



Imobilizace makaka rhesuse (*Macaca mulatta*)
Immobilization of the Rhesus macaque (*Macaca mulatta*)

Všechny snímky archiv autora
All photos from the author's archive

Hledání optimální kombinace farmak k redukcí agresivního chování a k imobilizaci člověka

The search for the optimal combination of drugs to reduce aggressive behaviour and immobilize humans

LADISLAV HESS

Experimentální pracoviště IKEM Praha

Úvod

Žijeme ve světě globalizace, náhlých klimatických a životních změn, výskytu nových infekčních nemocí, zvýšené agresivity. Přibývá teroristických činů a neklidu v jednotlivých zemích světa. Z nejistoty základních životních hodnot vzrůstá úzkost a strach. Denně jsme v novinách, v rozhlasu i v televizi svědky prudkého nárůstu různých kriminálních činů a zvýšení agresivního chování vůči policii i zdravotníkům. Vzrůstá násilí ve školách. Každoročně stoupá počet použití střelných zbraní policisty a výsledkem je samozřejmě zvýšený počet smrtelných zákroků. Policie a speciální zásahové jednotky jsou každodenně konfrontovány se skutečností, jak účinně zasahovat proti terorismu a obecně agresivním osobám.

V současné době probíhají rozsáhlé diskuse, jaké prostředky použít k rychlé trankvilizaci násilnických a nekooperativních osob, které jsou ještě často pod vlivem drog. Je velkým problémem je pacifikovat a je často zapotřebí značného brachiálního násilí. Policejní zákon v souvislosti s prováděním služebního zákroku, při kterém je nutno překonat odpor osoby, proti které směřuje, policistům ukládá povinnost, aby v důsledku jejich postupu nevznikla osobě, proti níž zakročují, bezdůvodná újma. Intenzita odporu takové osoby mnohdy úměrně roste s intenzitou použití policejních donucovacích prostředků. Takové zákroky mohou na jedné straně při nedostatečné intenzitě násilí ze strany policistů, končit jejich závažným poraněním, ale na druhé straně také vážným poraněním nebo smrtí osoby, proti které je služební zákrok veden. Je tedy obecným požadavkem, aby policisté popsanou situaci zvládli sice rychle a efektivně, ale přitom humánně, s co nejmenšími následky pro život a zdraví osoby, proti které je služební zákrok veden. Ve zdravotnictví jsou agresivní epizody u pacientů řešeny podáním farmak, která jsou aplikována injekční stříkačkou. Tento způsob však vyžaduje fyzický kontakt s pacientem, což předstává určitou míru nebezpečí pro zdravotníky, pokud se pacient injekci aktivně brání. Novou možností, jak policejní služební zákrok tohoto druhu uskutečnit bezkontaktně, distančním způsobem, otevřel v roce 2008 policejní zákon. Jako donucovací prostředek byl rovněž kodifikován vrhací prostředek, mající povahu střelné zbraně, s dočasně zneschopňujícími účinky.

Zejména ve Spojených státech navrhuje použití narkotizační pušky se střelou naplněnou ketaminem. Nástup účinku je zde velmi rychlý, nepůsobí kardiopulsační deprese – neovlivňuje negativně dýchání a oběh – a nedochází k útlumu reflexů dýchacích cest. Běžně se používá ketamin k sedaci a analgezii agresivních pacientů v přednemocniční péči. Farmakologická imobilizace je mnohem humánnější než použití taseru nebo dokonce střelné zbraně. Jako anesteziolog mám k této problematice velmi blízko, protože se denně setkávám s vysoce účinnými farmaky, která podstatně ovlivňují chování člověka. Navíc v letech 2010 až 2015 jsem řešil dva granty Ministerstva vnitra Farmakologická redukce agrese a panického chování grant číslo 20 10 201 50 41 a grant Alternativní způsoby aplikace anestetik za mimořádných podmínek číslo 20 10 201 50 14.

Současný farmakologický výzkum zaručuje syntézu bezpečnějších imobilizačních farmak s velkou terapeutickou šíří a malým ovlivněním kardiorepiračních funkcí. Jde především o vytipování vhodných farmak nebo jejich kombinací, a optimální dávkování, nástup účinku, jeho délku a terapeutickou šíří. Při agresivním jednání dochází u okolních osob k panickým reakcím spojeným s výraznou úzkostí a strachem. K tlumení panických reakcí se používají různá farmaka, nejčastěji benzodiazepiny, například midazolam. V posledních letech se ukazuje jako vhodná látka neurotransmitter a zároveň hormon oxytocin. V našich pilotních pokusech jsme prokázali sedativní a anxiolytické účinky oxytocinu, který je používán běžně k urychlení porodu nebo k podpoře laktace. Při nasální aplikaci vede k výrazné anxiolýze a k redukci vylučování stresových hormonů. Je testován k léčení posttraumatické stresové poruchy. Mohl by se také uplatnit jako prevence a k urychlení zotavení po náročných akcích speciálních policejních jednotek.

Od roku 1976 jsem zaměstnán jako anesteziolog v IKEM a vedu laboratoř experimentální anesteziologie na našem experimentálním pracovišti. V letech 1999 až 2014 jsem měl možnost experimentovat s makaký rhesus (*Macaca mullata*) v Biotestu Konárovice (dnes Meditox) při vývoji různých analgesíci. Zároveň jsem spolupracoval při imobilizaci lidoopů v zoologické zahradě ve Dvoře Králové (MVDr. J. Váhala), v zoologické zahradě v Liberci (MVDr. J. Jurek) i v pražské zoo (MVDr. J. Svobodník, MVDr. R. Vodička, PhD.). V úvodu je podán přehled dosavadních experimentálních výsledků a klinických zkušeností o této problematice.

Základní termíny

Vhodně zvolenými farmaky můžeme dosáhnout imobilizace.

Imobilizace (z lat. immobilis – nehybný) je pojem známý z veterinární anesteziologie. Je to reversibilní stav daný účinkem jednoho farmaka nebo kombinací farmak distančním injekčním systémem. Zvíře je klidné, neagresivní, snadno ovladatelné, může být nebo nemusí být při vědomí. Při použití fyzických prostředků (lasa, síť atd.) hovoříme o tzv. manuální imobilizaci.

Můžeme však také dosáhnout zklidnění s redukcí nebo úplnou ztrátou agresivity, kdy dochází k plné manipulovatelnosti. Sem patří tzv. calmativa.

Calmativa (z angl. calm – klidný) představují velkou skupinu různých farmak, které vyvolávají sedaci, eventuálně změnu nálady. Patří sem benzodiazepiny, opioidy, disociativní anestetika, alfa2-agonisté a jejich kombinace.

V anesteziologii se často setkáváme s pojmem sedace při vědomí.

Sedace při vědomí je anesteziologická technika, při které je ovlivněno vědomí pacienta jen do té míry, že je schopen spolupráce s ošetřujícím personálem. Základní kardiorepirační parametry jsou ovlivněny pouze nevýznamně. K sedaci při vědomí se nejčastěji používají benzodiazepiny nebo propofol.

Kromě toho existují i označení incapacitans.

Incapacitans (z lat. incapacitans – neschopný) jsou látky způsobující fyziologické nebo mentální změny, které krátkodobě zneschopní daný subjekt. Patří sem např. iritační incapacitans. Jsou to tzv. lakrimátory nebo slzné plyny. Nejznámější jsou CN, CR a CS.

Všechna tato označení můžeme shrnout pod tzv. non-lethal weapons.

Neletální zbraně – non-lethal weapons jsou zbraně, které jsou výslovně určeny a vyvinuty k zneschopnění nebo vyřazení osob s nízkou pravděpodobností úmrtí nebo permanentního poškození nebo k vyřazení výzbroje s minimálním nežádoucím poškozením nebo ovlivněním životního prostředí. Někteří právními experty jsou tyto zbraně označovány jako less-lethal weapons.

Základní požadavky na farmaka používaná k imobilizaci zvířat a člověka

Hlavními předpoklady pro farmaka určená k sedaci, redukci agresivního chování i imobilizaci jsou:

- velká terapeutická šíře, protože nelze přesně určit hmotnost;
- malé ovlivnění základních kardiorepiračních parametrů;
- rychle nastupující účinek;
- rychlé psychomotorické zotavení;

- vysoká biologická dostupnost při intramuskulární aplikaci;
- možnost přípravy koncentrovaných roztoků;
- možnost použití netradičních způsobů aplikace;
- kompatibilita s ostatními farmaky;
- malé nežádoucí účinky;
- možnost použití specifických antagonistů.

Tyto předpoklady splňují především disociativní anestetika. Proto jsou často používána v medicíně katastrof. V běžné praxi však jedno farmakon nesplňuje všechny požadavky zde uvedené, a proto se většinou používá kombinace farmak k zesílení žádoucích účinků a k redukci nežádoucích účinků (Harthoorn, 1976; Göldenboth, 1990).

Tradiční a netradiční způsoby aplikace farmak

Farmaka můžeme aplikovat klasicky, tzn. perorálně, intramuskulárně, subkutánně, intravenózně nebo netradičními způsoby aplikace, tj. nazálně, bukálně, transdermálně nebo konjunktiválně.

Tradiční způsoby aplikace

Intramuskulární aplikace, volba vhodného místa

Na rychlosti nástupu účinku se kromě fyzikálně chemických vlastností daného farmaka podílí také volba aplikačního místa. Při aplikaci do přední končetiny zvířete nebo do m. deltoideus u člověka je nástup účinku rychlejší, než při aplikaci do zadní končetiny nebo do m. gluteus maximus. Kromě toho je dosaženo vyšších plasmatických koncentrací a tím i intenzivnějšího účinku. K dalšímu urychlení resorpce je ještě možné přidat hyaluronidázu nebo dimetylsulfoxid (DMSO).

Místa vhodná pro imobilizaci člověka jsou kromě m. deltoideus a m. gluteus maximus i oblast stehna a svalovina zad. Tomuto způsobu aplikace musí být přizpůsobena i délka jehly, aby nedošlo k perforaci tělesné dutiny.

Dálkové injekční systémy

K aplikaci farmak je v současné době k dispozici velká paleta distančních injekčních systémů. V zoologických zahradách se osvědčila narkotizační foukačka, která má svůj původ ve foukačkách jihoamerických indiánů z povodí Amazonky. Indiáni používají odedávna tyto až 5 metrů dlouhé foukačky z palmového dřeva k nehluchému lovu savců i ptáků. Zvláště u menších a neklidných zvířat můžeme po určitém zácviku získat dobré výsledky. Na větší vzdálenost jsou k dispozici distanční imobilizační systémy na stlačený vzduch, které vyrábí firma Telinect z Německa (Vario IV puška, Vario 2V puška).

Netradiční způsoby aplikace farmak

Nazální aplikace

Další vstup farmaka do organismu je znám již od nepaměti. Jedná se o intranazální aplikaci používanou jihoamerickými indiány již v době před Kolumbem. V 18. století působili v Paříži uspávači – tzv. endomeurs. Nabízeli na vhodných místech svým obětem šňupací tabák s obsahem durmanu metelového (*Datura metel*). Jakmile oběť usnula, byla okradena. Intranazální cestou je již dlouho aplikován vasopresin při diabetes insipidus a další hormony např. při hypogonadismu. V současné době se tato cesta využívá k aplikaci fentanylu, sufentanilu nebo butorfanolu k navození analgezie zejména u malých dětí, ale i u dospělých osob (Vercauteren a spol., 1988). Dále lze použít nazálně midazolam nebo ketamin při kombinaci obou farmak. Tak lze navodit spolehlivě analgose-

daci v akutní medicíně. Maximální objem tekutiny vhodný pro nazální aplikaci je 1 ml. Při vyšším dávkování pak aplikovaná tekutina stéká po zadní stěně faryngu a dráždí k polykání a slinění. Tím se zředí a spolkně a účinek je potom nevyzpytatelný.

Nástup účinku po nazální aplikaci je velmi rychlý, protože sliznice konch je velmi dobře prokrvena i ve stavu hypotenze a šoku. Velikost dávky pro nazální aplikaci odpovídá přibližně dávce pro intramuskulární aplikaci.

Výhody:

- vlhká, dobře prokrvená sliznice, velká plocha;
- plocha nosní sliznice je 150 cm²;
- plocha čichové sliznice je 15 cm²;
- obejití firstpass metabolismu;
- přímý vstup do mozku a mozkomíšního moku čichovou sliznicí – skrz lamina cribiformis;
- rychlé vstřebávání dobře prokrvenou nosní sliznicí.

Bukální a sublinguální aplikace

Orální podávání farmak je pravděpodobně nejen nepoužívanější, ale také z hlediska pacienta nejpříjemnější způsob aplikace. Nevýhodné je však z farmakokinetického hlediska, protože dochází k průchodu farmak játry a dále rozkladu trávicími enzymy gastrointestinálního traktu. Je také značná interindividuální variabilita nástupu a intenzity účinku, který je často ovlivněn množstvím a složením přijaté potravy. Z tohoto pohledu je výhodné vstřebávání farmak přímo z dutiny ústní a to bukálně nebo sublinguálně. Tímto způsobem dojde k obejití tzv. firstpass efektu jaterního metabolismu a zamezí se enzymatické degradaci v horních částech trávicího traktu. Výhodná je i velká compliance. Malý počet Langerhansových buněk snižuje riziko alergické reakce. V současné době jsou transbukálně podávána zejména analgetika – opiody fentanyl a sufentanil, midazolam, nitroglycerin, ale také četná jiná farmaka, např. inzulin, testosteron a další (Hess, Málek, 2016).

Transdermální aplikace

Transdermální aplikace je v současné době často používána k tlumení chronických maligních i benigních bolestí, při prevenci zvracení, při odvykání kouření, při léčbě angíny pectoris i při hormonální antikoncepci. V armádě slouží tento způsob aplikace k podání antagonistů bojových plynů. **Etorfin** je ultrapotentní derivát thebainu. Má 8–10tisíckrát silnější analgetický účinek než morfin. Vzhledem ke své účinnosti může být pro člověka velice nebezpečný. Stačí drobná ranka a etorfin se vstřebá a může způsobit dechovou depresi. Etorfin však neprostupuje neporušenou kůží. V kombinaci s urychlovačem dimetylsulfoxidem (DMSO) je však schopen proniknout i intaktní kůží. Pro transdermální aplikaci je nyní využívána kůže šourku. Je velmi jemná, zřasená a má tedy velký povrch, je bohatě prokrvena a má tedy termoregulační funkci. Na šourek aplikovaná farmaka se vstřebávají velmi rychle (asi 40x rychleji, než z kůže zad). Skrotálně se nyní testuje podávání testosteronu ve formě gelu (Lüllmann, 2010).

V naší klinické studii jsme testovali transdermální vstřebávání oxytocinu, který jsme aplikovali v dávce 20 m. j. na kůži skrota, hrudního koše a prsních bradavek. Při skrotální aplikaci se dostavil účinek na psychiku již za 3 minuty od aplikace!

V pokusech na králících jsme se proto rozhodli testovat, zda je schopen etorfin spolu s dimetylsulfoxidem penetrovat intaktní kůží a navodit imobilizaci králíka v co nejkratší době. Použili jsme kombinovaný preparát Imobilon Large Animals, kde v 1 ml je 2,45 mg etorfinu a 10 mg acetylpromazinu.

Konjunktivální aplikace

Také konjunktivální cesta je dlouhou dobu používána k vstřebávání různých očních farmak. Resorpce spojivkovou sliznicí je také velmi rychlá (Farnsworth, 1998). Jsou známy nehody veterinárních lékařů, u kterých došlo k potřísnění konjunktivy nepatrnými dávkami Immobilonu, který obsahuje ultrapotentní opioid etorfin.

