1 and alpha 2-adrenergic receptors. *J Med Chem* 1994; 37: 2328-33.
- [49] Huesmann LR. *Aggressive behavior. Current perspectives.* New York: Plenum Press, 1994.
- [50] Chen G, Ensor CR, Russell D. et al: The pharmacology of 1-(1-phenylcyclohexyl) piperidine HCl. *J. Pharm Exp Ther* 1959; 127: 241.
- [51] Christner J. *Verhaltensbiologie.* Stuttgart-Dresden: Ernst Klett Verlag, 1984.
- [52] Church J, Lodge D. N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonism in central actions of ketamine and other phencyclidine receptor ligand. In: Domino ED, Argot A, eds. *A Status of ketamine in anesthesiology.* NPP Books, 1990: 501-20.
- [53] Jaakola ML. Dexmedetomidine premedication before intravenous regional anesthesia in minor outpatient hand surgery. *J Clin Anesth* 1994; 6; 204-11.
- [54] Jalanka, HH. Physiologic responses to medetomidine, medetomidine-ketamine combinations, and atipamezole in nondomestic animals. In: Short CHE, van Poznak A, eds. *Animal pain.* New York: Churchill Livingstone, 1992.
- [55] Janata J. *Agrese tolerance a intolerance.* Praha: Grada Publishing, 1999.
- [56] Johnstone M, Evans V, Baigel JR. Sernyl (Cl-395) in clinical anesthesia. *Brit J Anesth* 1959; 31: 43.
- [57] Joslin JO. Other primates excluding great apes. In: Fowler & Miller, eds. *Zoo und wild animal medicine.* St. Louis: Saunders, 2003: 346-81.
- [58] Karhuvaara S, Kallio A, Salonen M, Tuominen J, Scheinin M. Rapid reversal of alpha2-adrenoceptor agonist effects by atipamezole in human volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 31(2): 160-5.
- [59] Kissin I, Vinik HR, Castillo R, Bradley EL Jr. Alfentanil potentiates midazolam-induced unconsciousness in subanalgesic doses. *Anesth Analg* 1990; 71: 65-9.
- [60] Klein LV, Klide A.M. Central alfa 2-adrenergic and benzodiazepine agonists and their antagonists. *J. Zoo Wildl. Med* 1989; 20: 138-53.

- [61] Kobilka BK, Matsui H, Kobilka TS et al: Cloning, sequencing, and expression of the gene coding for the human platelet alpha2-adrenergic receptor. *Science* 1987; 30: 650-4.
- [62] Krajina A, Náhlovský J, Malec R et al. Komplikace endovaskulárních neurointervenčních výkonů. *Čes a slov Neurol Neurochir* 1997; 60(1): 20-6.
- [63] Králová J. Agresivní pacient. *Praktický lékař* 2005; 85: 230-2.
- [64] Kulka PJ, Tryba M, Menzel C, Leurs F, Frankenberg C. Preoperative clonidine improves postoperative renal function in CABG patients. *Br J Anaesth* 1993; 70 (suppl 1): A143.
- [65] Lalchandani SG, Zhang X, Hong SS et al: Medetomidine analogs as selective agonists for the human alpha2-adrenoceptors. *Biochem Pharmacol* 2004; 67: 87-96.
- [66] Lammintausta R. The alpha-2-adrenergic drugs in veterinary anaesthesia, Proceedings of the 4th International Congress of Veterinary Anaesthesia: Utrecht, 1991: 3-8.
- [67] Larsen R, Drábková J, eds. Anestezie, 7. přepracované a rozšířené vydání. 2. české vydání. Praha: Grada Publishing, 2004
- [68] Lee EJD, Williams KM. Chirality: Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations. *Clin Pharmacokinet* 1990; 18: 339-45.
- [69] Lendl CH, Henke J. Exotische Heimtiere, Zoo und Wildtieren. In: Erhardt W, Henke J, Haberstroh J, eds. Anästhesie und Analgesie beim Klein und Heimtieren, sowie bei Vögeln, Reptilien, Amphibien und Fische. Stuttgart, New York: Schattauer, 2004: 664-90.
