

Preemptivní analgezie ketaminem a morfinem – klinická studie

Málek J.¹, Kurzová A.¹, Kraus I.²

¹Klinika anesteziologie a resuscitace, UK 3. LF a FNKV, Praha

²Klinika gynekologie a porodnictví UK 3. LF a FNKV, Praha

Souhrn

Cíl studie: Zjistit, zda kombinace preemptivního podání ketaminu a morfinu je účinnější, než když je jedna látka podána preemptivně a druhá látka až po chirurgické stimulaci.

Typ studie: Prospektivní zaslepená randomizovaná klinická studie.

Název a sídlo pracoviště: Univerzita Karlova v Praze, 3. lékařská fakulta, Klinika anesteziologie a resuscitace.

Materiál a metody: Celkem 63 pacientek indikovaných k abdominální hysterektomii bylo náhodně rozděleno na 3 shodné soubory: s preemptivním podáním ketaminu (K), preemptivním podáním morfinu (M) a preemptivně podanou kombinací obou látek (MK). V premedikaci byl všem skupinám podán pouze atropin a diazepam. Skupině K byl před úvodem do celkové anestezie (CA) aplikován i. v. ketamin 0,6 mg · kg⁻¹ t. h. + fyziologický roztok (FR) a 10 minut po provedení laparotomie morfin 0,1 mg · kg⁻¹ t. h. Skupině M byl aplikován i. v. morfin 0,1 mg · kg⁻¹ + FR před úvodem a 10 minut po provedení laparotomie ketamin 0,6 mg · kg⁻¹ t. h. a skupině MK byl aplikován před úvodem do celkové anestezie ketamin 0,6 mg · kg⁻¹ t. h. + morfin 0,1 mg · kg⁻¹ i. v. a 10 minut po provedení laparotomie fyziologický roztok. Vlastní průběh celkové anestezie i per- a pooperační monitorování byly stejné a standardní u všech skupin. Sledovanými parametry byla pooperační spotřeba morfinu aplikovaného samoobslužným způsobem (PCA).

Výsledky: Pacientky ve skupině M měly v průměru vyšší hmotnost a pacientky ve skupině MK byly starší (obě $p < 0,05$), ale tento rozdíl nebyl pro výsledky podstatný. Pooperační spotřeba morfinu byla v prvních 24 hodinách ve skupině MK významně nižší než ve skupině M, resp. K ($22,6 \pm 7$ mg vs $30,2 \pm 12,1$; $p < 0,05$, resp. $34,1 \pm 12,1$; $p < 0,001$) i během dalších 24 hodin po operaci. Nižší spotřeba byla i během dalších 24 hodin ve skupině MK vs M, resp. K ($13,3 \pm 5,4$ mg vs $20,1 \pm 9$ mg, resp. $22,0 \pm 10$ mg, obě $p < 0,01$). Ani v jednom sledovaném intervalu nebyl statisticky významný rozdíl ve spotřebě morfinu mezi skupinami K a M. V žádném případě nedošlo k nedostatečné analgezii (hodnoceno verbálně i monitorováním pokusů o aplikaci morfinu v intervalu kratším než nastaveném).

Závěr: Preemptivně podaná kombinace ketaminu a morfinu vede k významně nižší spotřebě morfinu pooperačně, než pokud jsou obě látky podány preemptivně každá zvlášť.

Klíčová slova: preemptivní analgezie – pooperační analgezie – ketamin – morfin

Abstract

Pre-emptive Analgesia with Ketamine and Morphine: a Clinical Study

Objective: To assess if a pre-emptive combination of morphine and ketamine is more effective than if one drug is administered before surgery and the second one after a surgical stimulation.

Design: Prospective single-blinded randomized clinical study.

Setting: Charles University, Prague, 3rd Medical Faculty, Dept. of Anaesthesiology and Intensive Care.