Benzodiazepiny

Benzodiazepiny jsou v současnosti nejčastěji používaná psychofarmaka v anesteziologii a resuscitaci. V roce 1974 se na základě převážně elektrofyziologických studií ukázalo, že inhibiční účinek benzodiazepinů na CNS je způsoben selektivním zesílením aktivity gamaaminomáselné kyseliny v GABAergních synapsích. Kyselina gamaaminomáselná je nejdůležitějším inhibičním neurotransmiterem v CNS. 1/3 všech synapsí v mozku je GABAergních. Benzodiazepinové receptory se nacházejí v těsné blízkosti GABAergních synapsí. Ty spolu s iontovým chloridovým kanálem a GABAergním receptorem tvoří tzv. GABA_Asupramolekulární komplex. Obsazením receptoru benzodiazepiny dochází k zesílení endogenní inhibiční aktivity kyseliny gamaaminomáselné (Möhler a spol., 2004). Ovlivnění GABAergních neuronů je tedy hlavním mechanismem účinků benzodiazepinů. V závislosti na dávce navozují benzodiazepiny anxiolytický, amnestický, centrálně svalově relaxační, sedativní, antikonvulzivní a hypnotický účinek (Whitwam, 1995). Benzodiazepiny také snižují hladinu noradrenalinu v CNS, především v hlavním noradrenergním jádru locus coeruleus a tím dochází k anxiolýze. Benzodiazepiny ovlivňují konsolidaci paměťových stop, tj. přechod informace z krátkodobé do dlouhodobé paměti. Působí také anterográdní amnézií. Na antikonvulzivním účinku benzodiazepinů se podílejí glycinové receptory na míšní úrovni, na které se váží.

Rovněž na svalově relaxačním účinku benzodiazepinů se podílí interakce z glycinovými receptory v mozkovém kmeni a míše.

Respirační systém

Ovlivnění dýchání je relativně malé a u zdravých jedinců při běžném dávkování klinicky nevýznamné.

Kardiovaskulární systém

Krevní tlak účinkem benzodiazepinů mírně klesá. Také **srdeční frekvence** se snižuje. Benzodiazepiny mají antiarytmický a antifibrilační účinek.

Mezi hlavní zástupce benzodiazepinů patří **diazepam, flunitrazepam a midazolam**. Diazepam i flunitrazepam mají velmi dlouhé biologické poločasy a jsou ve vodě nerozpustné. Tvoří také farmakologicky aktivní metabolity. Proto je jejich účinek velmi špatně řiditelný. Midazolam je jediný ve vodě rozpustný benzodiazepin, který má biologický poločas 1,5–2,5 hodiny. Jeho metabolity jsou sice farmakologicky aktivní, ale jejich biologický poločas je okolo 1 hodiny, takže nehrají v klinickém účinku žádnou roli.

Benzodiazepiny a zejména midazolam nacházejí v současné době široké uplatnění v anesteziologii a resuscitaci. Používají se k premedikaci dětí i dospělých. K tzv. sedaci při vědomí při výkonech v lokální anestezii (epidurální blokáda, stomatologické výkony), při různých terapeutických a diagnostických vyšetřeních je s výhodou používán především midazolam (Wiener-Kronish, 2001). Uplatňuje se i k úvodu do anestezie rizikových pacientů. V kombinaci s ketaminem slouží k tzv. trankanalgezii.

Benzodiazepiny výrazně redukují psychomimetické příznaky indukované ketaminem. Protože je ketamin nejčastěji používaným anestetikem v medicíně katastrof, je často používaná kombinace midazolam–ketamin. Účinek obou farmak je supraaditivní, tzn. že benzodiazepiny neredukují dávku ketaminu. Vliv této kombinace na oběh a dýchání je bez podstatnějšího klinického významu. Nástup účinku obou farmak je rychlý i po intramuskulární aplikaci.

Midazolam

Midazolam má všechny pro benzodiazepiny typické farmakologické účinky. Je 3x silnější než diazepam. Pilotní studie u zdravých dobrovolníků prokázaly velmi dobrý a spolehlivý účinek po intravenózní i intramuskulární aplikaci. Při intramuskulární aplikaci byly pozorovány změny na EEG již za 5 min od injekce. Dýchání je účinkem midazolamu ovlivněno klinicky nevýznamně, krevní tlak a tepová frekvence klesají o 10–15 procent. V závislosti na dávce nastupuje výrazná sedace s anterográdní amnézií. Úplné psychomotorické zotavení vyžaduje po jednorázové dávce 4–5 hodin. Základní dávkování je 0,1–0,2 mg/kg i.v. nebo i. m.

Velkou výhodou midazolamu je možnost aplikace různými způsoby – perorálně, intramuskulárně, intravenózně, per rectum, nazálně i transbukálně. Při všech aplikacích má rychlý nástup účinku. Velkou předností použití benzodiazepinů je i přítomnost specifického antagonisty benzodiazepinů flumazenilu (Anexate, Roche). Midazolam je často používán k redukci psychomimetických účinků po ketaminu. Nověji jsou ke stejnému účelu používány také alfa2-agonisté. Bývají kombinovány s ketaminem k imobilizaci zvířat. Velkou výhodou je malé ovlivnění dýchání a oběhu a velká terapeutická šíře.

Benzodiazepiny – ketamin

V současné době se nejčastěji v medicíně katastrof používá kombinace midazolam – ketamin. Obě farmaka se ve svých účincích vzájemně doplňují, jak ukazuje následující tabulka.

Benzodiazepin:	Ketamin:
amnestický, sedativní	amnestický, sedativní, hypnotický,
a hypnotický účinek	analgetický účinek
útlum limbické oblasti CNS	stimulace limbického systému
útlum sympatiku	stimulace sympatiku
pokles srdeční frekvence a krevního tlaku	vzestup srdeční frekvence a krevního tlaku – centrální sympatická stimulace
centrální snížení svalového tonu	svalový tonus zachován nebo mírně zvýšen
útlum psychomimetických aktivit po ketaminu	v klinických dávkách bez zjevné dechové deprese
v závislosti na dávce mírná dechová deprese	
snížení aktivity m. genioglossus	aktivace m. genioglossus

Při kombinaci alfa2 agonistů s benzodiazepiny se sedativní účinky obou farmak výrazně potencují ve smyslu synergismu.

Benzodiazepiny – alfa2-agonisté – ketamin

Alfa2 agonista:	Ketamin:
Sedace závislá na zevních podnětech, dissociativní sedace spojená s analgezií	
podobná fyziologickému spánku	
centrální sympatolytický účinek	centrální sympatomimetický účinek
stimulace parasympatiku	
pokles srdeční frekvence a krevního tlaku	vzestup srdeční frekvence a krevního tlaku
neovlivňuje dýchání (stimulace glomus caroticum) v klinické dávce bez dechové deprese	aktivace m. genioglossus

Souhrn možností použití k redukci agresivity a imobilizaci

Benzodiazepiny jsou receptorově specifická farmaka. Navozují anxiolýzu, anterográdní amnézii, svalovou relaxaci a sedaci, a to již v nízkých dávkách. Jsou vhodné k netradičním způsobům aplikace – intramuskulárně (biologická dostupnost 90 %), nazálně, transbukálně, rektálně i inhalačně. Nepůsobí podstatnou depresi dýchání ani depresi oběhu. Jejich účinek je možno antagonistovat specifickým antagonistou benzodiazepinů – flumazenilem.

Benzodiazepiny by mohly sloužit jako sedativní komponenta k navození sedace např. teroristů, při jejich přepravě letadlem v kombinaci s centrálními svalovými relaxancií, neuroleptiky (dehydrobenzoperidol) eventuálně ketaminem. Mohly by se také uplatnit v aerosolu při tlumení úzkosti a agresivity postižených, u hromadných neštěstí a při požárech budov. Při transbukální a např. sublingální event. nazální aplikaci dochází velmi rychle k sedaci a k anxiolýze a k odbrždění zábran.

Alfa2-agonisté

Alfa2-agonisté jsou receptorově specifická farmaka, která aktivací alfa2 adrenergických receptorů působí sedaci, analgezií, snížení anxiety, hypotenzi a bradykardií.

Nejstarším alfa2-agonistou byl **xylazin**. Klonidin je používán v humánní anesteziologii asi tři deseti let. V polovině 80. let 20. století byla syntetizována dvě nová farmaka detomidin a medetomidin. Z našeho hlediska je zajímavý především medetomidin, jehož pravotočivý izomer je nyní klinicky používán v humánní anesteziologii (Hess, 1996). Nejnovějším derivátem alfa2 agonistů je **naftylmedetomidin**. Na rozdíl od ostatních alfa2-agonistů neovlivňuje podstatně srdeční frekvenci ani krevní tlak. Navozuje lehkou sedaci s úplnou ztrátou agresivity, bez ovlivnění kardiopulsačních parametrů (Votava, 2009).

Alfa2-agonisté snižují především aktivitu v locus coeruleus v mozkovém jádru, které se nachází bilaterálně v horní části mozkového kmene právě pod spodinou čtvrté komory mozkové. Je hlavním noradrenergickým jádrem mozku. Podílí se na různých fyziologických procesech, především na regulaci spánku a bdění, pozornosti, orientaci, učení a paměti, stresu, vnímání nociceptivních podnětů a na různých vegetativních a endokrinních funkcích. Hlavní účinek alfa2-agonistů spočívá v redukcí uvolňování noradrenalinu v CNS. To vede k sedaci a k výraznému snížení sympatoadrenální aktivity.

Souhrn možností použití k redukcí agresivity a k imobilizaci

Kombinace s xylazinem, medetomidinem nebo detomidinem vede k imobilizaci s malou dechovou depresí a kardiopulsační stabilitou. V současné době je testován dexmedetomidin (pravotočivý izomer medetomidinu).

Uvedená kombinace s ketaminem má četné výhody – velkou terapeutickou šíří, možnost antagonizování alfa2 komponenty specifickým antagonistou alfa2-agonistů, malou dechovou depresí, kardiopulsační stabilitou, redukcí dávky ketaminu i redukcí psychomimetických účinků ketaminu. Podle velikosti dávky obou farmak můžeme titrovat výsledný účinek od lehké analgosedace až k hluboké imobilizaci.

Alfa2-agonisté se kromě intravenózní aplikace mohou také podávat per os, transbukálně, nazálně, rektálně i transdermálně. Transdermálně působí dexmedetomidin dlouhodobou sedaci vhodnou také pro policejní účely. Další možností použití je v nazálním spreji, event. v kombinaci s ketaminem.

Opioidy

Opioidy jsou receptorově specifická farmaka, která se váží na opioidní receptory a ovlivňují především vnímání bolesti. Narkotická analgetika působí v CNS modifikací vnímání bolestivých podnětů, vzestup prahu pro bolest a změny v reakci na bolest. Kromě toho mají v závislosti na dávce a druhu opioidu různé vyjádřený centrální sedativní účinek.

Vliv na CNS

Opioidy se váží v CNS na specifické opiatové receptory. Různé účinky opioidů jsou patrně zprostředkovány různými populacemi opiatových receptorů. Vazbou na μ -opiatové receptory jsou zprostředkovány analgezie, dechová deprese, bradykardie, míoza, obstrukce i vznik návyku. Vazbou na κ -opiatové receptory dochází ke vzniku sedace a analgezie bez dechové deprese. Vazba opioidů na δ -opiatový receptor modifikuje analgezií zprostředkovanou interakcí s μ -opiatovým receptorem. (Freye E., 2008).

Respirační systém

V závislosti na dávce způsobují opioidy depresi ventilace přímým depresivním účinkem na respirační centra mozkového kmene. Tento účinek je charakterizován snížením odezvy těchto center na oxid uhličitý. Křivka oxidu uhličitého se posunuje doprava. Současnou aplikací sedativ se respirační deprese prohlubuje.

Kardiovaskulární systém

Většina opioidů má minimální účinky na srdeční výdej, srdeční rytmus a krevní tlak. Vagovou stimulací vzniká bradykardie, kterou lze snadno ovlivnit podáním anticholinergních látek. U opioidů, které uvolňují histamin, např. u morfinu, může dojít k vazodilataci a hypertenzi.

Fentanyl a jeho deriváty

V současnosti se používají v anesteziologii jako analgetická komponenta **fentanyl a jeho deriváty**. Fentanyl byl syntetizován firmou Janssen v roce 1959 a jeho zavedení znamenalo významný milník v použití analgetik v celkové anestezii. Je přibližně 100× analgeticky účinnější než morfin. Kromě i.v. aplikace jsou známy i netradiční způsoby aplikace fentanylu nazálně k tlumení pooperační bolesti. Ve formě suché substance byl používán k imobilizaci kopytníků. Fentanyl transdermálně je již řadu let používán v preparátu Duragesic k tlumení zejména nádorové bolesti.

Alfentanil (Rapifen) je 3–4× slabší než fentanyl, je to tetrazolový derivát fentanylu. Má krátký účinek, a proto je vyhrazen zejména pro ambulantní výkony

Sufentanil je 7–10× analgeticky účinnější než fentanyl a má obrovskou terapeutickou šíři (ED50/LD50) 25 000, u fentanylu je to pouze 277. Má také příznivější poměr mezi stupněm dosažené analgezie a stupněm dechové deprese. Jeho hypnosedativní účinek je větší než u fentanylu. Sufentanil se používá k anestezii zejména v kardiiovaskulární chirurgii.

Posledním syntetizovaným derivátem fentanylu je **remifentanyl**. Byl syntetizován v roce 1991 Feldmannem. Má ve své molekule esterickou vazbu, která je štěpena esterázami v plazmě a v tkáních. Proto je jeho biologický poločas pouze 8–20 minut. Remifentanyl je slabě účinnější než fentanyl a 20× silnější než alfentanil. (Hess, 1998).

Při použití ultrapotentních derivátů fentanylu – **sufentanilu** a **carfentanilu** dochází u zvířat k úplné ztrátě agresivity již při relativně nízkých dávkách. To jsme opakovaně pozorovali zejména u primátů, především u agresivních malp a makaků rhesus.

Carfentanyl je v současnosti nejsilnější známý opioid. Je asi 10000× silnější než morfin a až 20–32× silnější než fentanyl. Jeho terapeutická šíře je 10000. Je používán především při imobilizaci velkých zvířat v afrických rezervacích i v zoo. Výrazným znakem imobilizace carfentanilem byla dechová deprese a svalová rigidita. Proto je kombinován s neuroleptiky.

Opice, které byly vystaveny nebulizovanému carfentanilu měly již za 30 s výraznou dechovou depresi a vyžadovaly částečnou podporu ventilace. Psi se za stejných podmínek stali ataktickými již po 2 minutách a ulehli do polohy na boku po 4 minutách od zahájení vdechování carfentanilu (Port a spol., 1982). Respirační deprese nebyla u nich klinicky významná.

Lind a spol. (1995) z výzkumné skupiny profesora Stanleyho popisují imobilizační účinek dalšího ultrapotentního derivátu fentanylu – sufentanilu (Sufenta-Janssen). Lind a spol. (1995) podali sufentanil celkem 24 mužským dobrovolníkům, které rozdělili na čtyři skupiny po šesti. Dávka sufentanilu byla 0,5; 1, 2 a 3 µg/kg do musculus deltoideus. Před aplikací sufentanilu byla zajištěna žíla. Po injekci analgetika byl dobrovolník vyzván, aby chodil po místnosti tak dlouho, dokud toho bude schopen. V průběhu účinku sufentanilu byla také pulzním oxymetrem monitorována saturace hemoglobinu kyslíkem. Zaznamenán byl čas projevení se prvního účinku a výskyt ataxie. Průměrný čas nutný k imobilizaci byl u třetí skupiny, která dostala sufentanil v dávce 2 µg/kg i. m., 14,9 ± 4,1 min a ve čtvrté skupině, která dostala dávku 3 µg/kg i. m., 9,8 ± 4,1 min. Nausea byla příčinou imobilizace 50 % dobrovolníků skupiny I a II. U všech dobrovolníků skupiny III a IV byl použit na konci klinického pokusu naloxon. Zotavení všech účastníků proběhlo bez příhod. Průběh účinku sufentanilu byl zaznamenáván na video. Autoři uzavírají, že je třeba dalších studií a zároveň vývoj přístroje k aplikaci.

Receptorově specifická farmaka, která mohou být aplikována i netradičními způsoby podání – intramuskulárně, transbukálně, nazálně, konjuktiválně, transdermálně, inhalačně i lokálně.

Inhalační aplikace fentanylu nebo jeho derivátů v aerosolu byly patrně použity speciálními jednotkami ministerstva vnitra v Rusku k imobilizaci čečenských teroristů. Kromě teroristů zahynulo 18 % rukojmích.