- [70] Levänen J, Mäkelä ML, Scheinin H. Dexmedetomidine premedication attenuates ketamine induced cardiostimulatory effects and postanesthetic delirium. *Anesthesiology* 1995; 82: 1117-25.
- [71] Lorenz K. Das sogenannte Böse. Zur Naturgeschichte der Aggression. Wien: Borotha-Schoeler Verlag, 1963
- [72] Mack PF, Perrine K, Kobylarz E, Schwartz TH, Lien CA. Dexmedetomidine and neurocognitive testing in awake craniotomy. *J Neurosurg Anesthesiol* 2004; 16: 20-5.

- [73] Maze M, Bonett F. Analgesics. Receptor ligands-alpha2 adrenergic receptor agonists. In: Evers AS, Maze M, eds. *Anesthetic Pharmacology: Physiologic principles and clinical practice. A companion to Miller's Anesthesia*. Churchill Livingstone, 2004: 473-89.
- [74] Mertes N, Goeters C, Kuhmann M, Zander JF. Postoperative alpha2-adrenergic stimulation attenuates protein catabolism. *Anesth Analg* 1996; 82: 258-63.
- [75] Moens Y, Fargetton X. A comparative study of medetomidine/ketamine and xylazine/ketamine anaesthesia in dogs, *Vet Rec* 1990; 127: 567-71.
- [76] Möhler H, Okada T. Benzodiazepine receptors. Demonstrations in the central nervous system. *Science* 1977; 198: 849-51.
- [77] Möhler H, Rudolph V, Crestani F, et al. Sedatives, anxiolytics, and amnestics. In: Evers AS, Maze M, eds. *Anesthetic Pharmacology: Physiologic principles and clinical practice. A companion to Miller's Anesthesia*. Churchill Livingstone, 2004: 417-34.
- [78] Naccarato EF, Hunter WS. Anaesthetic effects of various ratios of ketamine and xylazine in rhesus monkeys (*Maccaca mulatta*). *Laboratory Anim.* 1979; 13: 317-21.
- [79] Nelson LE, Lu J, Gou T, Saper CB, Franks NP, Maze M. The alpha2 adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects. *Anesthesiology* 2003; 2: 428-37.
- [80] Olberg RA. Monkeys and gibbons. In: West G, Herd D, Caulkett N, eds. *Zoo animal and wildlife: Immobilization and Anesthesia*. Oxford: Blackwell Publishing, 2007: 375-86.
- [81] Owesson CA, Seif I, McLaughlin DP et al. Different alpha2 adrenoceptor subtypes control noradrenaline release and cell firing in the locus coeruleus of wild type and monoamine oxidase-A knockout mice. *Eur J Neurosci* 2003; 18 : 34-42.
- [82] Paris A, Tonner PH. Dexmedetomidine in anaesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2005; 18: 412-18.
- [83] Penttilä J, Helminen A, Anttila M, Hinkka S, Scheinin H. Cardiovascular and parasympathetic effects of dexmedetomidine in healthy subjects. *Can J Physiol Pharmacol* 2004; 82: 359-62.

- [84] Pfeninger E, Baier Ch, Claus S, Hege G. Untersuchung zu psychometrischen Veränderungen sowie zur analgetischen Wirkung und kardiovaskulären Nebenwirkungen von Ketamin-Razemat versus S-(+)-Ketamin in subanästhetischer Dosierung. *Anaesthesist* 1994; 43 (suppl 2): 68-75.
- [85] Pieri L, Schaffner R, Scherschlicht R, et al. Pharmacology of midazolam. *Arzneim Forsch Drug Res* 1981; 31: 2180-201.
- [86] Pina MR. The nature of anesthesia and procedural sedation outside of the operating room. *Curr Opin Anaesthesiol* 2007; 20: 347-51.
- [87] Proctor LT, Schmeling WT, Roerig D, Kampine JP, Warltier DC: Oral dexmedetomidine attenuates hemodynamic responses during emergence from general anesthesia in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology* 1991; 74: 108-14.
- [88] Proctor LT, Schmeling WT, Warltier DC: Premedication with oral dexmedetomidine alters hemodynamic actions of intravenous anesthetic agents in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology* 1992; 77: 554-62.