Material and Method: A total of 63 women scheduled for abdominal hysterectomy were randomly divided in three equal groups. Only atropine and diazepam were used for premedication. The group K was administered ketamine 0.6 mg · kg⁻¹ + normal saline (NS) i. v. before induction to general anaesthesia (GA) and morphine 0.1 mg · kg⁻¹ 10 minutes after laparotomy, the group M was administered morphine 0.1 mg · kg⁻¹ + NS before induction to GA and ketamine 0.6 mg · kg⁻¹ 10 minutes after laparotomy and the group MK was administered ketamine 0.6 mg · kg⁻¹ + morphine 0.1 mg · kg⁻¹ i. v. before induction to GA and normal saline 10 minutes after laparotomy. GA and monitoring were performed in a standard way. Post surgery morphine consumption during first and second 24 hours was measured using patient controlled analgesia.

Results: The morphine consumption during the first 24 hours post surgery was in MK significantly lower than in M, resp. K (22.6 ± 7 mg vs. 30.2 ± 12.1 ; $P < 0.05$, resp. 34.1 ± 12.1 ; $P < 0.001$). The morphine consumption was lower also during the second 24 hours post surgery in MK vs. M resp. K (13.3 ± 5.4 mg vs. 20.1 ± 9 mg, resp. 22.0 ± 10 mg, both $P < 0.01$). There were no significant differences in morphine consumption between M and K in any measured interval. There was no case of an insufficient analgesia in any group.

Conclusion: The combination of the pre-emptive ketamine and morphine administration causes better post-operative analgesia (measured by the morphine consumption after surgery), then when one drug is used before surgery and the other one after surgical stimulus.

Key words: pre-emptive analgesia – postoperative analgesia – morphine – ketamine

Anest. intenziv. Med., 16, 2005, č. 3, s. 139–142.

Úvod

Poranění tkání způsobené chirurgickým traumatem vede k senzitivizaci na periferních i centrálních drahách bolesti [1, 2]. Preemptivní analgezie je léčba, která je zahájena ještě před vznikem bolestivé stimulace s cílem potlačit senzitivizaci. Protektivním účinkem na nociceptivní systém by preemptivní analgezie měla být účinnější než podobná analgetická léčba zahájená po začátku operace. Teoretickým výsledkem by měla být pooperačně snížená bolest a prevence vzniku chronické bolesti. Ačkoliv většina experimentů na zvířatech potvrdila tento účinek, výsledky v klinické praxi nejsou jednoznačné (viz dále). Teoreticky by bylo třeba blokovat nociceptivní impulsy po celou dobu jejich vzniku, tj. od incize až po zhojení rány. V praxi však existuje celá řada omezení, která jsou daná vedlejšími účinky léčby a použitých farmak. Látek používaných k preemptivní analgezii je celá řada: opioidy, oxid dusný, lokální anestetika, ketamin, nesteroidní antiflogistika (NSAID), gabapentin. Laboratorní studie prokázaly [3], že na centrální složce významně participují dráhy spjaté s aktivací N-metyl D-aspartátových (NMDA) receptorů. Jejich bloádou lze zlepšit analgezii a zabránit vzniku tolerance na účinek opioidů, pokud se látka podá ještě před vznikem chirurgického poranění. Jedním z nejčastěji používaných blokátorů NMDA receptorů je ketamin, celkové anestetikum s disociativním účinkem [4, 5]. Ketamin je pozoruhodná látka, která působí na více receptorech. Podle použité dávky se ketamin chová jako anestetikum nebo analgetikum [5]. Přesto v poslední době prožívá renesanci ještě v další roli – jako non-kompetitivní antagonist na NMDA receptoru [5]. Tento receptor hraje velmi důležitou roli ve vzniku a udržování centrální senzitivizace – stavu, kdy je podporován vznik hyperalgezie, senzodynie a patologické bolesti. Vznikla řada prací s cílem potvrdit hypotézu, že podání ketaminu před vznikem periferní stimulace povede k lepší pooperační analgezii a snížení spotřeby opioidů ve srovnání s podáním až po chirurgické incizi. Studie, týkající se preemptivního podání ketaminu, však daly nejednoznačné výsledky [6–13]. Příčin může být celá řada – od výběru typu operace, dávky ketaminu, použití adjuvantních analgetik až po design studie. Preemptivní analgetický efekt byl prokázán také u řady dalších látek, které se během anestezie běžně používají, zejména opioidů a oxidu dusného [14, 15]. Vliv opioidů na pooperační analgezii je ambivalentní. Morfin na jedné straně potlačuje vznik centrální sen-