Souhrn možností použití k redukci agresivity a k imobilizaci

Dle mého názoru lze opioidy inhalačně navodit sedaci, změnu nálady, ale při imobilizační dávce již dochází k výrazné dechové depresi. To ostatně zjistili v 80. letech dvacátého století již Stanley a Port, když podávali carfentanil v aerosolu u psa a makaka rhesus. U makaka došlo až k dechové zástavě a bylo vždy nutné podat specifického antagonistu opioidů. Při inhalační aplikaci je tedy malá terapeutická šíře u člověka a primátů, na rozdíl od psa. To samé platí i pro intramuskulární aplikaci. Klinické studie Lind a spol. (1995) ukázaly, že sufentanil v dávce 3 µg/kg i. m. vedl k výrazné dechové depresi u dobrovolníků a bylo vždy nutné podat specifického antagonistu naloxon. Přesto lze užít remifentanyl i. m. nebo nasálně nebo sufentanil nasálně k navození omámení a částečné ztráty agresivity.

Disociativní anestetika

Představují nejvýznamnější skupinu farmak z hlediska použití v medicíně katastrof a pro zvláštní účely. Jsou to deriváty cyklohexaminu, první člen této skupiny, fencyklidin, byl syntetizován koncem 50. let. V současné době je hlavním představitelem ketamin. Ten tvoří dva zrcadlové izomery, pravotočivý a levotočivý. Pravotočivý izomer (S+ketamin) je 1,5–1,7× silnější než běžně užívaný racemát R. Má také 2× rychlejší plazmatickou clearance, a proto jeho účinek rychleji odeznívá.

Disociativní anestetika vyvolávají širokou škálu změn v chování. Mají analgetické, amnestické, anestetické, antikonvulzivní a psychomimetické účinky. Navozují zvláštní stav, který se nazývá disociativní anestezie.

Na rozdíl od ostatních farmak používaných k sedaci a analgezií nepozorujeme u ketaminu kontinuum velikosti dávky a účinku. Disociativní stav po ketaminu má práh přibližně 1–1,5 mg/kg i.v. a 3–4 mg/kg i. m. Když je jednou dosažen **disociativní práh** přidání ketaminu nezvyšuje nebo neprohlubuje sedaci, jak je tomu v případě sedativ nebo inhalačních anestetik. U všech těchto farmak platí, že se zvyšující se dávkou se prohlubuje sedace a vzniká nebezpečí respirační deprese. Na rozdíl od nich má ketamin klinicky důležitý účinek na integritu dýchacích cest a respiraci v rámci klinicky podávaných dávek za použití standardních metod (Kochs a spol., 2001).

Disociativní anestetika ovlivňují četné neurotransmitterové systémy, např. serotonergní, dopaminergní i opioinergní. Váží se na N-methyl-D-aspartát (NMDA) – receptor centrálních neuronů, který obsahuje PCP (phencyclidinové vazebné místo). Z těchto důvodů neexistuje specifický antagonist, jako nespecifický antagonist se používá fyzostigmin.

Respirační systém

Dýchání je účinkem disociativních anestetik ovlivněno poměrně málo. Při rychlé intravenózní aplikaci však může dojít k výskytu krátkodobé apnoe.

Kardiovaskulární systém

Disociativní anestetika působí lehkou stimulaci srdce a krevního oběhu. Dochází ke zvýšení krevního tlaku a srdeční frekvence, je to stimulace centrálního původu – centrální stimulace sympatiků.

Klinicky dochází k disociaci mezi ovlivněním stavu vědomí a vnímáním bolesti. Ztráta vědomí není srovnatelná s účinkem ostatních celkových anestetik a přibližuje se halucinatorním stavům. Člověk nebo zvíře mají často v anestezii otevřené oči a jsou ve stavu podobném transu. Svalová relaxace je minimální nebo není vyjádřena vůbec.

Toxicita ketaminu je velmi malá a terapeutická šíře velká. Také intramuskulární aplikace ketaminu má velkou biologickou dostupnost – 93 %. Nástup účinku je rychlý.

Souhrn možností použití k redukci agresivity a k imobilizaci

Ketamin je dosud základním farmakem k imobilizaci zvířat v rezervacích i zoologických zahradách. Je nejčastěji kombinován s xylazinem, detomidinem nebo medetomidinem. Velkou předností je rychlý nástup účinku i po intramuskulární aplikaci, stimulace kardiovaskulárního systému a malá dechová deprese. K jeho aplikaci možno použít netradičních způsobů – transbukální, nazální, inhalační, rektální, perorální, intramuskulární. Má tedy velký význam v medicíně katastrof.

Z hlediska non-lethal weapons je možno ho použít k farmakologické imobilizaci intramuskulárně kombinací ketaminu s midazolamem, alfa2 agonisty a hyaluronidázou. experimentálně je testován také transdermálně. Snad by se v budoucnu mohl uplatnit spolu s DMSO při aplikaci paintballovou pistolí nebo puškou. Podle předběžných pokusů působí sedaci až imobilizaci. V závislosti na dávce vede u králíka jeho podání nazálně k ztrátě reflexu polohy. K navození analgosedace je možná jeho aplikace transbukálně. K navození imobilizace je aplikován také orálně nebo rektálně u dětí a nespoupracujících osob.

Hyaluronidáza

Hyaluronidáza je skupina enzymů, které štěpí hyaluronan, důležitou součást extracelulární matrix v pojivové tkáni. Je akcelerátorem vstřebávání. Při kombinaci s anestetiky urychluje jejich vstřebávání, zkracuje tím imobilizační čas a zvyšuje jejich plazmatickou koncentraci a tím i jejich účinek. Dávky anestetik tak mohou být redukovány až o 50 % (Farr a spol., 1997).

Králík

Ke studii jsme použili králíky plemene novozélandský bílý, obojího pohlaví, hmotnosti 2,5–4,5 kg. Králíci byli drženi v individuálních klecích v místnosti s teplotou 20–22 °C a vlhkostí 40–65 %. Dostávali standardní dietu a měli volný přístup k vodě.

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

Výchozí vyšetření bylo provedeno před podáním farmak a dále v jednodominutových intervalech až do 20. minuty. Kromě uvedených kardiopulsačních parametrů jsme zaznamenávali první známky sedace, které se projeví snížením pohybu vibrissae, snížením tonu svalstva a změněným držením těla. Postupně byla redukována odezva na poklep stropu dutiny nosní. Jako kritérium imobilizace jsme zvolili ztrátu reflexu polohy. Tu jsme testovali pokusy s obrácením zvířete do polohy na zádech v jednodominutových intervalech.

Farmaka jsme aplikovali do musculus semitendinosus po fixaci zvířete. Při nazální nebo konjunktivální aplikaci jsme použili sondu s tupým zakončením, abychom neporanili citlivé sliznice.

Makak

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

Poslední příjem potravy byl večer před pokusným dnem, voda byla k dispozici ad libitum až do začátku experimentu. Ráno jsme po odchytu do podběráku umístili opice do pytle. Následně jsme vypočítali dávkování farmaka nebo jeho kombinace pro určité zvíře a připravili injekční stříkačku s roztokem anestetika.

Po vyjmutí z pytle a manuální fixaci jsme jim aplikovali farmaka intramuskulárně, nazálně, konjunktiválně nebo bukalně. K netradičnímu způsobu aplikace jsme používali kovovou sondu s tupým zakončením. Zvíře jsme po aplikaci farmak nebo jejich kombinace umístili do malé pozorovací klece. Ihned po aplikaci jsme zapojili stopky, abychom mohli celý průběh pokusu časově protokolovat. Zvíře jsme vypustili do malé klece, abychom mohli sledovat změny chování. Zaznamenali jsme první známky sedace, které se projeví poklesem očních víček a poklesem hlavy, určili jsme čas prvních známek ztráty koordinace pohybu – ataxie.

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

Jakmile jsme opici vyjmuli z klece, připojili jsme měřicí přístroje a začali monitorovat srdeční frekvenci a stupeň saturace hemoglobinu kyslíkem pulsním oximetrem a měřit nekrvavým oscilometrickým způsobem krevní tlak v 5minutových intervalech. Čidlo pulsního oxymetru bylo umístěno na prstech nebo na horním rtu bukalní sliznice pokusných zvířat.

Tělesnou teplotu během imobilizace jsme odečítali z čipu zavedeného v temenní krajině zvířete.

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

Výsledky

V pokusech u makaků rhesus jsme testovali racemický a pravotočivý izomer ketaminu v ekvipotentních dávkách a sledovali vliv na rychlost indukce základní kardiorepirační parametry a rychlost psychomotorického zotavení.

Racemický ketamin (6 mg/kg)

Nástup účinku byl za $80,6 \pm 25,1$ s, imobilizační čas byl $198,5 \pm 58,6$ s a ztráta úchopového reflexu za $221,5 \pm 73,6$ s. Saturace hemoglobinu kyslíkem se pohybovala od $96 \pm 2,0$ % ve 3. minutě do $99,0 \pm 1,4$ % ve 20. minutě. Tepová frekvence klesla z $155,0 \pm 40,4$ na $147,5 \pm 29,1$ tepů/min ve 20. minutě. K probuzení došlo v průměru za $19,3 \pm 2,7$ min.

Pravotočivý izomer ketaminu (3,5 mg/kg)

Nástup účinku byl za $104,0 \pm 57,9$ s, imobilizační čas byl $210,0 \pm 74,8$ s a ztráta úchopového reflexu za $239,0 \pm 65,4$ s. Saturace hemoglobinu kyslíkem činila 96 % ve 3. minutě a $97,9 \pm 1,9$ % ve 20. minutě. Tepová frekvence klesla z $164,5 \pm 13,4$ na $156,2 \pm 19,4$ tepů/min ve 20. minutě. K probuzení došlo v průměru za $18,9 \pm 2,9$ min.

Racemický ketamin (10 mg/kg)

Nástup účinku byl za $74,5 \pm 9,6$ s, imobilizační čas byl $141,0 \pm 33,9$ s a ztráta úchopového reflexu za $156,5 \pm 53,0$ s. Saturace hemoglobinu kyslíkem činila $97,4 \pm 1,8$ % ve 3. minutě a $98,5 \pm 1,4$ % ve 20. minutě. Tepová frekvence se snížila z $125,5 \pm 31,4$ na $116,8 \pm 16,7$ tepů/min ve 20. minutě. K probuzení došlo v průměru za $35,8 \pm 10,2$ min.

Pravotočivý izomer ketaminu (6,5 mg/kg)

Nástup účinku byl za $54,0 \pm 14,3$ s, imobilizační čas byl $122,5 \pm 40,8$ s a ztráta úchopového reflexu za $161,5 \pm 49,8$ s. Saturace hemoglobinu kyslíkem činila $97,8 \pm 2,0$ % ve 3. minutě a $97,7 \pm 2,8$ % ve 20. minutě. Tepová frekvence se snížila z $203,7 \pm 23,8$ ve 3. minutě na $172,5 \pm 28,8$ tepů/min ve 20. minutě. K probuzení došlo v průměru za $23,7 \pm 10,2$ min. V 50 % případů došlo k probuzení před uplynutím 20 minut (v 15. a 18. minutě).

Pravotočivý izomer ketaminu (10 mg/kg)

Nástup účinku byl za $43,8 \pm 11,5$ s, imobilizační čas byl $116,8 \pm 38,2$ s a ztráta úchopového reflexu za $131,8 \pm 36,5$ s. Saturace hemoglobinu kyslíkem činila $94,0 \pm 2,0$ % ve 3. minutě a $96,9 \pm 3,2$ % ve 20. minutě. Tepová frekvence se snížila z $184,0 \pm 25,9$ ve 3. minutě na $156,6 \pm 22,6$ tepů/min ve 20. minutě. K probuzení došlo v průměru za $49,0 \pm 15,9$ min.

Racemický ketamin (20 mg/kg)

Nástup účinku byl za $40,0 \pm 13,5$ s, imobilizační čas byl $89,5 \pm 35,6$ s a ztráta úchopového reflexu za $96,5 \pm 31,5$ s. Saturace hemoglobinu kyslíkem činila $95,3 \pm 2,1$ % ve 3. minutě a klesla na $94,4 \pm 4,1$ % v 10. minutě a ve 20. minutě byla $93,9 \pm 3,1$ %. Tepová frekvence klesla z výchozích $184,9 \pm 25,9$ ve 3. minutě na $167,1 \pm 24,9$ v 10. minutě a $160,9 \pm 24,1$ tepů/min v 15. minutě a $155,4 \pm 22,5$ tepů/min ve 20. minutě. Systolický krevní tlak byl ve 3. minutě $123,2 \pm 18,3$ torrů, v 10. minutě $116,9 \pm 21,3$ torrů a ve 20. minutě $122,6 \pm 23,9$ torrů. Diastolický a střední arteriální tlak se chovaly podobně. K probuzení došlo v průměru za $57,3 \pm 24,8$ min.

Výsledky ukazují, že rychlost nástupu účinku u racemického ketaminu a imobilizační čas, stejně tak ztráta úchopového reflexu je v závislosti na dávce. Kardiorepirační parametry jsou v podstatě stejné u všech dávkování racemického ketaminu. Rozdíly v psychomotorickém zotavení mezi oběma skupinami byly delší statisticky významně teprve při podání vyšších dávek S+ketaminu a racemátu.

Výhodou S+ketaminu je nižší dávkování a tedy menší zátěž organismu anestetiky a o něco rychlejší psychomotorické zotavení v důsledku 2x vyšší plazmatické clearance.

Imobilizační dávka u racemického ketaminu se pohybuje mezi 4–5 mg/kg, u S+ketaminu okolo 3 mg/kg i. m. Při nižších dávkách, již okolo 2 mg/kg u R ketaminu a 1,5 mg/kg u S+ketaminu, dochází u makaka ke ztrátě agresivního chování. Výsledky jsou srovnatelné se situací u člověka, kde **k anestezii** je udáván S+ketamin v dávce 2,5 mg/kg i. m. a R ketamin v dávce 4 mg/kg i. m.



Charakteristické známky disociativní anestezie – otevřené oči a pohyby jazykem – tzv. znamení hadího jazyka
 Characteristic signs of dissociative anaesthesia - open eyes and tongue movements - a sign of "snake tongue".

Ketamin – alfa2-agonista intramuskulárně

Cílem výzkumu bylo testovat kombinaci medetomidinu – ketaminu a její vliv na chování a základní kardiopulsační parametry u opice makak rhesus. Dále jsme sledovali rychlost psychomotorického zotavení bez podání specifického antagonisty atipamezolu a po jeho aplikaci. K urychlení nástupu účinku jsme podali akcelerační hyaluronidázu. Získané výsledky jsme srovnávali s výsledky získanými s kombinací pravotočivého izomeru ketaminu a dexmedetomidinu.

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. Alfa2-agonisté mají naopak centrální sympatolytický účinek, kdy dochází k poklesu srdeční frekvence a krevního tlaku. Ketamin zvyšuje svalový tonus, alfa2-agonisté ho centrálním mechanismem snižují. Obě farmaka v klinickém dávkování podstatně neovlivňují dýchání. Výsledkem je anestezie s výraznou svalovou relaxací, kardiopulsační stabilitou a malým ovlivněním dýchání. Alfa2-agonistickou komponentu této kombinace lze po uplynutí určité doby od aplikace antagonistizovat specifickým antagonistou atipamezolem.

Nástup účinku je velmi rychlý a trvá 80–100 sekund a k imobilizaci dochází v průměru za 3 minuty. K probouzení dochází v průměru za 46 minut. Saturace hemoglobinu kyslíkem byla v průběhu imobilizace nad 90 % a srdeční frekvence klesla ve 20. minutě až na hodnoty okolo 100 tepů za minutu. Při použití kombinace pravotočivých izomerů obou farmak byl nástup účinku v průměru za 54 sekund a imobilizační čas byl 2–2,5 minuty. O pár sekund později vyhasl i úchopový reflex. V průběhu imobilizace byla saturace hemoglobinu kyslíkem okolo 95 %, srdeční frekvence se snížila až na hodnotu 100 tepů/min a systolický krevní tlak klesá v průměru o 20 torrů. Krevní tlak má účinkem alfa2-agonistů bifázický průběh. Nejprve dochází ke stimulaci periferních receptorů a k vzestupu krevního tlaku. Teprve poté centrálním účinkem dochází k dlouhodobějšímu poklesu.