- [89] Rietschel W. Erfahrungen bei der Immobilization von Primaten, Verhandlungsbericht des Internationalen Symposiums über die Erkrankungen der Zoo und Wildtiere 1991; 11: 142-4.
- [90] Roekaerts P, Prinzen F, Willigers H, de Lange S. The effect of dexmedetomidine on systemic haemodynamics, regional myocardial function and blood flow during coronary artery stenosis in acute anaesthetized dogs. *J Cardiothor Vascul Anesthesia* 1994; 8 (suppl 3): 58.
- [91] Salonen M., Reid K., Maze M.: Synergistic interaction between alpha2-adrenergic agonistic and benzodiazepines in rats. *Anesthesiology* 1992; 76: 1004-11.
- [92] Segal IS, Vickery RG, Walton JK, Doze VA, Maze M. Dexmedetomidine diminishes halothane anesthetic requirements in rats through a postsynaptic alpha2-adrenergic receptor. *Anesthesiology* 1988; 69: 818-23.
- [93] Selmi AL, Mendes GM, Boere V, Cozer LA, Filho ES, Silva CA. Assessment of dexmedetomidine – ketamine anesthesia in golden – headed, lion tamarins (*Leontopithecus chrisomelas*). *Vet Anaesth Analg* 2004; 31: 138-45.

- [94] Shlomo BI, Khalim Abd-El H, Ezry J, Zohar S, Tverskoy M. Midazolam acts synergistically with fentanyl for induction of anaesthesia. *Br J Anaest* 1990; 64: 45-7.
- [95] Short CE: Alpha2-agents in animals – sedation, analgesia and anaesthesia. Santa Barbara: Veterinary Practice Publishing Company, 1992.
- [96] Short CE. Effects of anticholinergic treatment on the cardiac and respiratory system in dogs sedated with medetomidine. *Vet Res* 1991; 129: 310-3.
- [97] Scheinin H, Aantaa R, Anttila M, et al: Reversal of the sedative and sympatholytic effects of dexmedetomidine with a specific alpha2-adrenoceptor antagonist atipamezole. *Anesthesiology* 1998; 89: 574-84.
- [98] Scheinin H, Karhuvaara S, Olkkola KT, Kallio A, et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of intramuscular dexmedetomidine. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 52: 537-46.
- [99] Scheinin M, Kallio A, Koulu M, Arstila M, Viikari J, Scheinin H. Sedative and cardiovascular effects of medetomidine, a novel selective alpha2-adrenoceptor agonist, in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1987; 24: 443–51.
- [100] Scheinin M, Schwinn DA. The Locus Coeruleus. Site of hypnotic actions of alpha2 – adrenoreceptor agonists? *Anesthesiology* 1992; 76: 873-5.
- [101] Schmetling B, Egner B, Korte SH, Einbauer G. High-definition oscillometry: a new method for noninvasive blood pressure measurements in conscious and sedated marmosets. *J Am Assoc Lab Anim Sci* 2007, 46: 143-4.
- [102] Schreiber V. *Hormony a lidská mysl*. Praha: Triton, 2004: 93-100.
- [103] Schreiberová J, Bašta V, Krajina A. Analgosedace u endovaskulárních embolizací intrakraniálních arteriovenózních malformací. *Anest neodkl Péče* 2000; 11: 149-51.
- [104] Squires RF, Braestrup C. Benzodiazepine receptors in rat brain. *Nature* 1977; 266: 732-4.
- [105] Stegmann GF, Bester L. Sedative-hypnotic effects of midazolam in goats after intravenous and intramuscular administration. *Vet Anaesth Analg* 2001; 28: 49-55.
- [106] Stepien RL, Rapoport GS, Henik RA, Wenzholz L, Thomas CB: Comparative diagnostic test characteristics of oscillometric and Doppler ultrasonographic

- methods in the detection of systolic hypertension in dogs. *J Vet Intern Med* 2003; 17: 65-72.
- [107] Vaculín Š, Franěk M, Hess L, Rokyta L. Ovlivnění nocicepce medetomidinem a jeho kombinací s ketaminem u laboratorního potkana. *Psychiatrie* 2000; 6 (suppl 4): 14-7.