zitizace (byť ji zcela nezabrání), na druhé straně opioidy vedou ke vzniku akutní tolerance a pooperační hyperalgezie [3, 16]. Tolerance působí stále nižší účinnost opioidů používaných v pooperační analgezii, hyperalgezie vyvolává přemrštěnou odpověď na nociceptivní stimul. Podle Laulina [16] i podání jedné dávky opioidu může vést ke zvýšené citlivosti k bazální bolesti. NMDA receptor má důležitou úlohu i ve vzniku tolerance na analgetické účinky opioidů, proto byl ketamin opakovaně použit i k potlačení vzniku tolerance a zlepšení analgezie po podání opioidů [13]. Vzhledem k tomu, že podle předchozích studií [6–13] nebylo přesvědčivě prokázáno, že by samotný ketamin měl preemptivně analgetický efekt, rozhodli jsme se vyzkoušet multimodální preemptivní analgezii ketaminem a morfinem. Z výše uvedeného přehledu vycházel náš předpoklad, že současné použití ketaminu a morfinu by mělo vést k lepšímu výsledku, než pokud jsou použity každý zvlášť. To podporují i některé dosud publikované práce. Současné použití více látek s cílem potencovat žádoucí a potlačovat nežádoucí účinky je preferovaný způsob v rámci multimodální analgezie [17].

Cílem naší studie bylo prokázat, že kombinace dvou preemptivně podaných látek – ketaminu a morfinu je účinnější, než pokud jsou podány každá zvlášť.

Metodika

Po schválení etickou komisí byla provedena randomizovaná jednoduše zaslepená prospektivní klinická studie. Do souboru bylo zařazeno po podepsání poučeného souhlasu se studií 63 pacientek ASA 1–3 indikovaných k abdominální hysterektomii. Vylučovacími kritérii byly kromě známé alergie na použité látky i neschopnost používat přístroj na pacientem řízenou analgezii. Metodou náhodného výběru (obálková technika) byly rozděleny na skupinu s preemptivním morfinem (M), s ketaminem (K) a s morfinem a ketaminem (MK). Ani pacientky, ani ošetřující personál na pooperační jednotce intenzivní péče nebyli informováni, do jaké skupiny byla pacientka zařazena. V premedikaci byl pacientem aplikován pouze atropin v dávce 0,5 mg a diazepam 10 mg i. m. Skupině K byl před úvodem do celkové anestezie (CA) aplikován i. v. ketamin 0,6 mg . kg⁻¹ t. h. + fyziologický roztok (FR) 10 ml a 10 minut po provedení laparotomie morfin 0,1 mg . kg⁻¹ t. h. Skupině M byl aplikován i. v. morfin 0,1 mg . kg⁻¹ + FR 10 ml před úvodem a 10 minut po provedení laparotomie ketamin 0,6 mg . kg⁻¹ t. h.

a skupině MK byl aplikován před úvodem do celkové anestezie ketamin 0,6 mg . kg⁻¹ t. h. + morfin 0,1 mg . kg⁻¹ i. v. a 10 minut po provedení laparotomie fyziologický roztok 10 ml. Vlastní průběh celkové anestezie byl stejný a standardní u všech skupin. Na úvod byl podán thiopental a atrakurium ve zvyklých dávkách a po tracheální intubaci byla pacientka řízeně ventilována směsí kyslíku a oxidu dusného v poměru 1 : 2 a izofluranem (MAC 0,6 kalkulováno přístrojem Dräger Primus). V případě známek nedostatečné analgezie byl podáván frakcionovaně fentanyl po 0,1 mg i. v. Per- a pooperační monitorování byla standardní (neinvasivní krevní tlak, pulsní oximetrie a EKG).