Medetomidin 50 µg/kg – ketamin 3 mg/kg

Nástup účinku je za $83,1 \pm 34,3$ s, imobilizační čas je $170,8 \pm 78,1$ s a ztráta úchopového reflexu za $175,8 \pm 77$ s. Saturace hemoglobinu kyslíkem se pohybovala v průběhu imobilizace nad 93 %, tepová frekvence postupně klesala z výchozích $133,8 \pm 17,6$ na $109,4 \pm 14$ tepů/min ve 20. minutě. Opice se probouzeły za $47,2 \pm 9,3$ min. V průběhu imobilizace došlo k výrazné svalové relaxaci. Nepozorovali jsme výskyt nežádoucích účinků (zvracení, bradykardie).

Medetomidin 50 µg/kg – ketamin 3 mg/kg – hyaluronidáza 150 m. j.

K nástupu sedace, ataxie, redukci agresivity došlo za 61,0±20,4 s. K imobilizaci za 113,8±26,4, ke ztrátě úchopového reflexu za 133,8±37,0 s. Srdeční frekvence klesla z výchozích 106,9±27,4 tepů/min ve 3. minutě od aplikace na 99,0 ±23,0 tepů/min ve 20. minutě. Pokles srdeční frekvence je statisticky nevýznamný.

Saturace hemoglobinu kyslíkem stoupla z výchozích 93,7±3,8 % na 95,2±2,5 %. Systolický krevní tlak klesl z 118,9±11,8 torrů ve 3. minutě na 109,7±22,5 torrů ve 20. minutě. Diastolický krevní tlak klesl z 68,1±7,6 torrů na 58,1±19,9 torrů a střední arteriální tlak se snížil z 86,3±8,4 torrů na 76,0±20,8 torrů.

K probuzení zvířete došlo bez použití antagonisty za 79,3±32,0 min po aplikaci atipamezolu za 4,3±0,8 min. Rozdíl je vysoce statisticky významný ($p<0,001$).

Naftylmedetomidin 50 µg/kg – ketamin 3 mg/kg – hyaluronidáza 150 m. j.

Nástup účinku projevující se ataxií, mírnou sedací a redukcí agresivity jsme pozorovali za 62,5±13,9 s. K úplné ztrátě agresivity s plnou manipulovatelností zvířete došlo za 120,4±26,1 s. Ke ztrátě úchopového reflexu došlo za 128,5±31,4 s. Za 2–4 minuty od aplikace jsme mohli vyjmout opici z klece. U 7 zvířat z 15 nedošlo v průběhu imobilizace ke ztrátě vědomí. Zvířata seděla na laboratorním stole, tolerovala dotyky na různých částech těla bez obraných reakcí. Rovněž bylo možno umístit sondu pulsního oximetru na horním pysku zvířete. U dalších 8 zvířat došlo postupně k ztrátě vědomí za 5–8 minut od injekce. Ztráta vědomí trvala 8–15 minut, kdy se zvíře opět probudilo. Výchozí srdeční frekvence ve 3. minutě byla 128,7 ±19,1 tepů/min a klesla na 118,5±27,3 tepů/min. Saturace hemoglobinu kyslíkem stoupla z výchozích 94,1±3,4 % na 95,6±3,3 %. Systolický krevní tlak klesl z 125,0±12,0 torrů ve 3. minutě na 112,7±18,8 torrů ve 20. minutě. Diastolický krevní tlak klesl z výchozích 74,2±7,7 torrů na 66,9±14,1 torrů ve 20. minutě a střední arteriální tlak klesl z výchozích 93,6±2,5 torrů ve 3. minutě na 83,8±13,4 torrů ve 20. minutě.

Po podání antagonisty atipamezolu došlo pouze k snížení sedace a ke zvýšení lokomotorické aktivity bez návratu agresivního chování v průměru za 2,8±1,1 min.



Disociativní analgosedace kombinací naftylmedetomidin – ketamin. Makaci jsou při vědomí, snadno manipulovatelní, bez známek jakékoliv obrany.

Dissociative analgosedation with naphthylmedetomidine - ketamine combinations. The macaques are conscious, easy to handle, with no defensive signs at all.

Medetomidin 25 µg/kg – xylazin 0,5 mg/kg – ketamin 2,5 mg/kg – hyáza 150 m. j.

Nástup účinku byl za $43,8 \pm 9,9$ s, imobilizační čas byl $118,2 \pm 56,1$ s a ztráta úchopového reflexu za $137,2 \pm 61,2$ s. Saturace hemoglobinu kyslíkem činila $94,4 \pm 5,1$ % ve 3. minutě a stoupla na $97,0 \pm 1,9$ % v 10. minutě a ve 20. minutě byla $96,2 \pm 2,0$ %. Tepová frekvence klesla z výchozích $120,3 \pm 18,1$ tepů/min ve 3. minutě na $103,7 \pm 15,4$ tepů/min v 10. minutě až na $92,7 \pm 16,0$ tepů/min ve 20. minutě. Krevní tlak nebyl u této série měřen, protože ještě nebyl k dispozici vhodný tonometr.

Spontánní probuzení nastalo v průměru za $26,0 \pm 5,3$ min, po podání specifického antagonisty atipamezolu (1 mg) došlo v průměru za $3,1 \pm 0,8$ min.



Sedace pokusné osoby xylazinem v celkové dávce 10 mg i. m. Mírný pokles krevního tlaku a srdeční frekvence. Lokálně anestetický účinek v místě vpichu (publikováno s povolením pokusné osoby)

Sedation of the subject with xylazine at a total dose of 10 mg i. m. Slight decrease in blood pressure and heart rate. Local anaesthetic effect at the injection site (published with the test subject's permission)

Ketamin – midazolam

Úvod

Hlavními nežádoucími účinky ketaminu jsou psychomimetické účinky. Proto je kombinován s různými farmaky, které redukují výskyt psychomimetických příznaků. Nejčastěji jsou k této indikaci používány benzodiazepiny. Ve veterinární medicíně jsou to alfa2-agonisté, u kterých bylo dokázáno, že redukují výskyt psychomimetických účinků i u člověka (Levänen *a spol.*, 1995). Naším hlavním cílem bylo zjistit, jaký vliv má kombinace midazolam – ketamin na chování, imobilizační čas a základní kardiopulsační parametry a srovnat tyto hodnoty s účinkem při kombinaci alfa2 agonista – ketamin. V pilotních pokusech jsme zjistili, že midazolam neredukuje podstatně dávku ketaminu nutnou k imobilizaci. Proto jsme zvolili dávkování ketaminu 5 mg/kg a midazolamu 1 mg/kg. Ve druhé sérii pokusů jsme zdvojnásobili dávku ketaminu, redukovali dávku midazolamu na 50 % a přidali hyaluronidázu. Zajímala nás redukce nástupu účinku a imobilizační čas.

Midazolam 0,25 mg/kg – ketamin 10 mg/kg – hyáza 150 m. j.

Nástup účinku byl za $36,1 \pm 5,2$ s, imobilizační čas byl $69,5 \pm 15,4$ s a ztráta úchopového reflexu za $172,4 \pm 17,0$ s. Saturace hemoglobinu kyslíkem činila $96,0 \pm 2,7$ % ve 3. minutě a $95,1 \pm 1,9$ % ve 20. minutě. Tepová frekvence klesla z výchozích $138,4 \pm 14,0$ tepů/min ve 3. minutě na $123,8 \pm 14,3$ tepů/min v 10. minutě a $112,0 \pm 12,8$ ve 20. minutě. K probuzení po podání specifického antagonisty došlo v průměru za $2,6 \pm 0,4$ min.

Midazolam 0,25 mg/kg – S+ketamin 5 mg/kg – hyáža 150 m. j.

Nástup účinku byl za $58,0 \pm 36,1$ s, imobilizační čas byl $142,0 \pm 90,1$ s a ztráta úchopového reflexu za $163,0 \pm 99,9$ s. Saturace hemoglobinu kyslíkem činila $96,8 \pm 1,8$ % ve 3. minutě a $98,8 \pm 2,4$ % ve 20. minutě. Tepová frekvence klesla z výchozích $180,7 \pm 18,8$ tepů/min ve 3. minutě na $177,8 \pm 20,8$ tepů/min v 10. minutě až na $158,3 \pm 19,1$ ve 20. minutě. Spontánní probuzení nastalo v průměru za $24,7 \pm 4,7$ min, po podání specifického antagonisty (sarmazenil 1 mg i. m.) došlo v průměru za $3,6 \pm 2,1$ min.

Výsledky potvrdily, že midazolam neredukuje dávku ketaminu nutnou k dosažení anestezie. Midazolam – ketamin však ve srovnání se samotným ketaminem nevedl ke zkrácení imobilizačního času, došlo pouze k prohloubení hypnotického účinku v průběhu imobilizace.

Teprve podání alfa2 agonistů v nízkých dávkách zaručí stabilní vliv této trojkombinace na chování a základní kardiorepirační parametry.

Vliv trojkombinace midazolam – medetomidin – ketamin na chování a základní kardiorepirační parametry

Medetomidin 50 µg/kg – midazolam 0,25 mg/kg – ketamin 1 mg/kg – hyáža 150 m. j.

Nástup účinku za $52,4 \pm 17,6$ s, imobilizační čas byl $121,5 \pm 52,8$ s a ztráta úchopového reflexu za $121,5 \pm 52,8$ s. Saturace hemoglobinu kyslíkem činila $95,0 \pm 4,7$ % ve 3. minutě, v 10. minutě $96,0 \pm 2,7$ % a $95,3 \pm 3,9$ % ve 20. minutě. Tepová frekvence stoupla z výchozích $121,1 \pm 13,4$ tepů/min ve 3. minutě na $126,5 \pm 15,6$ v 5. minutě a dále klesala na $118,8 \pm 16,6$ tepů/min v 10. minutě a $113,1 \pm 15,1$ tepů/min ve 20. minutě. Spontánní probuzení nastalo za $90,7 \pm 12,7$ min, po aplikaci atipamezolu za $7,1 \pm 2,3$ min.

Medetomidin 5 µg/kg – midazolam 0,25 mg/kg – S+ketamin 2 mg/kg – hyáža 150 m. j.

Nástup účinku za $66,0 \pm 20,0$ s, imobilizační čas byl $211,0 \pm 165,1$ s, a ztráta úchopového reflexu za $238,0 \pm 158,1$ s. Saturace hemoglobinu kyslíkem činila $96,7 \pm 1,5$ % ve 3. minutě, v 10. minutě $98,1 \pm 2,0$ % a $97,6 \pm 2,3$ % ve 20. minutě. Tepová frekvence klesla z výchozích $146,7 \pm 11,3$ tepů/min ve 3. minutě na $141,5 \pm 17,0$ v 10. minutě a dále klesala na $125,2 \pm 16,9$ tepů/min ve 20. minutě. Systolický krevní tlak klesl z $111,5 \pm 7,3$ torrů na ve 3. minutě na $102,7 \pm 13,5$ torrů v 10. minutě až na $93,8 \pm 9,1$ ve 20. minutě. Diastolický krevní a střední arteriální tlak se chovaly podobně. Spontánní probuzení nastalo za $51,0 \pm 11,8$ min, po aplikaci atipamezolu za $4,7 \pm 0,6$ min.

Medetomidin 5 µg/kg – midazolam 0,1 mg/kg – ketamin 3 mg/kg – hyáža 150 m. j.

Nástup účinku za $68,0 \pm 25,1$ s, imobilizační čas $235,5 \pm 164,2$ s, vynikající respirační stabilita, tepová frekvence poklesla z $153,0 \pm 18,0$ tepů/min ve 3. minutě na $117,9 \pm 13,8$ tepů/min ve 20. minutě. Spontánní probuzení ve 3 případech po 20–25 minutách, po aplikaci atipamezolu v průměru za $5,7 \pm 2,5$ min.

Vliv alternativně aplikované trojkombinace midazolam – medetomidin – ketamin na chování a základní kardiorepirační parametry

Konjunktivální aplikace

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

S+ketamin 0,5 mg/kg – midazolam 0,1 mg/kg – medetomidin 25 µg/kg

K prvním známkám nástupu účinku došlo v průměru za $286,0 \pm 200,8$ s, imobilizační čas byl v 8 případech $591,4 \pm 255,4$ s a ke ztrátě úchopového reflexu došlo rovněž v 8 případech za $506,3 \pm 260,3$ s. Saturace hemoglobinu kyslíkem byla ve 3. minutě $97,8 \pm 2,1$ %, v 10. minutě klesla na $96,7 \pm 1,2$ %, dále mírně stoupla v 15. minutě na $97,2 \pm 1,2$ % a opět klesla ve 20. minutě na $96,6 \pm 1,4$ %. Tepová frekvence byla ve 3. minutě $135,3 \pm 8,9$ tepů/min, v 5. minutě $133,2 \pm 11,1$ tepů/min, dále klesala na $128,4 \pm 16,7$ tepů/min v 10. minutě, v 15. minutě na $120,9 \pm 16,8$ tepů/min a v 20. minutě na $115,5 \pm 15,7$ tepů/min. Systolický krevní tlak byl ve 3. minutě $117,5 \pm 9,7$ torrů a v 5. minutě $120,6 \pm 12,7$ torrů, dále klesl na $109,9 \pm 12,5$ torrů v 10. minutě, na $108,0 \pm 8,2$ torrů v 15. minutě a na $110,9 \pm 11,8$ torrů ve 20. minutě. Podobně se choval i diastolický a střední arteriální tlak. Po podání antagonisty došlo k probuzení zvířete za $5,0 \pm 6,7$ min.

Výsledky ukázaly výrazný synergický účinek všech aplikovaných farmak. Je známo, že benzodiazepiny mají s alfa2 agonisty výrazný synergický účinek. V našem pokusu jsme dosáhli výrazné redukce dávky ketaminu až na 1 mg/kg i. m. a u pravotočivého izomeru dokonce na 0,5 mg/kg i. m. to je skutečně velmi nízké dávkování s minimálními nežádoucími účinky.

Ovlivnění rychlosti nástupu účinku

Rychlost nástupu účinku ovlivňují četné faktory fyzikálně chemické složení, jeho koncentrace, velikost aplikovaného objemu, místo aplikace přidání akcelérátor. Uvádím vliv dvou posledně jmenovaných faktorů.

Místo aplikace: m. deltoideus versus m. gluteus maximus

Medetomidin 50 µg/kg – ketamin 3 mg/kg

U první skupiny 10 opic – **m. gluteus maximus** byl nástup účinku za 108,3 ± 51 s a čas imobilizace 254,4 ± 85 s. U druhé skupiny 10 opic – **m. deltoideus** jsou hodnoty 71,3 ± 11,7 s a 152,7 ± 95,6 s. Rozdíly mezi oběma skupinami jsou vysoce statisticky významné.

U první skupiny byl na začátku imobilizace ještě přítomen úchopový reflex po dobu 15–45 s, který postupně vyhasínal. Stejně tak pozvolna nastupovala úplná svalová relaxace.

Průběh srdeční frekvence a saturace hemoglobinu kyslíkem se v průběhu imobilizace nelišil mezi oběma skupinami. Stejně tak tomu bylo i při psychomotorickém zotavení. Probuzení zvířat v obou skupinách nastalo v průměru za 30 min od aplikace.

Vliv hyaluronidázy (Hylase – Dessau) na rychlost nástupu imobilizace u makaka rhesus (*Macaca mulatta*)

Medetomidin 50 µg/kg – ketamin 3 mg/kg

Medetomidin 50 µg/kg – ketamin 3 mg/kg – hyaluronidáza 150 m. j.

U první skupiny 12 opic s **hyaluronidázou** jsme pozorovali první známky účinku v průměru za 50 ± 10 s a imobilizační čas činil v průměru 109 ± 20 s. U druhé skupiny opic **bez hyaluronidázy** byly patrné známky účinku za 84 ± 35 s a čas imobilizace byl 170 ± 81 s. Rozdíly mezi oběma skupinami byly statisticky vysoce významné ($p < 0,01$).

Nástup účinku při kombinaci s hyaluronidázou je nejen rychlejší, ale i předvídatelný. Imobilizační čas má v této skupině menší směrodatnou odchylku. Úchopový reflex, který mizí při kombinaci s hyaluronidázou velmi rychle, u kontrolní skupiny přetrvává i na začátku imobilizace. Stejně tak je tomu i se svalovou relaxací. U kontrolní skupiny bez hyaluronidázy jsme občas na začátku imobilizace pozorovali částečně zachovaný svalový tonus končetin. Naproti tomu u makaků s hyaluronidázou jsme od počátku imobilizace pozorovali výbornou svalovou relaxaci.

Saturace hemoglobinu kyslíkem se pohybovala v první skupině zvířat mezi 91–93 %. U tří zvířat jsme zaznamenali pokles saturace hemoglobinu kyslíkem pod 90 % ve 3. minutě imobilizace (nejnižší hodnota byla 86 %). V průběhu imobilizace však došlo během prvních 10 minut ke spontánní úpravě a hodnoty saturace hemoglobinu kyslíkem, až na jedno zvíře, byly nad 90 %. V kontrolní skupině se pohybovala saturace hemoglobinu kyslíkem okolo 94 %.

Ve 3. minutě imobilizace jsme nezaznamenali žádný případ poklesu saturace hemoglobinu pod 90 %. Rozdíly mezi oběma skupinami nejsou statisticky významné.

Pokud se podařilo změřit výchozí srdeční frekvenci při odchytu a před aplikací farmaka, pohybovala se okolo 200 tepů/min. Po podání farmak rychle klesala v obou skupinách a v 10. minutě imobilizace byla 120 ± 15,6 tepů/min v první skupině a 130 ± 18,9 tepů/minutu v kontrolní skupině. Rozdíly nebyly statisticky významné.

Statisticky významné rozdíly jsme našli v rychlosti probouzení. V první skupině s hyaluronidázou se opice probouzevaly v průměru za 79 ± 31 min a v kontrolní skupině za 46,6 ± 10,1 min. Rozdíly mezi oběma skupinami jsou statisticky vysoce významné.

Kombinace dexmedetomidinu a ketaminu intramuskulárně u popálených – předběžné výsledky

Po souhlasu etické komise byly u popálených pacientů po jejich poučení souhlasu testovány 4 různé kombinace dexmedetomidinu (D) 2 µg/kg nebo 2,5 µg/kg a ketaminu (K) 2,0 mg/kg nebo 3,0 mg/kg i. m. během opakovaných chirurgických ošetření. Intramuskulární podání kombinace dexmedetomidinu

a ketaminu bylo úspěšně použito při převazech popálených. Kombinace dexmedetomidinu 2 µg/kg a ketaminu 3,0 mg/kg i. m. vede spíše k anestezii bez reakce na oslovení, kombinace dexmedetomidinu 2,5 µg.kg⁻¹ a ketaminu 2,0 mg/kg i. m. spíše k analgosedaci se zachovanou spoluprací.

Imobilizace lidoopů

Lidoopi nám stojí nejbližší, se šimpanzem máme společné okolo 98 % genetické informace. Na lidoopech byla testována různá farmaka, očkovací látky nebo studovány různé nemoci, například AIDS, protože výsledky jsou snadněji transformovány na člověka. V oblasti anesteziologie se dávkování některých farmak liší. U benzodiazepinů je jejich dávkování u lidoopů asi 10x vyšší než u člověka. A rovněž dávka alfa2 agonistů je vyšší asi 5x. Dávky anestetik, například ketaminu, jsou srovnatelné.

V průběhu 30 let jsem se zúčastnil četných imobilizací lidoopů v českých zoologických zahradách i v Tierpark München a v curyšské zoologické zahradě. Nejčastěji používána kombinace je alfa2-agonisté s ketaminem. Nejprve to byl xylazin a později medetomidin v kombinaci s ketaminem. Prof. Wiesner z Mnichova připravil tzv. Hellabrunnskou směs, která v 1 ml obsahovala 100 mg ketaminu a 125 mg xylazinu. Výhodou byl velmi nízký objem injikované směsi i u velkých lidoopů.

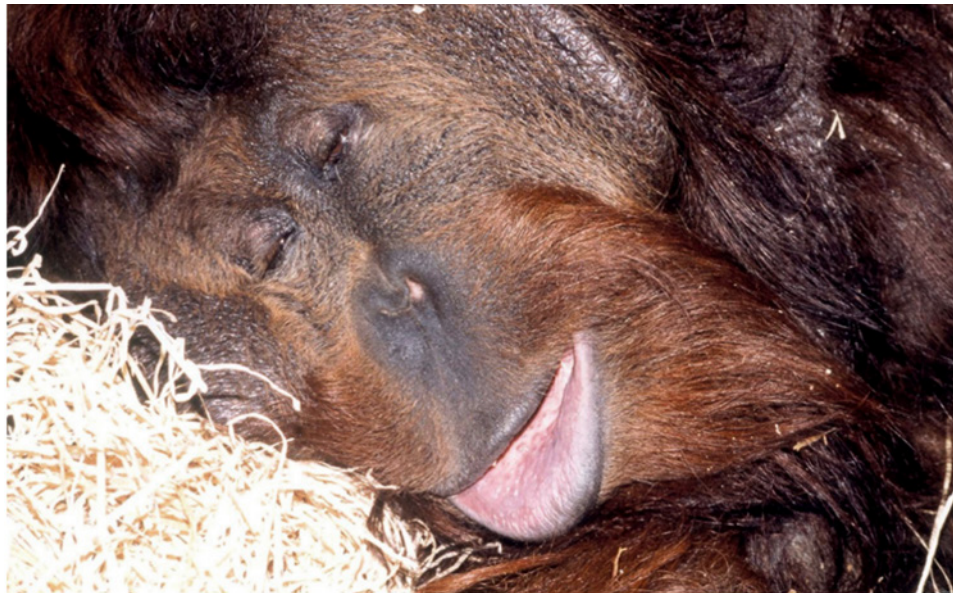
Základní dávkování je medetomidin v dávce 15 až 20 µg/kg spolu s ketaminem v dávce 3 až 4 mg/kg. Někdy je přidáván midazolam v dávce 1 mg/kg v ovocném džusu per os nebo neuroleptikum acetylpromazin. Nástup účinku je velmi rychlý již za 1 až 2 minuty, za 3 až 6 minut lidoopi usínají. Je výborná svalová relaxace. Saturace hemoglobinu kyslíkem se pohybuje mezi 93 až 98 %. Tepová frekvence v průběhu imobilizace klesá v důsledku účinků alfa2 agonistů. Specifický antagonist atipamezol v dávce 5x vyšší než medetomidin urychlí výrazně psychomotorické zotavení.

Dne 7. 11. 2001 jsem se podílel na imobilizaci celkem 17 lidoopů (8 goril a 9 šimpanzů různého věku) v Tierparku Hellabrunn. Po premedikaci acetylpromazinem (Acepromazine) v dávce 2 mg/kg ve formě štávy per os jsme za další hodinu imobilizovali lidoopy Hellabrunnskou směsí v dávce 0,02–0,03 ml i. m., pokud možno do svaloviny paže. K imobilizaci došlo během 4–7 minut. Hemodynamické ani respirační parametry nebyly výrazněji ovlivněny. Srdeční frekvence byla účinkem medetomidinu snížena, rovněž krevní tlak. K urychlení psychomotorického zotavení jsme podali kombinaci atipamezolu (Antisedan – Farnos Group) v dávce 100 µg/kg i. m. spolu s etilefrinem, periferním analeptikem (Effortil – Boehringer-Ingelheim) v dávce 0,5 mg/kg i. m. K probuzení zvířat došlo za 5–20 minut od aplikace.



Imobilizace šimpanzice (*Pan troglodytes*) Majoránky (hmotnost 43 kg, 13 let) kombinací naftylmedetomidinu v dávce 50 µg/kg spolu s ketaminem v dávce 3 mg/kg a hyaluronidázou 150 m. j. Při nástupu účinku dochází k úplné ztrátě agrese a zachováním vědomí zvířete.

Immobilization of Majoránka - a female chimpanzee (*Pan troglodytes*) (weight 43 kg, 13 years) by a combination of naphthylmedetomidine at a dose of 50 µg/kg together with ketamine at a dose of 3 mg/kg and hyaluronidase 150 m. j. At the onset of the effect, there is a complete loss of aggression whilst the animal remains conscious.



Anestezie orangutana (*Pongo pygmaeus*) kombinací midazolamu v dávce 0,25 mg/kg i. m., medetomidinu v dávce 20 µg/kg i. m. a racemického ketaminu v dávce 3 mg/kg i. m. Sliznice dutiny ústní jsou růžové, protože saturace hemoglobinu kyslíkem je nad 90 %.

Anaesthesia of an orangutan (*Pongo pygmaeus*) with a combination of midazolam at a dose of 0.25 mg x kg⁻¹ i. m., medetomidine at a dose of 20 µg x kg⁻¹ i. m. and racemic ketamine at a dose of 3 mg x kg⁻¹ i. m. The mucosa of the oral cavity are pink because the oxygen saturation of haemoglobin is above 90 %.



Imobilizace šimpanze (*Pan troglodytes*) carfentanilem v dávce 0,25 µg/kg

Immobilization of a chimpanzee (*Pan troglodytes*) with carfentanil at a dose of 0.25 µg/kg

Tradiční a netradiční způsoby podání

Na králících jsme testovali různé dávky sufentanilu a remifentanilu intramuskulárně, nazálně a konjunktiválně.

Sufentanil 1 µg/kg i. m.

Ke ztrátě reflexu polohy došlo v 6 případech z 10 za 15,5 min $\pm$ 6 min 15 s. Výrazný pokles srdeční frekvence o 60 tepů/min ve 20. minutě. Saturace hemoglobinu kyslíkem poklesla z 98,5 % na 96,5 % v 7. minutě. Krevní tlak nedoznal změn.

Sufentanil 2 µg/kg i. m.

Ke ztrátě reflexu polohy došlo v průměru za 4 min 40 s $\pm$ 1 min 45 s. Pokles srdeční frekvence o 50 tepů/min ve 20. minutě. Saturace hemoglobinu kyslíkem klesla ve 3 případech (v 7., 8. a 11. minutě) na hodnoty vyžadující podání naloxonu. Pokles saturace hemoglobinu z 98,8 % na 91,6 % v 6. minutě. Krevní tlak nedoznal změn.

Sufentanil 3 µg/kg i. m.

V 6 případech z 10 bylo nutné podání naloxonu. U 4 zbývajících jedinců klesla saturace hemoglobinu kyslíkem z průměrných 98 % na 93 %. Výrazný pokles srdeční frekvence o 60 tepů/min.

Sufentanil 0,5 µg/kg i. m. – hyáza 150 m. j.

Ke ztrátě reflexu polohy došlo v 8 případech z 10 za 3 min 15 s $\pm$ 1 min 35 s. Ztráta reflexu polohy přetrvávala v 5 případech více než 20 minut, v ostatních případech nejčastěji do 17.–18. minuty. Srdeční frekvence poklesla v průměru o 25 tepů/min. Saturace hemoglobinu kyslíkem se v podstatě nezměnila, stejně tak i tlak.

Závěr

Sufentanil má po intramuskulární aplikaci poměrně malou terapeutickou šíři. Dávka 1 µg/kg i. m. je k imobilizaci nedostatečná, dávka 2 µg/kg již působí u některých jedinců výrazný pokles saturace hemoglobinu kyslíkem vyžadující naloxon.

Sufentanil 3 µg/kg nazálně

Ke ztrátě reflexu polohy došlo v průměru za 5 min $\pm$ 4 min, nejkratší imobilizační čas 3×90 sekund. V průběhu 20 minut výrazné snížení srdeční frekvence o 70 tepů/min. Snížení saturace hemoglobinu kyslíkem z 99 % na 93,5 % ve 20. minutě. Krevní tlak stabilní.

Sufentanil 3 µg/kg nazálně – hyáza

Ke ztrátě reflexu polohy došlo v průměru za 1 min 45 s $\pm$ 22 s. Srdeční frekvence se snížila o 50 tepů/min. ve 20. minutě. Saturace hemoglobinu kyslíkem klesla z 99% na 93,8 % ve 20. minutě. Krevní tlak stabilní.

Závěr

Přidání akceleračního hyázy značně urychlí nástup účinku a ztrátu reflexu polohy. Kardiopulsační parametry zůstávají stejné.

Sufentanil 5 µg/kg konjunktiválně

Ke ztrátě reflexu polohy došlo v průměru za 3,5 min $\pm$ 2 min, nejkratší imobilizační čas dvakrát po dvou minutách. V průběhu pokusu došlo k mírnému snížení srdeční frekvence o 30 tepů/min. Snížení saturace hemoglobinu kyslíkem z 99,1 % na 97,5 %. Krevní tlak stabilní.

Remifentanil králík

Remifentanil 1 µg/kg i. m.

Ke ztrátě reflexu polohy došlo v průměru za 1,25 min $\pm$ 20 s. Konec ztráty reflexu polohy byl v průměru za 15 min $\pm$ 3 min. Vysoká kardiopulsační stabilita.

Remifentanil 2 µg/kg i. m.

Ke ztrátě reflexu polohy došlo v průměru za 2 min 20 s $\pm$ 1 min. Konec ztráty reflexu polohy byl v průměru za 14 min 30 s $\pm$ 3 min. Vynikající kardiopulsační stabilita.

Remifentanil 3 µg/kg i. m.

Ke ztrátě reflexu polohy došlo v průměru za 2 min 20 s ± 1 min 20 s. Vynikající kardiorespirační stabilita.

Remifentanil 4 µg/kg i. m.

Ke ztrátě reflexu polohy došlo v průměru za 1 min 30 s ± 30 s. Mírný pokles srdeční frekvence v průběhu pokusu. Pokles saturace hemoglobinu kyslíkem z 99 % až na 93 % v 5. minutě. Krevní tlak nezměněn.

Remifentanil 5 µg/kg i. m.

Ke ztrátě reflexu polohy došlo v průměru za 1 min 20 s ± 20 s. Vynikající kardiorespirační stabilita.

Remifentanil 3 µg/kg nazálně

Ke ztrátě reflexu polohy došlo v 9 případech z 10 v průměru za 1 min 45 s ± 45 s. Ztráta reflexu polohy trvala v 6 případech více jak 20 minut, ve zbývajících případech do 10.–13. minuty. V průběhu pokusu byla vynikající kardiorespirační stabilita. Systolický krevní tlak se v průběhu pokusu prakticky nezměnil.

Remifentanil 5 µg/kg nazálně

Ke ztrátě reflexu polohy došlo v 9 případech z 10 v průměru za 2,5 min ± 75,5 s. Ztráta reflexu polohy trvala v 6 případech více než 20 minut, ve zbývajících případech od 16 do 18 minut. Srdeční frekvence se v podstatě nezměnila, stejně tak saturace hemoglobinu kyslíkem. Systolický krevní tlak klesl o 10 torrů.

Remifentanil 5 µg/kg konjunktiválně

Ke ztrátě reflexu polohy došlo v 7 případech z 10 v průměru za 2 min ± 1 min. Ztráta reflexu polohy trvala v 9 případech z 10 od 11 do 19 minut. V průběhu pokusu byla vynikající kardiorespirační stabilita.

Testování carfentanilu u primátů

Na pracovišti experimentální medicíny IKEM jsme imobilizovali carfentanilem makaky rhesus (*Macaca mullata*) v dávce od 1,3 µg do 2,5 µg/kg i. m. Nástup účinku byl velmi rychlý. Stupeň imobilizace závisel na výši dávky. Jemným odstupňováním dávkování jsme docílili stav výrazné psychomotorické sedace se ztrátou agresivity zvířete až po imobilizaci. I u paviána plástikového (*Papio hamadryas*) hmotnosti 12,5 kg vedla celková dávka carfentanilu 15 µg i. m. k silné sedaci a k úplné ztrátě agresivity v průběhu 5 minut. Bylo možné se zvířetem manipulovat. Pavián byl při vědomí, ale seděl apaticky na stole. Antagonista diprenorfin v celkové dávce 1,5 mg i. m. vedl v průběhu 5 minut k odeznění této výrazné psychomotorické sedace a k návratu agresivity zvířete. Podle našich zkušeností je nejvhodnější dávka carfentanilu mezi 1,5 až 3 µg/kg i. m.

Imobilizaci carfentanilem jsme také zkoušeli u šimpanzů pražské zoo v dávkách 0,8–1,5 µg/kg i. m. Vyšší dávkování vedlo již k imobilizaci s výraznou analgezií. Perorální aplikace carfentanilu v dávce 15 µg/kg vedla ke střídání stavů silného útlumu a excitačních projevů s vokalizací zvířete (Hess a spol., 1987).

