

Ladislav Hess
Jiří Málek

**NETRADIČNÍ ZPŮSOBY
APLIKACE ANESTETIK
MOŽNOSTI
JEJICH VYUŽITÍ
V URGENTNÍ MEDICÍNĚ
A MEDICÍNĚ KATASTROF**

Netradiční způsoby aplikace anestetik

Možnosti jejich využití v urgentní medicíně a medicíně katastrof

doc. MUDr. Ladislav Hess, DrSc.

doc. MUDr. Jiří Málek, CSc.

Recenzovali:

prof. MUDr. Josef Fusek, DrSc.

doc. MUDr. Leo Klein, CSc.

Vydala Univerzita Karlova v Praze, Nakladatelství Karolinum

Redaktorka publikace Jana Jindrová

Sazba DTP Nakladatelství Karolinum

Vydání první

© Univerzita Karlova v Praze, 2016

© Ladislav Hess a Jiří Málek, 2016

ISBN 978-80-246-3450-0

ISBN 978-80-246-3496-8 (pdf)



Univerzita Karlova v Praze
Nakladatelství Karolinum 2016

www.karolinum.cz
ebooks@karolinum.cz

OBSAH

ÚVOD	9
1. METODIKA	13
1.1 Studie prováděné na zvířatech	13
1.1.1 Králík	13
1.1.2 Makak	14
1.1.3 Laboratorní potkan	15
1.2 Studie prováděné u člověka	16
2. ZPŮSOBY APLIKACE	17
2.1 Nazální aplikace	17
2.1.1 Historické poznámky	17
2.1.2 Několik anatomicko-fyziologických poznámek o nosní sliznici	19
2.1.3 Výhody nazální aplikace	21
2.1.4 Využití nazální aplikace farmak v urgentní medicíně a medicíně katastrof	22
2.1.5 Technika nazálního podání	23
2.1.5.1 Králík	23
2.1.5.2 Makak	24
2.1.5.3 Člověk	24
2.1.5.4 Postup při nazální aplikaci	24
2.2 Bukální a sublingvální aplikace	26
2.2.1 Stavba dutiny ústní a její fyziologické funkce ve vztahu k slizniční aplikaci	27
2.2.2 Techniky podání	29
2.3 Konjunktivální aplikace	31
2.3.1 Stručný literární souhrn o konjunktivální aplikaci anestetik	32
2.3.2 Testování iritace konjunktivy podanými farmaky	34
2.3.3 Konjunktivální aplikace u člověka	34
2.4 Inhalační podání do plic (mimo inhalaci anestetických plynů)	35
2.4.1 Anatomické poměry a histologická skladba ve vztahu k inhalačnímu podání	35
2.4.2 Aerosol	37
2.4.3 Mechanismus absorpce při inhalačním podání	37
2.4.4 Metodika experimentálního podání aerosolu	38
2.4.5 Vývoj nových inhalačních technologií	40
3. HLAVNÍ SKUPINY SLEDOVANÝCH LÁTEK PRO NETRADIČNÍ ZPŮSOBY PODÁNÍ	41
3.1 Alkaloidy z lilkovitých rostlin – atropin a skopolamin	41
3.1.1 Experimentální část	43
3.1.1.1 Skopolamin a jeho kombinace s farmaky intramuskulárně u králíka	43
3.1.1.2 Skopolamin a jeho kombinace s farmaky nazálně u králíka	47