Pooperační analgezie byla prováděna přístrojem pro pacientem řízenou analgezií (PCA) B.Brown Perfusor[®]fm aplikací 2 mg morfinu i. v. v intervalu ne kratším než 10 minut. Přístroj je vybaven pamětí, která umožňuje sledovat jak celkový počet aplikovaných dávek za daný časový úsek, tak i přesný čas jejich podání. Režim PCA byl prováděn 48 hodin po operaci během pobytu pacientek na oborové jednotce intenzivní péče. Pacientky byly poučeny, že kdykoliv je bolest bude obtěžovat, mohou si aplikovat dávku analgetika. Intenzita pooperační bolesti byla (v hodinových intervalech, pokud pacientka nespala) měřena na numerické škále 0–100 (zcela bez bolesti, nejhorší možná bolest) a zaznamenána samotnou pacientkou nebo ošetřující sestrou do protokolu studie.

Statisticky byly zhodnoceny intenzita bolesti a počet aplikací morfinu v pooperačním období za 24 a 48 hodin. Výsledky byly zpracovány chí-kvadrát testem s Yatesovou korekcí a dvouvýběrovým t-testem. Hodnoty $p < 0,05$ byly považovány za statisticky významné. Pokud není uvedeno jinak, výsledky jsou prezentovány jako průměr SD.

Výsledky

Do studie bylo zařazeno 63 pacientek (tab. 1). Pacientky ve skupině M měly v průměru vyšší BMI a pacientky ve skupině MK byly starší (obě $p < 0,05$), ale tento rozdíl nebyl pro další výsledky podstatný. V trvání operace nebyly významné rozdíly. Pooperačně se častěji vyskytla tachykardie (puls vyšší než 100/min, nebo vyšší o 30 % než hodnota před úvodem): ve skupině K (7krát), M (jednou) nebo MK (0 případů; obě $p < 0,01$) na začátku operace; hodnoty krevního tlaku se mezi sebou nelišily. Ve spotřebě fentanylu nebyl mezi skupinami rozdíl.

Pooperační spotřeba morfinu se významně lišila ve skupině MK oproti oběma skupinám K a M, mezi nimiž nebyl rozdíl (tab. 2). V žádném případě nedošlo k selhání terapie nebo nedostatečné analgezií (hod-

Tabulka 1. Demografické charakteristiky souboru

Skupina	K (n=21)	M (n=21)	MK (n=21)
Věk (SD)	46,2 (5,1)	47,9 (5,5)	50,5 (6,1) ^{*1)}
Hmotnost v kg (SD)	65,3 (8,7)	72,6 (10,1)	70,1 (7,2)
BMI (SD)	24,1 (2,8)	26,4 (3,8) ^{*2)}	25,5 (2,9)
Trvání operace v minutách (SD)	110,5 (30,4)	117,1 (40,8)	97,9 (28,4)

Poznámka: SD – směrodatná odchylka, ^{*1)}K vs MK $p < 0,05$, ^{*2)}K vs. M $p < 0,05$

Tabulka 2. Pooperační spotřeba morfinu

Průměrná spotřeba morfinu v mg (SD)	Skupina K	Skupina M	Skupina MK
Prvních 24 hodin	34,1 (12,1) ^{***1)}	30,2 (12,1) ^{*2)}	22,6 (7,0)
Druhých 24 hodin	22,0 (10,0) ^{**3)}	20,1 (9,0) ^{**4)}	13,3 (5,4)
VAS (0–100)	30,4 (6,6)	29,5 (5,9)	37,9 (12,8) ^{*5)}