- [108] Vartiainen J, MacDonald E, Urtti A, Rouhiainen H, Virtanen R. Dexmedetomidine-induced ocular hypotension in rabbits with normal or elevated intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33: 2019-23.
- [109] Verstegen J, Fargetton X, Ectors F. Medetomidine/ketamine anaesthesia in cats, *Acta Vet Scand* 1989; 85 (suppl 1): 117-23.
- [110] Vickery RG, Sheridan BC, Segal IS, Maze M. Anesthetic and hemodynamic effects of the stereoisomers of medetomidine, an alpha2-adrenergic agonist, in halothane-anesthetized dogs. *Anesth Analg* 1988; 67: 611-5.
- [111] Virtanen R: Pharmacological profiles of medetomidine and its antagonists, atipamezole. *Acta Vet Scand* 1989; 85: 29-37.
- [112] Volavka J. Agrese a násilí. In: Höschl C, Libiger J, Švestka J, eds. *Psychiatrie*. Praha: Tigris 2002: 160-6.
- [113] Volavka J. *Neurobiology of violence*. Washington D.C.: American Psychiatric Press, Inc., 1995.
- [114] Vondráček V. *Úvahy psychologicko-psychiatrické*. Praha: Avicenum, 1975.
- [115] Votava M, Hess L, Kršiak M: Selective antiaggressive effect of an alpha-2 adrenoceptor agonist naphthylmedetomidine in mice. *Aggress Behav* 2008; 4: 394-403.
- [116] Votava M, Hess L, Schreiberova J, Malek J: The behavioral and cardiovascular effects of a novel partial agonist of alfa-2 adrenoceptor naphthylmedetomidine. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008; 18 (suppl 4): 383-4.
- [117] Votava M, Hess L, Schreiberová J, Málek J: The effect of the novel partial alpha2-adrenoceptor agonist naphthylmedetomidine on the basic cardiorespiratory parameters and behavior in rhesus monkeys. *J Med Primatol* 2009; 10: 1-6.
- [118] Watson D. Hyaluronidase. *Br J Anaesth* 1993; 71: 422-5.

- [119] Weinger MB, Partridge BL, Henry AF. Dexmedetomidine does not modify the neuromuscular blocking action of vecuronium in the anaesthetized rat. *Br J Anaesth* 1995; 74: 455-7.
- [120] Werner C, Reeker W, Engelhard K, Lu H, Kochs E. Ketamine-razemat und S-(+)-ketamin. *Anaesthesist* 1997; 46 (suppl 1): 55-60.
- [121] Whittington RA, Virag L, Vulliemot Y, Cooper TB, Morishima HO. Dexmedetomidin increases the cocaine seizure threshold in rats. *Anesthesiology* 2002; 97: 693-700.
- [122] Wiener-Kronish JP, Gropper MA. *Conscious Sedation*. Philadelphia: Hanley and Belfus, Inc., 2001.
- [123] Wiesner H, von Hegel G. Von Praktische Hinweise zur Immobilisation von Wild- und Zootieren, *Tierärztl Prax* 1985; 13: 113-27.
- [124] Wiesner H. Tierschutzrelevante Neuentwicklungen zur Optimierung der Distanzimmobilisation. *Tierärztl Prax* 1998; 26: 225-33.
- [125] Ypsilantis P, Didilis VN, Politou M, Bougioukas I, Bougioukas G, Simopoulos C: A comparative study of invasive and oscillometric methods of arterial blood pressure measurement in the anesthetized rabbit. *Res Vet Sci* 2005; 78: 269-75.
- [126] Zhang X., Yao X., Los Angeles J. et al: Medetomidine analogs as alpha2-adrenergic ligands. 3. Synthesis and biological evaluation of a new series of medetomidine analogs and their potential binding interactions with alpha2-adrenoreceptors involving a „methyl pocket“. *J Med Chem* 1997; 40: 3014-24.
- [127] Zsigmond EK, Domino EF. Clinical pharmacology of ketamine. In: Domino EF, Arbor A, eds. *Status of ketamine in anesthesiology*. NPP Books, 1990.