3.1.1.3	Skopolamin a jeho kombinace s farmaky konjunktiválně u králíka	50
3.1.2	Experimentální testování skopolaminu a jeho kombinace s farmaky u opic makak rhesus	52
3.1.3	Netradiční podání skopolaminu u člověka	53
3.2	Benzodiazepiny	55
3.2.1	Midazolam	57
3.2.2	Experimentální část	59
3.2.2.1	Benzodiazepiny – nazální podání u králíka	59
3.2.2.2	Kombinace midazolamu s haloperidolem a medetomidinem nazálně u makaka	61
3.2.2.3	Kombinace midazolamu a medetomidinu nazálně u makaka	62
3.2.2.4	Trojkombinace midazolam – medetomidin – ketamin	63
3.2.2.5	Kombinace midazolamu s etomidátem nazálně u králíka	64
3.2.2.6	Konjunktivální podání benzodiazepinů u králíka	64
3.2.2.7	Kombinace haloperidolu s midazolamem konjunktiválně u králíka	65
3.2.2.8	Konjunktivální aplikace specifických antagonistů a jejich vliv na kardiorepirační parametry při antagonizování konjunktiválně aplikovaných agonistů u králíka	66
3.2.3	Netradiční aplikace benzodiazepinů u člověka	67
3.2.4	Flumazenil	69
3.2.4.1	Flumazenil aplikovaný nazálně u králíka	70
3.2.4.2	Netradiční podání flumazenilu u člověka	70
3.3	Ketamin	74
3.3.1	Experimentální část	80
3.3.1.1	Ketamin a jeho kombinace nazálně u králíka	80
3.3.1.2	Kombinace ketaminu s remifentanilem a midazolamem nebo medetomidinem nazálně u makaka	82
3.3.1.3	Trojkombinace ketaminu s medetomidinem a midazolamem bukálně u makaka	84
3.3.1.4	Ketamin a jeho kombinace s medetomidinem při inhalační aplikaci u potkana	84
3.3.1.5	S-(+)-ketamin a jeho kombinace s midazolamem při konjunktiválním podání u králíka	85
3.3.1.6	Trojkombinace S-(+)-ketaminu s midazolamem a medetomidinem konjunktiválně u makaka	86
3.3.2	Netradiční způsoby podání ketaminu u člověka	87
3.3.2.1	Nazální aplikace ketaminu u člověka	87
3.3.2.2	Orální a bukální aplikace ketaminu u člověka	89
3.3.2.3	Inhalační podání ketaminu u člověka	89
3.4	Tiletamin	91
3.4.1	Experimentální část	91
3.4.1.1	Telazol v kombinaci s farmaky konjunktiválně u králíka	91
3.5	Alfa ₂ -sympatomimetika a atipamezol	94
3.5.1	Medetomidin	97
3.5.2	Klonidin	98
3.5.3	Dexmedetomidin	98
3.5.4	Atipamezol	99
3.5.5	Experimentální část	99
3.5.5.1	Medetomidin aplikovaný nazálně u králíka	99
3.5.5.2	Medetomidin a jeho kombinace s farmaky nazálně u makaka	100
3.5.5.3	Vliv medetomidinu bukálně na kardiorepirační parametry u makaka imobilizovaného ketaminem	101
3.5.5.4	Vliv specifického antagonisty atipamezolu konjunktiválně na sedaci a kardiorepirační parametry po medetomidinu intramuskulárně u králíka	102
3.5.5.5	Trojkombinace medetomidinu s midazolamem a ketaminem konjunktiválně u králíka	102
3.5.5.6	Vliv konjunktiválně aplikovaného medetomidinu na chování a základní kardiorepirační parametry makaka imobilizovaného ketaminem intramuskulárně	103
3.5.6	Netradiční způsoby podání α_2 -sympatomimetik u člověka	104
3.6	Etomidát	106