Poznámky: SD – směrodatná odchylka, ^{***1)} K vs MK, $p = 0,0001$, ^{*2)} M vs MK $p = 0,0181$, ^{**3)}K vs MK, $p = 0,0032$, ^{**4)}M vs MK, $p = 0,0099$, ^{*5)}MK vs. M i K, $p = 0,016$

noceno verbálně i monitorováním pokusů o aplikaci morfinu v intervalu kratším než nastaveném). Hodnoty VAS (0–100) byly mírně vyšší ve skupině KM (viz tab. 2), ale v praxi nebyl tento rozdíl klinicky významný. Nebyl zaznamenán žádný významný vedlejší účinek terapie, který by vedl k přerušení studie nebo nutnosti farmakologické intervence.

Diskuse

Naše studie potvrdila původní hypotézu, že kombinace preemptivně podaného ketaminu a morfinu je účinnější, než pokud jsou podány každý zvlášť. Rozdíl vynikne, přepočítáme-li výsledky na procenta. První pooperační den byla spotřeba ve dvou kontrolních skupinách o třetinu až polovinu vyšší, druhý den o polovinu a dvě třetiny vyšší než ve skupině MK. Tento výsledek podporuje předpoklad, že blokáda NMDA receptoru spolu s preemptivním podáním opioidu hraje významnou roli ve zlepšení pooperační analgezie. Dosud nejsou známy všechny mechanismy vedoucí k centrální senzitivizaci, proto jsme se snažili – s výjimkou použití sledovaných látek – omezit na minimum rozdíly ve všech ostatních faktorech. Ve sledovaných skupinách byl rozdíl v některých demografických parametrech, které ale podle další analýzy neměly na výsledek vliv. Byl zvolen jednotný typ operace, který má zhruba standardní rozsah chirurgické stimulace. Celková anestezie byla vedena podle daného protokolu jediným anesteziologem. Design celé studie byl zvolen tak, aby byl zaměřen skutečně na průkaz preemptivního efektu, tj. tatáž látka v témže dávkování je podána buď před vznikem chirurgického stresu, nebo za nějakou dobu po něm [18]. V pooperační analgezií se pak sleduje buď intenzita bolesti při konstantním dávkování analgetik, nebo spotřeba analgetik pro

dosažení zhruba stejné intenzity bolesti. Pro naše účely jsme zvolili druhou možnost za použití přístroje pro pacientem řízenou analgezii (PCA), kdy si pacientky samy aplikovaly bolus analgetika při dosažení určitého stupně bolesti. Podle záznamu šlo o hodnotu mezi 30–40 ze 101stupňové škály (0–100). Neumíme vysvětlit, proč ve skupině KM došlo k mírně vyšší hodnotě, ale rozdíl v průměru méně než 10 na 100stupňové škále není klinicky podstatný. Vzhledem k tomu, že nebyly pozorovány žádné změny bdělosti, chování nebo jiných vedlejších účinků terapie, jde pravděpodobně o stochastický jev, podobně jako u demografických charakteristik souborů.

Vzhledem k tomu, že efekt ketaminu je odložený, prodloužili jsme sledované období na 48 hodin. Některé předchozí práce byly kritizovány za nedostatečnou dávku ketaminu. Předpokládá se, že minimální plasmatická koncentrace potřebná pro účinnou blokádu NMDA receptorů bez vedlejších účinků je 60 ng . ml⁻¹, což odpovídá asi bolusu 0,5 mg . kg⁻¹ [5, 19, 20]. V naší studii jsme použili dávku 0,6 mg . kg⁻¹ i. v.

Naše práce by mohla být kritizována pouze za jednorázové podání ketaminu, protože algická stimulace z operační rány trvá i na pooperačním pokoji. Přesto jsme s ohledem na compliance pacienta i zdravotnického personálu zvolili jednorázové podání. Vycházeli jsme z publikovaných údajů o tom, že efekt preemptivně podaného ketaminu je dlouhodobý a odložený a trvá i dlouho po skončení aplikace [13]. Druhým faktem, ze kterého jsme vycházeli, je to, že prostá abdominální hysterektomie s adnexektomií běžně vyžaduje významnou pooperační analgezii pouze první 2 dny. Tomu odpovídá i běžné podávání analgetik na pracovišti, kde se studie uskutečnila.