V pokusech na primátech druhu makak rhesus jsme testovali imobilizační a respiračně depresivní účinek různých opioidů. Remifentanil, ultrakrátce působící opioid, jsme aplikovali v dávkách 10–25 µg/kg i. m. Při nižších dávkách nevedl k imobilizaci, při vyšších byla imobilizace spojena s respirační depresí, která vyžadovala okamžité podání specifického antagonisty naloxonu nebo naltrexonu. Opice měly široce otevřené oči a občas se škrábaly v obličejí (patrný prurigení potenciál všech opioidů). Při vytváření úplně antagonizovatelné imobilizace jsme mohli podat fentanyl v nízké dávce 5 µg/kg spolu s medetomidinem a midazolamem bez dechové deprese. Stejně tak jsme použili velmi nízkých dávek butorfanolu–10 µg/kg – spolu s medetomidinem a midazolamem.

Carfentanil – člověk

Carfentanil působí v analgeticky ekvivalentních dávkách daleko větší hypnosedativní účinek než fentanyl. Prahová dávka carfentanilu u člověka je 1–2 µg(!) účinná dávka se pohybuje mezi 8–15 µg i. m. tj. 0,1–0,2 µg/kg i. m. K těžké dechové depresi a ztrátě vědomí dochází po celkové dávce 50–100 µg tj. 0,7–1,4 µg/kg i. m.

V roce 1985 jsme testovali carfentanil v dávce 0,25 µg/kg i. m. u dvacetileté ženy, váhy 63 kg. Již během 7 minut došlo ke slabé sedaci spojené se snížením vnímání doteku a percepce bolesti. Sedace se dále prohlubovala, až došlo ke spánku, který byl doprovázen živými sny. Respirační frekvence v prů-

běhu účinku klesla z 18 dechů na 9, tepová frekvence klesla z 86 tepů/min na 66 tepů/min, krevní tlak ze 130/80 torrů na 110/70 torrů. V 60. minutě jsme podali naloxon v dávce 0,4 mg i. m. a za 15 minut následoval naloxon v dávce 0,4 mg i.v. Po intravenózní aplikaci došlo k úplnému antagonizování účinku, za 2 hodiny se však objevila mírná sedace. V období zotavování byla mírná nauzea.

U dvou pokusných osob, zdravotních sester ve věku 23–24 let, jsme podali carfentanil nazálně v dávce 0,25 µg/kg. Došlo k výrazné sedaci s analgezií během 10 minut od aplikace.



Výrazné omámení a hypnosedativní účinek carfentanilu v dávce 0,25 µg/kg nazálně (fotografie publikována se svolením pokusné osoby)

Significant intoxication and hypnosedative effect of carfentanil at a dose of 0.25 µg/kg nasally (photograph published with the test subject's permission)

Ztráta agresivity účinkem farmak u makaka rhesuse

Agresivní chování je součástí emoční výbavy živočichů a člověka. U zvířat má agresivní chování důležitou úlohu při získávání potravy, při obhajobě teritoria i při získávání pohlavního partnera (Lorenz, 1963). Generace biologů a psychologů vytvořily různé definice agrese. Konrád Lorenz, nositel Nobelovy ceny za medicínu, považoval agresivní chování za pravý instinkt s endogenní komponentou. Frustrační teorie agrese považuje frustraci za důležitý podnět k vyvolání agresivního chování. Někteří psychologové zdůrazňují velký podíl učení na vzniku agresivního chování. Názným příkladem jsou bojovní psi. Na vzniku agresivního chování se podílejí genetické faktory i faktory zevního prostředí. Důležitý je vliv hormonů, zejména testosteronu. Celá řada oblastí mozku se podílí na vzniku nebo útlumu agresivního chování. Je to především prefrontální kůra, limbický systém, hipokampus, nucleus amygdalae, část bazálních ganglií, thalamus, některé oblasti hypotalamu, střední mozek, Varolův most a mozeček. Z neurotransmiterů jsou důležité zejména serotonin i noradrenalin a celá řada dalších. Experimenty s farmakologickým ovlivněním agresivního chování jsme prováděli na opicích makak rhesus. Tento druh makaka žije v despotických společenstvích s přísnou hierarchií. Mnoho zvířat má mutilované články prstů nebo jiná zranění utržená v tvrdých bojích o postavení ve skupině. Také na člověka útočí makak aktivní nebo defenzivní hrozbou a může způsobit bolestivá poranění.

Proto jsme se rozhodli hledat na skupině makaků nové kombinace farmak, které dokáží zredukovat nebo úplně odstranit agresivní chování a umožní bezpečnou manipulaci se zvířetem. K testování jsme použili pravotočivý izomer ketaminu (Ketanest S+-Pfizer) v kombinaci s benzodiazepinem, midazolamem (Dormicum Roche) v různém dávkování nebo medetomidinem (Domitor Pfizer). Dále jsme testovali kombinaci pravotočivého izomeru ketaminu s preparátem Telazol (Tiletamin+benzodiazepin-zolazepam) nebo kombinaci Telazolu s medetomidinem. Nakonec jsme testovali pravotočivý izomer ketaminu s ultrakrátké působícím opioidem remifentanilem (Ultiva-GlaxoWellcome).

Midazolam 1 mg/kg – pravotočivý izomer ketaminu 0,5 mg/kg – hyaluronidáza 150 m. j. i. m.

Po třech minutách došlo k výrazné psychomotorické sedaci a ataxii. Za 4–5 minut jsme pozorovali výraznou redukci agresivity, zvíře bylo možno vyjmout z klece a byla patrná pouze necitlená obrana na dotykové podněty, zejména na hlavě. Tepová frekvence se pohybovala mezi 140–150 tepů/min a klesala v časovém průběhu od aplikace farmaka na 120–130 tepů/min. Pokles tepové frekvence leží na hranicích významnosti. Saturace hemoglobinu kyslíkem se pohybovala mezi 94–98 %.

Midazolam 0,5 mg/kg – pravotočivý izomer ketaminu 1 mg/kg – hyaluronidáza 150 m. j. i. m.

Již během dvou minut došlo ke ztrátě agresivity zvířat. Psychomotorická sedace se prohlubovala v průběhu imobilizace. Makakové byli manipulovatelní od 4. minuty po aplikaci. Srdeční frekvence se pohybovala mezi 130–150 tepů/min. Saturace hemoglobinu kyslíkem byla mezi 94–96 %.

Midazolam 1 mg/kg – pravotočivý izomer ketaminu 1 mg/kg – hyaluronidáza 150 m. j. i. m.

Ke ztrátě agresivity došlo mezi 1,5–2 minutami od aplikace. Pak bylo možno vyjmout makaka bez odporu z klece. Tepová frekvence se pohybovala mezi 135–145 tepů/min. Nevyrušování usínali makakové po 10–12 minutách od aplikace (velmi povrchní stádium imobilizace – reakce na štipání do končetin nebo horního pysku). Krevní tlak se u všech tří skupin prakticky neměnil a spíše v průběhu pokusu mírně klesl.

Naftylmedetomidin v dávce 50 µg/kg spolu s ketaminem v dávce 3 mg/kg a hyaluronidázou 150 m. j.

Již během dvou minut došlo ke ztrátě agresivity zvířat. Makakové byli manipulovatelní za 3–4 minuty po aplikaci. Psychomotorická sedace se postupně prohlubovala a 7–10 minut po aplikaci makakové usínali (velmi povrchní stadium imobilizace). Spánek trval 10–15 minut, poté došlo k obnovení vědomí zvířete. Srdeční frekvence klesla z výchozích 150–160 tepů/min. na 140–150 tepů/min. Krevní tlak se snížil ze 140 torrů na 130 torrů.

Naftylmedetomidin v dávce 50 µg/kg spolu s pravotočivým izomerem ketaminu v dávce 1,5 mg/kg a hyaluronidázou 150 m. j.

Během 3 minut došlo ke ztrátě agresivity u všech pokusných zvířat, za 4–5 minut byla zvířata plně manipulovatelná a bylo je možno vyndat z klece. Zvířata zůstala při plném vědomí, tolerovala naložení sondy pulsního oximetru na horní pysk. Srdeční frekvence klesla z výchozích 150 tepů/min na 140 tepů/min v průběhu pokusu. Saturace hemoglobinu kyslíkem se pohybovala mezi 97–98 %. Krevní tlak se v průběhu pokusu snížil v průměru o 10–15 torrů ve srovnání s prvním měřením. Rozdíly byly statisticky nevýznamné.

Medetomidin 5 µg/kg – Tilest 1 mg/kg – hyaluronidáza 150 m. j. i. m.

Během dvou minut byla patrná výrazná psychomotorická sedace a redukce agresivity. Za 2,5–3 minuty bylo možno makaka vyndat z klece. Během dalších 3–4 minut došlo k povrchní imobilizaci. Srdeční frekvence klesla v průběhu imobilizace ze 160 tepů/min na 135–145 tepů/min. Saturace hemoglobinu kyslíkem byla mezi 94–98 %. Systolický krevní tlak zůstal v podstatě nezměněn.

Pravotočivý izomer ketaminu 0,5 mg/kg – Tilest 0,5 mg/kg – hyaluronidáza 150 m. j. i. m.

Za 1–1,5 minuty došlo ke ztrátě agresivity, za další 1–2 minuty bylo možno zvíře vyndat z klece, úchopový reflex byl zachován. Manipulace se zvířetem byla výborná. Tepová frekvence se pohybovala mezi 160 tepy/min a později 140 tepy/min. Saturace hemoglobinu kyslíkem byla mezi 95–97 %. Systolický krevní tlak se pohyboval mezi 130–140 torry.

Pravotočivý izomer ketaminu 1,5mg/kg – remifentanil 5 µg/kg – hyaluronidáza 150 m. j. i. m.

Za 1 minutu 50 s až 2,5 minuty došlo k úplné ztrátě agresivity. Za 3,5–4 minuty bylo možno zvíře vyjmout z klece. Při dotkových podnětech bylo zcela bez obranných reakcí. Celkově byla manipulovatelnost se zvířetem výborná. Oči byly doširoka otevřené. Na zvířeti bylo patrné omámení. Srdeční frekvence se pohybovala mezi 160–180 tepy/min, saturace hemoglobinu kyslíkem mezi 9–95 %. Systolický krevní tlak se prakticky nezměnil oproti prvnímu měření.

Medetomidin 25 µg/kg – pravotočivý izomer ketaminu 0,5 mg/kg – hyaluronidáza 150 m. j. i. m.

Za 50–60 sekund byl patrný nástup účinku, psychomotorická sedace se ztrátou agresivity za 1,5 až 2,5 minuty. Makaci zůstávali při vědomí se zachovaným úchopovým reflexem. Občas byly patrné obranné pohyby předními končetinami při manipulaci. Výchozí tepová frekvence se pohybovala mezi 140–150 tepy/min, později mezi 120–130 tepy/min. Systolický krevní tlak klesl oproti prvnímu měření o 10–20 torrů. Saturace hemoglobinu kyslíkem byla 95–98 %.

Uvedené farmakologické kombinace vedly k výrazné redukci agresivního chování makaka, až k jeho úplné ztrátě. Základem farmakologických kombinací jsou disociativní anestetika ketamin nebo tiletamin. Tiletamin má asi pětkrát silnější anestetický účinek. Ketamin působí v závislosti na dávce sedaci, katalepsií a má antiagresivní účinek. Jeho použití je spojeno s výskytem psychomimetických příznaků. Je proto kombinován s benzodiazepiny nebo alfa2 agonisty jak v humánní, tak i ve veterinární medicíně. V dávkách používaných k redukci agresivity je však výskyt psychomimetických účinků vzácný. V humánní medicíně se setkáváme s použitím kombinace benzodiazepin–ketamin v tzv. trankvanalgezií v medicíně katastrof. V posledních letech se stále častěji používá pravotočivý izomer ketaminu, který má přibližně dvakrát silnější hypnotický a anestetický účinek než racemát.

Zajímavé výsledky jsme dosáhli s nejnovějším derivátem alfa2agonistů – naftylnedetomidinem. V kombinaci s racemickým ketaminem nebo jeho pravotočivým izomerem vedl k ztrátě agresivity. Kardiorespirační parametry byly ovlivněny pouze nevýznamně. Podání specifického antagonisty atipamezolu v 5násobné dávce používané u medetomidinu nevedlo k obnově agresivního chování, pouze ke zvýšení lokomoce. V pokusech na myších při vztahu dávka – účinek jsme zjistili, že dávka naftylnedetomidinu nutná k výraznému ovlivnění lokomoce je přibližně 30x vyšší než pro dexmedetomidin (20 µg/kg versus 600 µg/kg). Agresivní chování bylo zjevně ovlivněno při 15x vyšší dávce (10 µg/kg versus 150 µg/kg). Při tomto dávkování byla inhibice agresivního chování větší při naftylnedetomidinu (67% versus 45% kontrolní skupina) (Hess a spol., 2007). V pilotních pokusech na 4 makacích magot (*Macacus sylvanus*), hmotnosti 5–12 kg, obojího pohlaví, jsme podali naftylnedetomidin v dávkách 0, 5, 1 a 5 mg/kg i. m. V závislosti na dávce došlo během 10 min ke ztrátě agresivity, ale tolerování dotyku bylo teprve při nejvyšší dávce.

Intramuskulární a nazální aplikace remifentanilu u člověka

Remifentanil je dosud aplikován pouze intravenózně. V klinické studii jsme testovali remifentanil v dávkách 3 µg/kg i. m. nebo 5 µg/kg nazálně a sufentanil nazálně a studovali jsme ovlivnění chování a základních kardiorespiračních parametrů. Pacienti byli v průběhu výkonu (stomatologie nebo bronchoskopie) klidní, bez výrazného ovlivnění kardiorespiračních parametrů.



Euforický účinek remifentanilu v dávce 3 $\mu\text{g/kg}$ i. m. (publikováno se svolením pacientky)
 Euphoric effect of remifentanil at a dose of 3 $\mu\text{g/kg}$ i. m. (published with the patient's permission)



Sedativní účinek sufentanilu v dávce 0,5 $\mu\text{g/kg}$ nazálně (publikováno se svolením pacientky)
 Sedative effect of sufentanil at a dose of 0.5 $\mu\text{g/kg}$ nasally (published with the patient's permission)

Téměř každý týden jsme svědky teroristického útoku ve Spojených státech i v Evropě, například v Německu (Hanau). Denně jsme informováni v novinách, rozhlase, televizi o různých teroristických činech a zvýšení agresivního chování vůči policii a zdravotníkům.

V současné době probíhají rozsáhlé diskuse, jaké prostředky použít k rychlé tranquilizaci násilných a nekooperativních osob, které jsou ještě často pod vlivem drog. Ve zdravotnictví jsou agresivní epizody u pacientů řešeny podáním farmak, která jsou aplikována injekční stříkačkou. Tento způsob však vyžaduje fyzický kontakt s pacientem, což představuje určitou míru nebezpečí pro zdravotníky, pokud se pacient injekci aktivně brání. Novou možnost, jak služební zákrok tohoto druhu policií uskutečnit bezkontaktně, distančním způsobem, otevřel v roce 2008 policejní zákon.

Každoročně stoupá ve světě počet použití střelné zbraně policií a výsledkem je samozřejmě zvýšení počtu smrtelných nehod. Je použití střelné zbraně za všech okolností tím nejlepším prostředkem? Existují některé alternativy, které by byly náhradkou smrtelného účinku při použití střelné zbraně? Existují alternativy k taseru, který má již ve světě velký počet úmrtí?

Prof. Theodore Stanley (1940–2017), byl uznávaným kardiologem a anesteziologem a zavedl anestezie vysokými dávkami fentanylu, sufentanilu a navrhl fentanylové lízátko k sedaci malých dětí. Také byl bezpečnostním expertem USA. Jeho otec byl vrchním policejním inspektorem v New Yorku a od toho asi pochází jeho zaujetí zabývat se touto problematikou. Prof. Stanley jako jeden z prvních zkoumal farmakologickou imobilizaci u lidí. Opětovně tvrdil, že použití farmak je daleko humánnější než střelná zbraň, která může způsobit těžká poranění, případně smrt. Ve Spojených státech mají proto národního experta pro chemical rape, který se touto problematikou zabývá.

Zejména ve Spojených státech navrhuji používání narkotizační pistole nebo pušky se střelou naplněnou ketaminem. Nástup účinku je zde velmi rychlý, nezpůsobuje kardiopulsační depresi – neovlivňuje negativně dýchání a oběh a nedochází k útlumu reflexů dýchacích cest. Běžně se již v USA používá k sedaci a analgezii agresivních pacientů v přednemocniční péči. Farmakologická imobilizace je tedy mnohem humánnější než použití taseru nebo dokonce střelné zbraně.

Tuto otázku nemůžeme v současné době chápat jen jako jednostranné zabránění rozvoje případného útoku, ale dnes již také v souvislosti s ochranou obyvatel před případným farmakologickým teroristickým útokem, případně útokem na samotné bezpečnostní sbory. Tento fakt znamená již výrazně jinou kvalitu i klasifikaci ohrožení.

Jako anesteziolog mám k této problematice velmi blízko, protože se denně setkávám s vysoce účinnými farmaky, která podstatně ovlivňují chování člověka. Navíc jsem v letech 2010 až 2015 řešil 2 granty Ministerstva vnitra ČR: Farmakologická redukce agresivity a panického chování, grant číslo 20 10 201 50 41 a grant Alternativní způsoby aplikace anestetik za mimořádných podmínek, číslo 20 10 201 50 14. Kromě toho jsem podobně jako profesor Stanley spolupracoval více jak 30 let při imobilizaci zvířat v zoologických zahradách u nás i v zahraničí (Německo, Švýcarsko, Dánsko, Holandsko).

K výzkumu účinku farmak jsem zvolil dva zvířecí modely – králíka a makaka rhesus. Králík má podobnou citlivost na respiračně depresivní účinky zejména opioidů jako člověk. Farmaka jsme aplikovali klasicky intramuskulárně nebo netradičně nazálně, konjunktiválně nebo transdermálně.

Makak jako zástupce primátů má fylogeneticky k člověku nejbližší. Farmaka jsme opět aplikovali intramuskulárně nebo netradičně nazálně, bukálně nebo konjunktiválně. Cílovým bodem účinku farmaka bylo dosažení ztráty reflexu polohy. U makaka jsme hodnotili tzv. imobilizační čas a rychlost psychomotorického zotavení. Monitorovali jsme základní kardiopulsační parametry (srdeční frekvenci, krevní tlak a saturaci hemoglobinu kyslíkem).

Farmaka můžeme aplikovat klasicky, tzn. perorálně, intramuskulárně, subkutánně, intravenózně nebo netradičními způsoby, tj. nazálně, bukálně, transdermálně nebo konjunktiválně.

Hlavními předpoklady pro farmaka určená k sedaci, redukci agresivního chování i imobilizaci jsou:

- velká terapeutická šíře, protože nelze přesně určit hmotnost;
- malé ovlivnění základních kardiopulsačních parametrů;
- rychle nastupující účinek;
- rychlé psychomotorické zotavení;
- vysoká biologická dostupnost při intramuskulární aplikaci;
- možnost přípravy koncentrovaných roztoků;
- možnost použití netradičních způsobů aplikace;
- kompatibilita s ostatními farmaky;
- malé nežádoucí účinky;
- možnost použití specifických antagonistů.

Problematika farmakologické imobilizace je umožněna zavedením ketaminu. Jeho syntéza znamenala výrazný milník v humánní a veterinární anesteziologii. Je to unikátní anestetikum s pozoruhodnými farmakologickými účinky. Patří mezi tzv. **disociativní anestetika**. Mezi jeho hlavní přednosti patří malé ovlivnění dýchání a stimulace kardiiovaskulárního systému. Na rozdíl od ostatních anestetik stimuluje musculus genioglossus, který se podílí na udržení průchodnosti horních dýchacích cest. Kromě klasické intravenózní aplikace je možno ho podat i intramuskulárně a nestandardními způsoby transbukálně, nazálně, inhalačně, rektálně, perorálně. Biologická dostupnost při intramuskulární aplikaci je 93 %. Má tedy velký význam v medicíně katastrof.

Disociativní anestetika ovlivňují četné neurotransmiterové systémy, např. serotonergní, dopaminergní i opioinergní. Váží se na N-methyl-D-aspartát (NMDA) – receptor centrálních neuronů, který obsahuje PCP (phencyclidinové vazebné místo). Z těchto důvodů neexistuje specifický antagonist, jako nespecifický antagonist se používá fyzostigmin. **Ketamin** tvoří dva zrcadlové izomery, pravotočivý a levotočivý. Pravotočivý izomer (S+ketamin) je 1,5–1,7× silnější než běžně užívaný racemát R. Má také 2× rychlejší plazmatickou clearance, a proto jeho účinek rychleji odeznívá.

Disociativní anestetika vyvolávají širokou škálu změn v chování. Mají analgetické, amnestické, anestetické, antikonvulzivní a psychomimetické účinky. Navozují zvláštní stav, který se nazývá disociativní anestezie.

Klinicky dochází k disociaci mezi ovlivněním stavu vědomí a vnímáním bolesti. Ztráta vědomí není srovnatelná s účinkem ostatních celkových anestetik a přibližuje se halucinatorním stavům. Člověk nebo zvíře mají často v anestezii otevřené oči a jsou ve stavu podobnému transu. Svalová relaxace je minimální nebo není vyjádřena vůbec.

Ketamin je účinný již ve velmi nízkých dávkách – mikrodávkách. V pokusech na potkanovi jsme prokázali, že v mikrodávkách intramuskulárně má stimulační účinky. V dávce 0,5 až 1 mg/kg intramuskulárně silně ovlivní psychiku a dochází k tzv. **disociativní sedaci** s výraznou a analgezií. K úplné ztrátě agresivního chování stačí dávka okolo 2 mg/kg intramuskulárně. Pravotočivý izomer je přibližně 1,7× účinnější než běžně užívaný racemát a má také 2× větší plazmatickou clearance. Jeho dávkování je zhruba poloviční, s kratší délkou účinku. Prokázali jsme to v pokusech u makaků rhesus, kde při vyšším dávkování racemátu i pravotočivého izomeru docházelo k rychlejšímu zotavení u pravotočivého izomeru. V USA, Izraeli a některých zemích Evropy se používá k rychlé tranquilizaci (rapid tranquilisation), sedaci a analgezii agresivních pacientů. K redukci dávky ketaminu i jeho psychomimetických účinků jsou používány benzodiazepiny a alfa2-agonisté.

Benzodiazepiny jsou nejčastěji užívaná psychofarmaka v medicíně. V roce 1974 se na základě převážně elektrofyziologických studií ukázalo, že inhibiční účinek benzodiazepinů na centrální nervový systém je způsoben selektivním zesílením aktivity gama aminomáselné kyseliny v GABAergních synapsích. Kyselina gamaaminomáselná je nejdůležitějším inhibičním neurotransmiterem v centrálním nervovém systému. Jedna třetina všech synapsí v mozku je GABAergních. V závislosti na dávce mají

anxiolytický, antiagresivní, centrálně svalově relaxační, amnestický, sedativní a ve vyšších dávkách i hypnotický účinek. Neovlivňují podstatně oběh a dýchání, často jsou kombinovány s ketaminem k redukci jeho psychomimetických účinků.

Při agresivním jednání dochází u okolních osob k panickým reakcím spojeným s výraznou úzkostí a strachem. Samostatně by mohly být benzodiazepiny použity k navození sedace a k tlumení agresivního chování v kombinaci s centrálně svalovými relaxancií, eventuálně neuroleptikem dehydrobenzperidolem.

Alfa2-agonisté jsou další skupinou specifických receptorových farmak. Váží se na alfa2 adrenergní receptory, působí sedací, která je lehce ovlivnitelná zevními podněty. Alfa2-agonisté snižují především aktivitu locus coeruleus v mozgovém jádru, které se nachází bilaterálně v horní části mozkového kmene, právě pod spodinou čtvrté komory mozkové. Je hlavním noradrenergním jádrem mozku. Centrálním účinkem dochází k poklesu krevního tlaku a srdeční frekvence. Často jsou kombinovány s ketaminem k redukci jeho dávkování pak psychomimetických účinků

Alfa2-agonisté aplikované spolu s benzodiazepiny mají výraznou synergii v hypnotickém účinku. U makaků došlo k nástupu silné sedace. Navíc k oběma farmakům existují specifické antagonisté. K redukci psychomimetických účinků ketaminu se používají nejčastěji benzodiazepiny, především midazolam, nověji také alfa2-agonisté. Midazolam částečně ovlivní výskyt psychomimetických účinků, ale neredukuje dávku ketaminu k imobilizaci.

Uvedená kombinace s ketaminem má četné výhody – velkou terapeutickou šíří, možnost antagonizování alfa2 komponenty specifickým antagonistou alfa2-agonistů, malou dechovou depresi, kardiovaskulární stabilitu, redukci dávky ketaminu i redukci psychomimetických účinků ketaminu. Podle velikosti dávky obou farmak můžeme titrovat výsledný účinek od lehké analgosedace až k hluboké imobilizaci.

Alfa2-agonisté se kromě intravenózní aplikace mohou také podávat per os, transbukálně, nazálně, rektálně i transdermálně. Transdermálně působí dexmedetomidin dlouhodobou sedací, vhodnou také pro policejní účely. Další možností použití je v nazálním spreji, event. v kombinaci s ketaminem.

Obě farmaka mají zčásti protichůdné účinky, takže se vzájemně doplňují. Naproti tomu alfa2-agonisté působí výraznou redukci dávky ketaminu až o 50 %, opět mají tato farmaka částečně protichůdný účinek a v účincích se tedy vzájemně doplňují. Kombinace alfa2-agonisté s ketaminem je velmi často využívána při imobilizaci zvířat. Alfa2-agonisté mají specifického antagonistu **atipamezol**.

Trojkombinace **midazolam – medetomidin – ketamin** umožňuje 80% redukci dávky ketaminu při výrazné kardiorespirační stabilitě. Kombinaci dexmedetomidin – ketamin jsme testovali u pacientů s rozsáhlými popáleninami k převazům. Jako nejvhodnější dávkování jsme vybrali kombinaci dexmedetomidin v dávce 2 µg/kg spolu s ketaminem v dávce 3 mg/kg, kdy byla výrazná kardiorespirační stabilita.

Další skupinu farmak představují **opioidy**, opět receptorově specifická farmaka, která se váží na opioidní receptory. Většina účinků je zprostředkována vazbou na µopioidní receptory – analgezie, dechová deprese, mioza, bradykardie i vznik návyku. Ultrapotentní opioidy jsou běžně používány při imobilizaci velkých afrických savců – slonů, nosorožců a různých druhů antilop. Primáty jsou velmi senzitivní na respirační depresivní účinky opioidů, stejně tak člověk. Port a spol., 1985, testovali imobilizační potenciál sufentanilu intramuskulárně u dobrovolníků a zjistili, že při dávce 3 µg/kg vyžadují již všichni podání specifického antagonisty opioidů. Plný nástup účinku byl po 10 minutách. Přesto se mohou opioidy v nízkém dávkování použít k navození omámení, sedace a redukci agresivního chování. Ultrapotentní deriváty fentanylu jsou sufentanil nebo carfentanil, které působí již v nízkých dávkách ztrátu agresivity. V klinických studiích jsme testovali remifentanil v dávce 3 µg /kg intramuskulárně nebo 5 µg/kg nazálně. U pacientů jsme pozorovali výrazné zklidnění a nástup analgezie stejně tak jako po sufentanilu v dávce 0,5 µg/kg nazálně.

Receptorově specifická farmaka mohou být aplikována i netradičními způsoby podání – intramuskulárně, transbukálně, nazálně, konjuktiválně, transdermálně, inhalačně i lokálně.

Inhalační aplikace fentanylu nebo jeho derivátů v aerosolu byla patrně použita speciálními jednotkami ministerstva vnitra v Rusku k imobilizaci čečenských teroristů. Kromě teroristů zahynulo 18 % rukojmích.

Dle mého názoru lze opioidy inhalačně navodit sedaci, změnu nálady, ale při imobilizační dávce již dochází k výrazné dechové depresi. To ostatně zjistili v 80. letech 20. století již Stanley a Port, když podávali carfentanil v aerosolu u psa a makaka rhesus. U makaka došlo až k dechové zástavě a bylo vždy nutné podat specifického antagonistu opioidů. Při inhalační aplikaci je tedy malá terapeutická šíře u člověka a primátů, na rozdíl od psa. To samé platí i pro intramuskulární aplikaci.

Účinek všech farmak lze urychlit a jeho dávku redukovat použitím akceleratoru **hyaluronidázy**. Je to enzym, který zlepšuje penetraci mezibuněčným pojivem. Je účinná nejen při intramuskulárním podání, ale zajímavě i po nazální aplikaci.

Oxytocin je neuropeptid, který je syntetizován v nucleus supraventricularis v hypotalamu a odtud se dostává do hypofýzy. Kromě svých periferních účinků na dělohu a mléčnou žlázu má výrazné centrální účinky zejména po nazální aplikaci. Snižuje psychickou tenzi, působí anxiolýzu, zvyšuje empatii a snižuje hladinu kortikosteroidů. Účinek oxytocinu by se mohl uplatit v prevenci posttraumatické stresové poruchy a urychlit psychické zotavení po obtížných zásazích speciálních policejních jednotek.

Současný farmakologický výzkum zaručuje syntézu bezpečnějších mobilizačních farmak s velkou terapeutickou šíří a malým ovlivněním kardiorepiračních funkcí. Jde především o vytipování vhodných farmak nebo jejich kombinací a stanovení optimálního dávkování, nástupu účinku, jeho délky s velkou terapeutickou šíří.

Myslím si, že do výstroje speciálních policejních jednotek, jako je u nás URNA nebo SEK (Spezialeinheitsskomando) v Německu patří rozhodně narkotizační zbraň, která je schopna navodit výraznou redukcí až ztrátu agresivního chování, tzv. chemický restraint. V Německu se pořádají kurzy o imobilizaci zvířat určené různým okruhům zájemců, včetně speciálních policejních jednotek SEK. Domnívám se proto, že nastal čas použít farmaka ve vybraných případech u speciálních policejních jednotek, abychom neztratili krok se světovým vývojem a udělali vše k ochraně obyvatelstva před teroristickými útoky.

Tuto otázku nemůžeme v současné době chápat jen jako jednostranné zabránění rozvoje případného útoku, ale dnes již v souvislosti s ochranou obyvatel před případným farmakologickým teroristickým útokem, případně útokem na samotné bezpečnostní sbory. Tento fakt znamená již výrazně jinou kvalitu i klasifikaci ohrožení.

Získané poznatky se mohou uplatnit k navození anxiolýzy, sedace a analgezie v medicíně katastrof, v akutní medicíně a v rámci integrovaného záchranného systému. Netradiční způsoby aplikace farmak neinvazivní cestou se mohou uplatnit při hromadných neštěstích, ale lze je s výhodou využít i k imobilizaci zvířat v rezervacích a zoologických zahradách.

Literatura - References

- FARR C.; MENZEL J.; SEEBERGER J.; SCHWIEGLE B. 1997: Clinical Pharmacology and Therapeutic Use of Hyaluronidase with Special Consideration to Hylase. Dessau.
- FARNSWORTH S. T.; GAUTHIER M. E.; Mc JAMES S. W.; ZHANG J.; MAMALIS N.; KOPP C. H., 1998: Ocular FREYE E. 2008: Opioid in der Medizin. 8 Auflage. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag
- GOLTENBOTH R.; KLÖß H. G., 1990: Zur Immobilisation der Zoo – und Wildtiere. VISZ 32, 307–314
- HARTHOORN A. M., 1976: The chemical capture of animals. London Bailliere Tindall, 416
- HESS L., 1996: Alfa2-agonisté ve veterinární anesteziologii. Vydáno ve spolupráci s pražským zastoupením firmy Farmos Group
- HESS L. 1998: Remifentanilum. Remedia; 8 (2): 71–76
- HESS L.; DVOŘÁČEK I.; KŇÁKAL J.; CHLUPATÝ J.; SVOBODNÍK J.; VRÁNOVÁ Z., VRÁNA M. 1978: Use of opiates in primates with special emphasis on etorphine and carfentanyl. Zool. Garden N.F. 57, 1, s. 41–49
- HESS L.; MÁLEK J., 2016: Netradiční způsoby aplikace anestetik. Možnosti jejich využití v urgentní medicíně a medicíně katastrof. Karolinum
- HESS L.; SCHREIBEROVÁ J.; VODIČKA R. 2007: Vliv naftylmedetomidinu a medetomidinu na chování a základní kardiopulsační parametry u makaka rhesus. Gazella 34, Zoo Praha, s. 67–78
- KOCHS E.; KRIER C.; BUZZELLO W.; ADAMS A. H. 2001: Anesthesiologie, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York 1662 s
- LIND G. H.; MCJAMES S. W.; KROEP J. R.; STEGEMAN M.; JAARSMA R. L.; STANLEY T. H. 1995: Immobilization of human volunteers within a muscular sufentanil. Anesth. Analg. 80, S283
- LORENZ K. 1963: Das sogenannte Böse. Naturgeschichte der Aggression. Verlag DTW Wissen
- LULLMANN H.; MOHR K.; HEIN L. 2010: Pharmakologie und Toxikologie 17. Auflage, Thieme Verlag Transmucosal Absorption and Toxicity of Sufentanil in Dogs. Anesth Analg., 86, 138–40
- MOHLER H.; RUDOLPH V.; CRESTANI F.; BARR J.; De LONEY T. M.; LAMEH J., DAVIES M. F., 2004: Sedatives anxiolytics and amnestics. Str. 417–434 in Evers A.S., Maze M.: Anesthetic Pharmacology: Physiologic Principles and Clinical Practice A Companion to Miller's Anesthesia. Churchill Livingstone
- PORT J. D.; STANLEY T. H.; STEFFEY E. M. 1982: Narcotic inhalation anesthesia. Anesthesiology 57, Suppl A344
- Transplantation Wiener medizinische Wochenschrift 147, 347–335
- VERCAUTEREN M.; BOECKX E.; HANEGREEFS G.; NOORDUIN H.; van den BUSSCHE G., 1988: Intranasal sufentanil for preoperative sedation. Anaesth. 43, 270–273
- VOTAVA M.; HESS L.; SCHREIBEROVÁ J.; MÁLEK J. 2009: The effect of the novel partial alpha2-adrenoceptor agonist naphthylmedetomidine on the basic cardiorespiratory parameters and behavior in rhesus monkeys. J. Med Primatol 38, 241–246
- WHITWAM J. G., 1995: Midazolam-Flumazenil. Der neueste Stand Minim. Invas. Ther. 4, Suppl., 31–38
- WIENER-KRONISH J. P.; GROPPER M. A. 2001: Conscious Sedation. Hanley and Belfus, Inc., Philadelphia

Summary

Every day we witness various acts of terrorism and an increase in aggressive behaviour towards the police and paramedics, be it in the newspapers, on the radio or on television.

At the moment there are extensive discussions as to what means should be used to rapidly tranquilize violent and non-cooperative people who are often under the influence of drugs too. In the health service, aggressive episodes in patients are resolved by administering drugs with a syringe. However, this method requires physical contact with the patient, which poses a certain degree of risk to healthcare professionals if the patient actively resists the injection. In 2008, the Police Act opened a new possibility for the police to crackdown on such behaviour in a contactless, remote manner.

Globally, the number of times firearms are used by the police is increasing every year, and the result is, of course, an increase in the number of fatal accidents. Is the use of a firearm the best means in every circumstance? Are there any alternatives that could be a substitute for lethal force when using a firearm? Are there alternatives to the taser, which has already been responsible for a large number of patient deaths worldwide?

Prof. Theodore Stanley (1940-2017), who was a recognized cardiologist and anaesthesiologist, introduced anaesthesia using high doses of fentanyl sufentanil into anaesthesiology and designed a fentanyl lollipop to sedate young children and was also a US safety expert. His father was a top police inspector in New York, which is probably where Stanley's interest in dealing with this issue stems from. Prof. Stanley was one of the first to study pharmacological immobilization in humans. He repeatedly asserted that the use of drugs is far more humane than a firearm, which can cause serious injuries or death. In the United States, they have a national expert for chemical rape who deals with this issue.

It is proposed that a "narcotics gun" or a rifle with a bullet filled with ketamine be used, especially in the United States. The onset of action is very rapid, does not cause cardio respiratory depression - it does not negatively affect respiration and circulation and there is no attenuation of airway reflexes. It is commonly used in the United States for the sedation and analgesia of aggressive patients in prehospital care. Thus, pharmacological immobilization is much more humane than the use of a taser or a firearm.

At present, this issue cannot be seen simply as a one-sided means to prevent a likely attack developing, instead it should be seen in the light of protecting the population from a possible pharmacological terrorist attack, or an attack on the security forces themselves. This fact means the risks have a significantly different quality and should be classified accordingly.

As an anaesthesiologist, I am very close to this issue, as I encounter highly effective drugs that significantly affect human behaviour on a daily basis. In addition, between 2010 and 2015, I received 2 grants from the Ministry of the Interior: Pharmacological Reduction of Aggression and Panic Behaviour Grant No. 20 10 201 50 41 and Alternative Methods for Applying Anaesthetics in Emergencies Grant No. 20 10 201 50 14. In addition, like Professor Stanley, I have worked for more than 30 years in the immobilization of animals in zoos, both at home and abroad such as Germany, Switzerland, Denmark and The Netherlands

To study the effect of drugs, two animal models were chosen - a rabbit and a rhesus macaque monkey. Rabbits have a similar sensitivity to the respiratory depressant effects as humans, especially opioids. The drugs were administered as standard - intramuscularly - or not - nasally, conjunctively or transdermally.

As a representative of primates, macaques are phylogenetically closest to humans. Again, the drug was administered intramuscularly or, unconventionally, that being nasally, buccally or conjunctively. The target effect of the drug was to achieve a loss of the righting reflex. In the macaque, the immobilization time was assessed as was the speed of psychomotor recovery. The basic cardiorespiratory parameters were monitored (heart rate, blood pressure and haemoglobin oxygen saturation).

Pharmaceuticals can be applied in standard manners, i.e. orally, intramuscularly, subcutaneously or intravenously or by unconventional routes of administration, i.e. nasally, buccally, transdermally or conjunctively.

The main assumptions for drugs intended for sedation, reducing aggressive behaviour and immobilization are:

- a wide therapeutic range, as the weight cannot be accurately determined
- little influence on the basic cardiorespiratory parameters
- a fast onset of the effect
- rapid psychomotor recovery
- high bioavailability when administered intramuscularly
- the possibility of a preparation with concentrated solutions
- the possibility of using unconventional methods of application
- compatibility with other pharmaceuticals
- minor side effects
- the possibility to use specific antagonists

The issue of pharmacological immobilization is made possible by the introduction of ketamine. Its synthesis marked a significant milestone in human and veterinary anaesthesiology. It is a unique anaesthetic with remarkable pharmacological effects. It is one of the **dissociative anaesthetics**. Among the main advantages are little effect on respiration and stimulation of the cardiovascular system. Unlike other anaesthetics, it stimulates the genioglossus muscle, which is involved in maintaining upper airway patency. Apart from conventional intravenous administration, it is also possible to administer it intramuscularly and by non-standard methods such as transbuccally, nasally, by inhalation, rectally and orally. Its bioavailability when administered intramuscularly is 93%. Thus, it is of great importance in disaster medicine.

Dissociative anaesthetics affect numerous neurotransmitter systems, such as the serotonergic, dopaminergic and opioidergic. They bind to N-methyl-D-aspartate (NMDA) - a central receptor that contains PCP (phencyclidine binding site). This is why there is no specific antagonist, physostigmine is used as a non-specific antagonist. **Ketamine** forms two mirror isomers, a dextrorotatory and a laevorotatory isomer. The dextrorotatory isomer (S + ketamine) is 1.5 - 1.7 times stronger than the commonly used racemate R. It also has 2x faster plasma clearance and therefore its effect fades faster.

Dissociative anaesthetics cause a wide range of behavioural changes. They have analgesic, amnesic, anaesthetic, anticonvulsant and psychomimetic effects. They induce a special state called dissociative anaesthesia.

Clinically, there is a dissociation between the effect on the state of consciousness and the perception of pain. Loss of consciousness is not comparable to the effect of other general anaesthetics and it approaches hallucinatory states. A human or animal often has open eyes under anaesthesia and are in a trance-like state. Muscle relaxation is minimal or not expressed at all.

Ketamine is effective even in very low doses - microdoses. In experiments on rats, it has been shown that microdoses administered intramuscularly have stimulating effects. A dose of 0.5 to 1 mg/kg i. m. already strongly affects the psyche and there is **dissociative sedation** with marked analgesia. For a complete loss of aggressive behaviour, a dose of about 2 mg/kg intramuscularly is sufficient. The dextrorotatory isomer is roughly 1.7 times more effective than the commonly used racemate and also has 2 × greater plasma clearance. Its dosage is about half with a shorter duration of action. This has been proven in experiments on rhesus macaque monkeys where at higher doses of the racemate and the dextrorotatory isomer there was a faster recovery from the dextrorotatory isomer. In the USA, Israel and some European countries, they are used for the rapid tranquilization, sedation and analgesia of aggressive patients. Benzodiazepines and alpha2 agonists are used to reduce the dose of ketamine and its psychomimetic effects.

Benzodiazepines are the most common in the most frequently used psychotropic drugs in medicine. In 1974, on the basis of predominantly electrophysiological studies, it was shown that the inhibitory effect of benzodiazepines on the CNS is caused by the selective enhancement of gamma aminobutyric acid activity in GABAergic synapses. Gamma-aminobutyric acid is the most important inhibitory neurotransmitter in the CNS. One third of all synapses in the brain are GABAergic. Depending on the dose, their effects can be anxiolytic, anti-aggressive, central muscle-relaxing, amnesic and sedative and, at higher doses, hypnotic too. They do not significantly affect circulation and respiration; they are often combined with ketamine to reduce its psychomimetic effects.

During aggressive behaviour, people in the surroundings are subject to panic reactions in conjunction with significant anxiety and fear. They could be used separately to induce sedation and to suppress aggressive behaviour, even in combination with central muscle relaxants or with the neuroleptic dehydrobenzperidol. Separately, they could be used to induce sedation and to suppress aggressive behavior, eventually in combination with the neuroleptic dehydrobenzperidol.

Alpha2 agonists are another group of specific receptor pharmaceuticals. By binding to alpha2 adrenergic receptors they cause sedation, which is easily affected by external stimuli. Alpha2 agonists primarily reduce the activity of the locus coeruleus in the brain nucleus, which is located bilaterally in the upper part of the brainstem just below the lateral floor of the fourth ventricle. It is the main noradrenergic nucleus of the brain. The central effect is a decrease in blood pressure and heart rate. They are often combined with ketamine to reduce its dosage and the psychomimetic effects

Alpha2 agonists co-administered with benzodiazepines have marked synergies in the hypnotic effect. In macaques, the onset of strong sedation occurred. In addition, there are specific antagonists for both drugs. Benzodiazepines, especially midazolam, and more recently alpha2 agonists, are most often used to reduce the psychomimetic effects of ketamine. Midazolam partially affects the occurrence of psychomimetic effects, but does not reduce the dose of ketamine for immobilization

The stated combination with ketamine has numerous advantages – a large therapeutic index, the possibility of antagonizing the alpha2 component with a specific antagonist for alpha2 agonists, low respiratory depression, cardiovascular stability, reduction of the ketamine dose and reduction of the psychomimetic effects of ketamine. Depending on the dose of both drugs, we can titrate the resulting effect, that being from mild analgesia to deep immobilization.

Apart from intravenous administration, alpha2 agonists can also be administered orally, transbuccally, nasally, rectally and transdermally. When administered transdermally, dexmedetomidine causes long-term sedation, which is also suitable for police purposes. Another possibility of use is in nasal spray, possibly even in combination with ketamine.

Both drugs have partially contradictory effects, so they complement each other. In contrast, alpha2 agonists cause a significant reduction in the dose of ketamine, by up to 50 %. Again, these drugs have a partially contradictory effect, thus, the combinations of alpha2 agonists with ketamine complement each other in their effects and are very often used in the immobilization of animals. Alpha2 agonists have the specific antagonist **atipamezole**.

The triple combination of **midazolam medetomidine-ketamine** allows an 80% reduction in the dose of ketamine with marked cardiorespiratory stability. A combination of dexmedetomidine-ketamine was tested in patients with extensive burns when changing their dressings. The combination seen as the most suitable dosage, dexmedetomidine at a dose of 2 µg/kg together with ketamine at a dose of 3 mg/kg was chosen and showed significant cardiorespiratory stability.

Another group of pharmaceuticals are the **opioids**, again a receptor-specific drug that binds to opioid receptors. Most of the effects are mediated by binding to opioid receptors - analgesia, respiratory depression, miosis, bradycardia as well as addiction. Ultrapotent opioids are commonly used to immobilize large African mammals - elephants and rhinos and various species of antelope. Primates are very sensitive to the respiratory depressant effects of opioids, as are humans. Port *et al.*, 1985 tested the immobilization potential of sufentanil intramuscularly in volunteers and found that at a dose of 3 µg/kg, all of the volunteers required a specific opioid antagonist be administered. The full onset of the effect was after 10 minutes. Despite this, low-dose opioids can be used to induce intoxication and seda-

tion and reduce aggressive behaviour. Ultrapotent derivatives of fentanyl are sufentanil or carfentanil, which cause loss of aggression even at low doses. In clinical trials, remifentanil was tested at a dose of 3 µg/kg intramuscularly or 5 µg/kg nasally in patients and significant tranquilization was observed as was the onset of analgesia, just as it was after sufentanil was administered nasally at a dose of 0.5 µg/kg.

Receptor-specific drugs that can be administered by non-traditional routes of administration - intramuscularly, transbuccally, nasally, conjunctively, transdermally, by inhalation and topically.

Inhalation applications of fentanyl or its derivatives in aerosols were apparently used by special units of the Ministry of the Interior in Russia to immobilize Chechen terrorists. In addition to terrorists, 18% of the hostages were killed.

In my opinion, inhalation of opioids can induce sedation, mood swings, but at an immobilization dose, leads to significant respiratory depression. Stanley and Port discovered this in the 1980s when they administered aerosol carfentanil to dogs and rhesus macaques. In macaques, respiratory arrest occurred and it was always necessary to administer a specific opioid antagonist. Thus, when administered by inhalation, the therapeutic range is small in humans and primates, unlike in dogs. The same applies to intramuscular administration.

The effect of all drugs can be accelerated, and the dose reduced by using the accelerator **hyaluronidase**. It is an enzyme that improves the penetration by the intercellular binder. It is an enzyme that improves the penetration of the intercellular matrix. It is effective not only during intramuscular administration but also, interestingly, after nasal application.

Oxytocin is a neuropeptide, which is synthesized by the supraventricular nucleus in the hypothalamus and from there enters the pituitary gland. Apart from its peripheral effects on the uterus and mammary gland, it has significant central effects, especially after nasal application. After difficult interventions, causes anxiolysis, increases empathy and lowers corticosteroids. The effect of oxytocin could be used to prevent post-traumatic stress disorder and speed up mental recovery by specialist police units.

Current pharmacological research guarantees the synthesis of safer immobilization drugs with a large therapeutic range and little effect on cardiorespiratory functions. It is mainly a matter of selecting suitable drugs or their combinations and determining the optimal dosage, onset of the effect, its duration and the size of the therapeutic range.

I think that the armament of special police units, such as the Czech URNA or SEK (Spezialeinheit-skomando) in Germany should definitely include a narcotics weapon, which is able to induce a significant reduction or loss of aggressive behaviour, a so-called chemical restraint. In Germany, courses are held on immobilizing animals for various groups of interested parties, including the SEK special police units. I therefore believe that it is time for special police units to use drugs in selected cases so that we do not lose pace with global developments and do everything we can to protect the population from terrorist attacks.

At present, this issue cannot be seen simply as a one-sided means to prevent a likely attack developing, instead it should be seen in the light of protecting the population from a possible pharmacological terrorist attack, or an attack on the security forces themselves. This fact means the risks have a significantly different quality and should be classified accordingly.

The knowledge acquired can be used to induce anxiolysis, sedation and analgesia in disaster medicine and acute medicine and in the framework of the integrated rescue system. Unconventional methods of administering drugs in a non-invasive way can be used in mass disasters. Last but not least, new unconventional methods of administering drugs in a non-invasive way can be used to advantage when immobilizing animals in nature reserves and zoos.