3.6.1	Experimentální část	107
3.6.1.1	Etomidát a jeho kombinace s farmaky nazálně u králíka	107
3.6.1.2	Kombinace etomidátu s midazolamem a remifentanilem nazálně u makaka	111
3.6.1.3	Netradiční způsoby podání u člověka	111
3.7	Hyaluronidáza	112
3.8	Opioidy a jejich specifické antagonisté	113
3.8.1	Základní přehled	113
3.8.2	Experimentální část	117
3.8.2.1	Nazální podání opioidů u králíka	117
3.8.2.2	Úplně antagonistovatelné imobilizace nazální aplikací u králíka	123
3.8.2.3	Nazální, konjunktivální a bukální podání naltrexonu u makaka	124
3.8.2.4	Konjunktivální podání opioidů u králíka	127
3.8.2.5	Ultrakrátce působící opioidy konjunktiválně u králíka	128
3.8.2.6	Metadon konjunktiválně u králíka	131
3.8.2.7	Buprenorfin a jeho kombinace konjunktiválně u králíka	132
3.8.2.8	Etorfin konjunktiválně u králíka	133
3.8.2.9	Úplně antagonistovatelná imobilizace s použitím opioidů konjunktiválně u králíka	134
3.8.2.10	Konjunktivální aplikace specifických antagonistů při konjunktiválně aplikovaných agonistech u králíka	136
3.8.2.11	Úplně antagonistovatelná imobilizace s použitím opioidů konjunktiválně u makaka	137
3.8.2.12	Vliv naltrexonu konjunktiválně na imobilizaci makaka kombinací S-(+)-ketaminu, medetomidinu, alfentanilu a hyaluronidázy	138
3.8.3	Studie u člověka	139
3.8.3.1	Nazální aplikace opioidů u člověka	139
3.8.3.2	Bukální aplikace opioidů u člověka	140
3.8.3.3	Inhalační aplikace opioidů u člověka	142
3.8.3.4	Konjunktivální aplikace opioidů u člověka	144
3.9	Haloperidol	146
3.9.1	Experimentální část	146
3.9.2	Netradiční podání haloperidolu u člověka	146
3.10	Oxytocin	147
3.10.1	Experimentální část	149
3.10.1.1	Experimentální podání oxytocinu u králíka	149
3.10.1.2	Nazální aplikace oxytocinu u makaka	150
3.10.2	Netradiční způsoby podání oxytocinu u člověka	151
3.11	Vazopresin	152
3.11.1	Experimentální část	153
3.11.1.1	Vazopresin nazálně u králíka	153
3.11.1.2	Vazopresin nazálně u makaka	153
3.11.1.3	Kombinace oxytocinu a vazopresinu nazálně u králíka	154
4.	CHROMATOGRÁFICKÉ STANOVENÍ PLAZMATICKÝCH KONCENTRACÍ VYBRANÝCH FARMAK PO KONJUNKTIVÁLNÍ APLIKACI U KRÁLÍKA	156
4.1	Sufentanil	156
4.2	Midazolam	156
4.3	Remifentanil	158
4.4	Ketamin a jeho metabolity	158
5.	NETRADIČNÍ ZPŮSOBY APLIKACE SVALOVÝCH RELAXANCÍ	160
5.1	Netradiční způsoby použití svalových relaxancií u zvířat	160
5.1.1	Intramuskulární podání	160
5.1.1.1	Suxametonium	160
5.1.1.2	Kurare	163
5.1.2	Intratracheální podání	165

5.2. Netradiční způsoby použití u člověka	165
5.2.1 Intramuskulární podání	165
5.2.1.1 Suxametonium	166
5.2.1.2 Nedepolarizační svalová relaxancia	166
5.2.2 Další netradiční způsoby podání	166
6. STRUČNÝ PŘEHLED NEJDŮLEŽITĚJŠÍCH EXPERIMENTÁLNÍCH VÝSLEDKŮ	169
ZÁVĚR	172
SUMMARY	174

ÚVOD

Na konci 19. a začátkem 20. století dochází s rozvojem organické chemie k syntéze nových farmak, např. kyseliny acetylsalicylové, prokainu nebo barbiturátů. Původně byly používány především výtažky z rostlin, vzácně léčiva živočišného nebo minerálního původu. Ve druhé polovině 19. století Paul Ehrlich (1854–1915) upozoroval u většiny léčiv chemickou specifikou jejich účinku. Tato pozorování později vedla k receptorové teorii účinku léčiv.

Náklady na syntézu nových farmak se stále stupňují. Jejich syntéza vyžaduje 10–15 let intenzivní práce organických chemiků, farmakologů, biochemiků a lékařů. Náklady pak převyšují 500 milionů dolarů. Proto se objevují snahy zhodnotit účinek již existujících farmak. Mezi podceňované stránky farmakologického výzkumu patří farmaceutické zpracování farmak, způsoby aplikace a tím změny jejich biologické dostupnosti.

Již dávno využívali domorodci v Jižní Americe nebo v Africe netradiční způsoby aplikace různých rostlinných výtažků – např. nazálně při náboženských obřadech. Později také narkomané ukázali značnou vynalézavost ve způsobech podání drog. Kromě tradičních způsobů intravenózní, subkutánní nebo intramuskulární aplikace použili i nazální, bukalní, rektální a dokonce i vaginální aplikaci. V mnohém se stali inspirací současných způsobů podání farmak.

Netradiční způsoby aplikace farmak představují neinvazivní a nebolestivé formy podání, které se mohou uplatnit v nejrůznějších medicínských oborech od paliativní medicíny až po medicínu katastrof a urgentní medicínu.

Mimořádné situace kladou i mimořádné nároky na výběr vhodných analgetik a anestetik nebo jejich kombinací, jejichž účinek je snadno říditelný, působí i při netradičním způsobu podávání (nazální, transbukální, konjunktivální), která mají velkou terapeutickou šíři, minimálně ovlivňují základní životní funkce a umožňují provedení drobných chirurgických výkonů i bez zajištění dýchacích cest intubací. Těmto požadavkům se nejvíce přibližuje disociativní anestetikum ketamin a benzodiazepin midazolam. Alfa₂-sympatomimetika výrazně potencují účinek obou skupin těchto farmak, působí výraznou vegetativní stabilitu, jejich účinek na dýchání je klinicky nevýznamný a redukuje psychomimetické účinky ketaminu. Protože intravenózní přístup je u obětí katastrof často obtížný a intramuskulární vstřebávání látek nespolehlivé, lze využít tzv. netradiční způsoby podání. Jedním z nejstarších způsobů je nazální podání. Od nepaměti je známá nazální aplikace kokainu, morfinu a dalších drog. V současné době se nazálně podávají opioidy, benzodiazepiny nebo ketamin. Nástup účinku je rychlý, protože nosní sliznice má velkou plochu a je dobře prokrvena. Ze sliznice konch se mohou farmaka vstřebávat dobře i při šoku. Transbukální aplikace je rovněž velmi stará (žvý-

kání tabáku a dalších psychotropních rostlin). Více než 100 let je známo sublinguální podání nitroglycerinu. V současné době je transbukálně používán fentanyl v léčbě bolesti, v klinických zkouškách je transbukální podání etomidátu. Protože i konjunktivální aplikace farmak je takřka neznámá, věnovali jsme se tomuto způsobu aplikace poněkud obšírněji s cílem vybrat několik farmak vhodných pro tento způsob podání.

Četné oční léky jsou aplikovány konjunktiválně, ale mají i systémový účinek. Bojové plyny pronikají do organismu také spojivkou (Bartošová, 2006). Farnsworth et al. (1998) prokázali rychlé vstřebání sufentanilu spojivkou u psa; dosažení analgetických plazmatických hladin sufentanilu nastalo již za 5 minut. Dalším netradičním způsobem podání je inhalační aplikace např. opioidů, která je známá z osvobozování rukojmích v divadle Dubrovka v roce 2002. Z dostupných pramenů se objevují ojedinělé zprávy o inhalační aplikaci morfinu, fentanylu i dalších opioidů samotných nebo v kombinaci s liposomy. Inhalační aplikace opioidů, např. ultrapotentního carfentanilu, byla testována při anestezii zvířat v ZOO v San Diegu.

Netradiční způsoby aplikace farmak by se mohly uplatnit i při ovlivnění chování lidí při hromadných neštěstích. Z USA jsou ojedinělé zprávy o inhalačním a aerosolovém podání benzodiazepinů působícím široké spektrum změn chování od anxiolýzy, sedace, ztráty agresivity až po imobilizaci. Vhodnými farmaky lze navodit úplně antagonistickou analgosedaci, kterou lze kdykoli antagonistizovat. Publikace je zaměřena na netradiční způsoby aplikace, které mají větší význam v akutní medicíně a medicíně katastrof. Vynechán je proto transdermální způsob aplikace, při kterém jsou opioidy podávány pro dlouhodobý účinek především při bolestech u onkologicky nemocných. Není uveden také rektální, vaginální, vezikální nebo jiný způsob aplikace s velmi malým významem pro urgentní medicínu. Naopak je uvedena kapitola o intramuskulárním podání svalových relaxancií, která má v současnosti především historický význam, ačkoli nelze vyloučit nové technologie, které by znamenaly její renesanci.

Výsledky podrobně popsané v experimentální části na zvířatech jsou vesměs původní práce autorů, pokud není uvedeno jinak. Výsledky experimentů získané u člověka jsou kromě vlastních poznatků doplněné o dostupné údaje z naší i světové literatury; prameny jsou v tomto případě citovány v textu.

U většiny pokusů a studií není uvedena statistická významnost jednotlivých výsledků, místo toho je klinický význam uveden v podkapitole „Shrnutí významu výsledků“ na konci skupiny pokusů s danou skupinou farmak a způsobu podání. Tento postup jsme zvolili proto, že by rozsah knihy neúměrně narostl, a také proto, že ne vždy statistická významnost vypovídá o významnosti klinické. Z toho důvodu považujeme verbální zhodnocení v diskusi za výhodnější. Má vyšší vypovídací hodnotu.

Většina popsanych netradičních způsobů aplikace je mimo schválenou indikaci použitých farmak a nelze je brát jako doporučení pro rutinní klinickou praxi. Je třeba zdůraznit, že všechny experimentální studie prováděné autory – ať již na zvířeti, či v klinice – byly součástí schválených projektů se souhlasem příslušných etických komisí, Státního ústavu pro kontrolu léčiv a po informovaném souhlasu účastníků. Poděkování patří paní Zuzaně Šimůnkové za experimentální práci a vedení protokolu.

Experimentální výsledky s netradičními způsoby aplikace farmak představují pestrou paletu možností uplatnění vybraných farmak v blízké budoucnosti. Na to navazují literární údaje o netradičních způsobech aplikace farmak u člověka a naše dosud skromné výsledky z klinické práce. Naším cílem je, aby netradiční způsoby aplikace farmak jako neinvazivní

a nebolestivé pronikly do urgentní medicíny, medicíny katastrof i záchranné služby a dalších složek integrovaného záchranného systému. Mohou se však uplatnit i v jiných oborech medicíny, jako je např. paliativní medicína, gerontologie nebo oftalmologie.

1 METODIKA

1.1 STUDIE PROVÁDĚNÉ NA ZVÍŘATECH

1.1.1 Králík

Ke studii jsme použili králíky plemene činčila šedá nebo novozélandské bílé králíky o hmotnosti 2,5–4,5 kg, obojího pohlaví. 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. Experimenty na králících byly povoleny Etickou komisí pro pokusy na zvířatech při MZ ČR a Etickou komisí IKEM.

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

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

Farmaka jsme aplikovali po fixaci zvířete kovovou sondou s kulovitým zakončením, aby nedošlo k poranění oka nebo nosní sliznice. Známky iritace spojivky jsme hodnotili modifikovaným testem dle normy ČSN EN ISO 10993-10 (855220): Biologické hodnocení zdravotnických prostředků – Část 10: Zkoušky dráždivosti a senzibilizace oka a spojivky.

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

Ke statistickému zhodnocení jsme použili test ANOVA (Analysis of Variance).



Obr. 1. Ztráta polohového reflexu u králíka

1.1.2 Makak

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

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

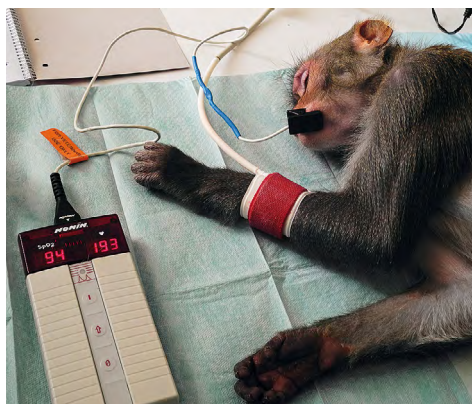
Po odchytení do podběráku a manuální fixaci jsme makakům aplikovali farmaka nazálně, bukálně nebo konjunktiválně. K netradičnímu způsobu aplikace jsme používali kovovou sondu s tupým zakončením. Ihned po aplikaci jsme zapojili stopky, abychom mohli celý průběh pokusu časově protokolovat. Zvíře jsme vypustili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

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

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



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



Obr. 3. Sonda pulzního oxymetru umístěná na tvářové sliznici primáta

nekrvavým oscilometrickým způsobem krevní tlak v 5minutových intervalech. Čidlo pulzního oxymetru bylo umístěno na prstech nebo na horním rtu bukalní sliznice pokusných zvířat (obr. 2 a 3).

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

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

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

1.1.3 Laboratorní potkan

Pro experiment s inhalačním podáním ketaminu a medetomidinu byly použity samice potkanů *Wistar albino* o hmotnosti 200–220 g, pocházející z Konárovic. Zvířata byla držena v klimatizovaných podmínkách, potrava (pelety) a voda jim byly k dispozici ad libitum. Zvířata byla rozdělena do pěti skupin po osmi jedincích. Dvě skupiny zvířat inhalovaly aerosol samotného ketaminu po dobu 2 minut (skupina K2) a po dobu 10 minut (skupina K10). Další dvě skupiny zvířat inhalovaly aerosol směsi ketaminu a medetomidinu po dobu 2 minut (skupina KD2) a po dobu 10 minut (skupina KD10). Poslední skupina zvířat byla kontrolní a inhalovala aerosol fyziologického roztoku po dobu 10 min.

1.2 STUDIE PROVÁDĚNÉ U ČLOVĚKA

Vlastní studie autorů probíhaly, jak již uvedeno v úvodu, v rámci schválených projektů se souhlasem příslušných etických komisí, Státního ústavu pro kontrolu léčiv a po informovaném souhlasu účastníků či jejich zákonných zástupců.

Pro nazální aplikaci byl používán nazální aplikátor LMA MAD Nasal (Mucosal Atomization Device), který je určen k topické aplikaci farmak. Podrobněji viz kap. 2.1.5.3.

Pro bukální aplikaci především u nespolupracujících osob byly použité látky rozpuštěny v malém množství certifikovaného medu. Výhodou je, že jeho vůně a sladká chuť překryjí často nepříjemně hořkou chuť použitých farmak a že díky vazkosti vzniklé směsi látka ulpívá v ústní dutině, odkud se vstřebává, a není spolknuta.

Monitorace základních vitálních funkcí byla standardní (neinvazivní měření krevního tlaku, pulzu, saturace hemoglobinu kyslíkem), dále byl měřen nástup i odeznění účinku pomocí RASS či Ramsayova skóre, případně u spolupracujících osob na základě subjektivních změn, které udávaly na numerické, případně vizuální analogové škále (úzkost, sedace). Všechny osoby byly propuštěny po zotavení na původní úroveň s doprovodem a stejným režimem jako po ambulantní anestezii či sedaci při vědomí.

Pro statistické hodnocení byl použit ANOVA test, Fisherův exaktní test a chí-kvadrát test.

2 ZPŮSOBY APLIKACE

2.1 NAZÁLNÍ APLIKACE

2.1.1 Historické poznámky

Nemedicínské aplikace. Nazální aplikace farmakologicky účinných látek je starého data. Nejstarším způsobem podání je šňupání, při němž se účinné látky vstřebávají nosní sliznicí, a působí celkově na organismus. Šňupání pochází z Ameriky. Indiáni používali tabák nejen ke kouření, ale i ke šňupání (obr. 4). Nejstarší látka používaná ke šňupání byla pravděpodobně *paricá* neboli *niopo*, která se vyráběla ze semen akácie (*Acacia niopo*). Šňupání sloužilo pro povzbuzení nálady při rituálních slavnostech. Jiným šňupacím prostředkem, který připravují domorodci v oblasti Orinoka, je *yopo-cohoba* z rostliny *Piptadena peregrina*. V nízkých dávkách působí excitačně a přivádí válečníky do bojové nálady, ve vyšších dávkách dochází k spánku až bezvědomí.



Obr. 4. Indián ze severozápadní amazonské oblasti šňupá pomocí dutého rostlinného stonku sušenou a práškovanou šťávu stromu *Virola* (Geo, 1990)

Lewin (1920) píše, že ke konci 18. století žili v Paříži traviči, kteří svým obětem nabízeli otrávený šňupavý tabák. K vyhlédnutým obětem se chovali velice přátelsky a opětovným nabízením tabáku a jeho aplikací do nosu u nich brzy vyvolali spánek, v němž byly pak tyto osoby oloupeny. Někdy takto mohli způsobit i smrt. Tito traviči-uspávači se nazývali „endormeurs“. Vlastní účinná látka, která měla hypnotické účinky, se získávala ze semen durmanu obecného (*Datura stramonium*) nebo durmanu metelového (*Datura metel*). Tato látka byla používána po staletí k uspávání za nekalým úmyslem. I nyní jsou stejné látky přidávány do omamných cigaret. V současné době je šňupán zejména kokain a heroin.



Obr. 5. Šňupání tabáku dámami v 19. století (Geo, 1990)

Počátky nazální aplikace v medicíně. První klinickou studii o nazální aplikaci skopolaminu a atropinu provedli Tonndorf et al. v roce 1953. Studie byla vojenského charakteru a zabývala se především výhodami nazálního podávání farmak při otravě organofosfáty a bojovými plyny. Autoři srovnávali účinky ústních kapslí, nosních kapek, sprejů a subkutánních injekcí. Dále studovali, která část nosní dutiny je pro vstřebávání nejvhodnější a zda mu napomáhá přísada hyaluronidázy. Skopolamin podávali v dávce 0,65 mg a atropin v dávce 2 mg nazálně u mladých vojáků ve věku okolo 20 let. Hyaluronidáza neměla znatelný účinek, který by zvýšil rychlost vstřebávání. Na základě této práce začal MUDr. Bořík – primář ORL oddělení nemocnice v Karlových Varech (obr. 6) – testovat nazální aplikaci různých farmak.

Jednalo se především o skopolamin k premedikaci dětí před ORL výkony, pilokarpin, kyselinu nikotinovou, klonidin, histamin a některá diuretika. Farmaka aplikoval v různých želatinových roztocích. Část dizertační práce MUDr. Boříka je věnována nazální aplikaci skopolaminu, který podával nejprve dobrovolníkům v dávkách 10–15 kapek 1% skopolaminu v průběhu 8–10 min titračním způsobem, aby ztráty tekutiny do nosohltanu byly co nejmenší. Po uplynutí 5 min od aplikace došlo k redukci salivace a pozvolnému nástupu sedace, pocitu omámení a spánku. Vrchol účinku byl dosažen asi za 20 min od aplikace. Tepová ani decho-



Obr. 6. MUDr. Otakar Bořík, Dr.Sc. (*1924), zakladatel nazální aplikace farmak u nás

vá frekvence se podstatně nezměnila. Délka účinku byla asi 1,5–2 h. V průběhu 2. poloviny padesátých let 20. století podal MUDr. Bořík skopolamin u více než 320 nemocných ve věku 9–75 let. Zpočátku to bylo před tonzilektomiemi, později také před endoskopickými výkony – bronchoskopiemi nebo ezofagoskopiemi. Někdy kombinoval skopolamin s perorální kombinací petidinu v dávce 50 mg nebo promazinu v dávce 2,5 mg. Obvyklá dávka pro nazální aplikaci se pohybovala v rozmezí 0,4–0,75 mg, vzácně u mladých lidí až do 1 mg. Skopolamin podával zpočátku jako tekutinu, později ve formě želé, nejčastěji agarového. Želé působí jako mycí houba nasáklá vodou, která je položena na savém papíru. Z želé se postupně uvolňuje skopolamin, který se vstřebává nosní sliznicí. Želé se činností řasinkového aparátu posunuje po sliznici, tím se mění místo dotyku a vstřebávání. Autor uvádí, že optimální dávka pro nazální aplikaci je nejvýše 1,5 ml, tj. pro každou stranu nosní dutiny 0,5–0,75 ml. Je možné podat i větší objem, ale titračním způsobem. Jako účinný retardér při vstřebávání slouží také vatový tampón (Bořík, 1964).

2.1.2 Několik anatomicko-fyziologických poznámek o nosní sliznici

V nosní dutině nacházíme tři funkční oblasti: 1. *vestibulum nasi* (přibližně 0,6 cm²) s málo vaskularizovanou sliznicí tvořenou více vrstvami skvamózních a keratinizujících epitelálních buněk s nosními chlupy, 2. čichovou oblast o ploše 15 cm², která je vysoce vaskularizovaná a je určena k čichové percepci, a 3. respirační oblast, jejíž celková plocha je 150 cm² a která slouží jako systém ohřívání a zvlhčování vdechovaného vzduchu. Každou hodinu je nosem vdechnuto více než 500 litrů vzduchu.

Sliznice dutiny nosní je kryta víceřadým řasinkovým cylindrickým epitelem. Její celková plocha dosahuje 150 cm² a objem nosních dutin je 15 ml. Plocha nosní sliznice je značně zvětšena přítomností tří nosních skořep (*conchae*). Čichová sliznice se nachází na horní skořepě a má u člověka plochu pouze 15 cm², což představuje asi 10 % plochy sliznice (u myši

a potkanů je naproti tomu 50 % plochy nosní sliznice pokryto čichovým epitelem). Sliznice je kryta hlenovitým sekretem, který je tvořen pohárkovými buňkami sliznice a žlázami v *tunica propria*. Na apikálním konci pohárkových a podpůrných buněk se nachází 100–300 řasinek (Suter-Zimmermann, 2008). Denně se vyloučí až 20–40 ml sekretu, jehož pH leží mezi 5,7 a 7,2. Kyselé prostředí má význačný bakteriostatický vliv na mnohé mikroorganismy. Sekret je složen z anorganických solí a glykoproteinu mucinu. Nosní sekret je posouván řasinkami proti choanám rychlostí 3–12 mm za minutu, to znamená, že průměrně každých 20 minut je obnoven sekret na celé ploše nosní sliznice. Řasinky kmitají směrem k choanám v rytmu 8–12 kmitů za sekundu. Je zajímavé, že jejich histologická stavba je shodná s bičíky jednobuněčných živočichů. Hlenový nosní sekret se skládá ze dvou vrstev, vnitřní serózní, která naléhá na řasinky (pH 7,9–9), a vnější gelové (pH 6–7,2). Transport hlenu řasinkami je ovlivňován četnými faktory, z nichž na prvním místě je vlhkost vzduchu. Teprve 70% relativní vlhkost umožňuje dostatečný pohyb řasinek. Pohyb ciliárního koberce je dále ovlivňován ionizací vzduchu, inhalací různých látek (např. tabákový kouř má výrazný ciliostatický účinek), náhlými změnami teploty, infekcí nebo alergickými stavy.

Nosní sliznice je bohatě vaskularizovaná. Průtok krve na 1 cm³ tkáně je větší než průtok svaly, mozkem nebo játry (Prommer a Thompson, 2011). Arterioly postrádají vnitřní elastickou membránu, takže endoteliální výstelka je přímo spojena s membránovým systémem hladkých svalových buněk ve stěně cév. Stěny těchto cév jsou opatřeny velkým množstvím drobných ostií, takže subendoteliálně uložená vrstva svalových buněk může být velmi snadno ovlivněna celou řadou exogenně podaných látek. Na konvexitách dolní a střední lastury je vyvinut kavernózní systém, který má analogickou stavbu jako topořivá tělesa genitálu. Tento systém velmi pružně reaguje změnou svého objemu na mechanické, chemické, tepelné i infekční podněty a tím také mění průchodnost nosu. V roce 1895 zjistil Kayser, že oba nosní průchody se cyklicky střídají ve své funkci. Podrobně zkoumal tento nazální cyklus Heetderks (1927), a proto je po něm obvykle nazýván. Podstata nazálního cyklu spočívá v tom, že zatímco je na jedné straně nosní dutiny sliznice zduřená a vylučuje větší množství sekretu, na druhé straně je splasklá. Za klinických bazálních podmínek trvá jednotlivý cyklus 30 minut až 4 hodiny a je ovlivnitelný četnými, především psychickými faktory, pravidelný je jen vzácně (Gilbert a Rosenwasser, 1987). Cyklus probíhá i v noci a je řízen sympatikem a parasympatikem. Sympatikus způsobuje oplasknutí sliznice a zvýšení průchodnosti nosu, zatímco zvýšený tonus parasympatiku zduřuje sliznici a vyvolává větší tvorbu sekretu – a tím přispívá k ohřívání a zvlhčování vzduchu.

Faktory, které ovlivňují biologickou dostupnost nazálně aplikovaných farmak, jsou četné. Jsou to především molekulová hmotnost, rozpustnost látky v tucích, pH roztoku a pKa farmaka, koncentrace a objem farmaka, jeho farmaceutické zpracování (použití urychlovačů vstřebávání), místo působení farmaka, způsob aplikace, distribuce a velikost kapek, krevní průtok nosní sliznicí, aktivita cilií a event. patologické podmínky, které ovlivňují nosní funkci. Obecně je vyšší biologická dostupnost farmaka ve formě spreje než kapek.

V poslední době se ukazuje, že při nazální aplikaci existuje přímé spojení nos–mozek. Část vstřebaného farmaka se dostává žilní krví přímo do intrakraniálních věn komunikací mezi oftalmickými věnami, *plexus pterygoideus* a *sinus cavernosus*. Farmaka se však vstřebávají čichovou sliznicí perineurálním prostorem čichových neuronů přímo do subarachnoidálního prostoru a mozkomíšního moku. Nosní sliznice má kromě bohatého krevního zásobení také bohaté zásobení mízní. I touto cestou se mohou farmaka dostat přímo do mozkomíšního likvoru (Suter-Zimmermann, 2008).