Závěrem lze shrnout, že preemptivně podaná kombinace ketaminu a morfinu vede k významně nižší spotřebě morfinu pooperačně, než pokud jsou obě látky podány preemptivně každá zvlášť.

Studie vznikla za podpory grantu IGA NL7682-3.

Příloha 1.

Poučení souhlas

Souhlasím s tím, že budu zařazen(a) do klinické studie s cílem zjištění optimálního způsobu pooperační léčby bolesti u chirurgických operací.

Během studie budou používány běžné léky (morfin a ketamin), pouze navíc budu požádán(a), abych odpověděl(a) na některé otázky, týkající se intenzity bolesti, doby, po kterou nebudu pociťovat bolest, výskytu nevolnosti, zvracení, ospalosti apod.

Náhodným výběrem, který nebudu moci ovlivnit, mi buď bude, nebo nebude před úvodem do celkové anestezie podána látka zesilující účinek látek tlumících bolest (ketamin 0,6 mg/kg). Po operaci si léky tlumící bolest budu aplikovat podle potřeby sám (sama). Kdyby se vyskytly nepříjemné vedlejší účinky léčby, nebo by se postup ukázal u mne nedostatečně účinný, bude studie u mne přerušena a dál budu být léčen(a) standardním způsobem.

Byl(a) jsem také poučen(a) o tom, že pokud bych se svojí účastí ve studii nesouhlasil(a), nemělo by to pro mne žádný vliv na moji další léčbu.

.....
Datum

.....
Podpis

Literatura

1. Woolf, C. J. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature*, 1983, 306, p. 686–688.
2. Coderre, T. J., Katz, J., Vaccarino, A. L., Melzack, R. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain*, 1993, 52, p. 259–285.
3. Celerier, E., Rivat, C., Jun, Y. et al. Long-lasting hyperalgesia induced by fentanyl in rats: preventive effect of ketamine. *Anesthesiology*, 2000, 92, p. 465–472.
4. Menigaux, C., Fletcher, D., Dupont, X., Guignard, B., Guirmand, F., Chauvin, M. The benefits of intraoperative small-dose ketamine on postoperative pain after anterior cruciate ligament repair. *Anesth. Analg.*, 2000, 90, p. 129–135.
5. Schmid, R. L., Sandler, A. N., Katz, J. Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. *Pain*, 1999, 82, p. 111–125.
6. Jaksch, W., Lang, S., Reichhalter, R., Raab, G., Dann, K., Fitzal, S. Perioperative small-dose S(+)-ketamine has no incremental beneficial effects on postoperative pain when standard-practice opioid infusions are used. *Anesth. Analg.*, 2002, 94, p. 981–986.
7. Daley, M. D., Norman, P. H. Improved, but not preemptive, analgesia. *Anesthesiology*, 2001, 95, p. 565.
8. Fu, E. S., Miguel, R., Scharf, J. E. Preemptive ketamine decreases postoperative narcotic requirements in patients undergoing abdominal surgery. *Anesth. Analg.*, 1997, 84, p. 1086–1090.
9. Dahl, V., Ermo, P. E., Steen, T., Raeder, J. C., White, P. F.

- Does ketamine have preemptive effects in women undergoing abdominal hysterectomy procedures? *Anesth. Analg.*, 2000, 90, p. 1419–1422.
10. **Miguel, R., Fu, E.** Preemptive analgesia with ketamine. *Anesth. Analg.*, 2000, 90, p. 765.
 11. **Katz, J., Schmid, R., Snijders, D. G., Coderre, T. J., McCartney, C. J., Wowk, A.** Pre-emptive analgesia using intravenous fentanyl plus low-dose ketamine for radical prostatectomy under general anesthesia does not produce short-term or long-term reductions in pain or analgesic use. *Pain*, 2004, 110, p. 707–718.
 12. **Sveticic, G., Gentilini, A., Eichenberger, U., Luginbuhl, M., Curatolo, M.** Combinations of morphine with ketamine for patient-controlled analgesia: a new optimization method. *Anesthesiology*, 2003, 98, p. 1195–1205.
 13. **Elia, N., Tramer, M. R.** Ketamine and postoperative pain – a quantitative systematic review of randomised trials. *Pain*, 2005, 113, p. 61–70.
 14. **Goto, T., Marota, J. J., Crosby, G.** Nitrous oxide induces preemptive analgesia in the rat that is antagonized by halothane. *Anesthesiology*, 1994, 80, p. 409–416.
 15. **Katz, J., Kavanagh, B. P., Sandler, A. N. et al.** Preemptive analgesia. Clinical evidence of neuroplasticity contributing to postoperative pain. *Anesthesiology*, 1992, 77, p. 439–446.
 16. **Laulin, J. P., Maurette, P., Corcuff, J. B., Rivat, C., Chauvin, M., Simonnet, G.** The role of ketamine in preventing fentanyl-induced hyperalgesia and subsequent acute morphine tolerance. *Anesth. Analg.*, 2002, 94, p. 1263–1269.
 17. **Bonnet, F., Marret, E.** Influence of anaesthetic and analgesic techniques on outcome after surgery. *BJA Advance Access* published online on December 3, 2004, *Brit. J. Anaesth.*, www.adresa doi:10.1093/bja/aei038.
 18. **Sarantopoulos, C. D., Fassoulaki, A.** When is preemptive analgesia truly preemptive? *Anesthesiology*, 2001, 95, p. 565–567.
 19. **Leung, A., Wallace, M. S., Ridgeway, B., Yaksh, T.** Concentration-effect relationship of intravenous alfentanil and ketamine on peripheral neurosensory thresholds, allodynia and hyperalgesia of neuropathic pain. *Pain*, 2001, 91, p. 177–187.
 20. **Stubhaug, A., Breivik, H., Eide, P.K., Kreunen, M., Foss, A.** Mapping of punctuate hyperalgesia around a surgical incision demonstrates that ketamine is a powerful suppressor of central sensitization to pain following surgery. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 1997, 41, p. 1124–1132.

Došlo 11. 1. 2005.

Přijato 17. 2. 2005.

Adresa pro korespondenci:
Doc. MUDr. Jiří Málek, CSc.
KAR UK Praha, 3. LF
Šrobárova 50
100 34 Praha 10



MUŽSKÝ HYPOGONADISMUS

Nedostatečná funkce mužských pohlavních žláz

Irena Poršová-Dutoit

Monografie s tímto zaměřením nebyla dosud v České republice vydána. Kniha podává stručně, jasně a přehledně praktický postup při diagnostice a léčbě mužského hypogonadismu u mužů všech věkových skupin, od narození po stáří. Je doplněna přílohami, které usnadňují pochopení textu široké lékařské obci (Seznam užívaných léků v andrologii, Referenční hodnoty v andrologii, Slovník užitých výrazů). Pozoruhodné pokroky ve farmakoterapii nedostatečné funkce pohlavních žláz v průběhu posledních patnácti let vyzvedly tuto interdisciplinární, endokrinologickou, internistickou a urologickou problematiku na čelné místo lékařského zájmu. Autorka působí již patnáctým rokem (od roku 1989) na předních univerzitních pracovištích (v USA a ve Francii) zabývajících se touto problematikou a má s novými léčebnými metodami v andrologii bohaté zkušenosti.

Vydal Maxdorf v roce 2004, edice Jessenius, ISBN 80-7345-035-6, formát 110 x 190 mm, brož., 192 str., cena 245 Kč.

Objednávku můžete poslat na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz