616-001.35-092.9-085.7[:547.869.2]

FARMAKOLOGICKÉ OVLIVNĚNÍ EXPERIMENTÁLNÍHO ŠOKU

Sdělení I.

O. HÁVA, M. MRÁZ, L. TRINER, VLVDÚ – Hradec Králové
a Farmakologický ústav fak. všeob. lék. K. U. v Praze

Věnováno k padesátinám prof. MUDr. J. Pavrovského

Preventivní podání chlorpromazinu zlepšuje průběh experimentálního šoku, jak o tom svědčí četné literární údaje (1—3) i naše zkušenosti. V předchozích pracích jsme však ukázali, že nezlepšuje průběh popáleninového šoku, je-li podán těsně před jeho vyvoláním s. c. (4) nebo i. v. (5).

Při sledování otázky, zda má stejný účinek i při jiných druzích experimentálního šoku, jsme si všimli zajímavé závislosti jeho účinku na stav výživy zvířat. To nás vedlo k podrobnějšímu studiu vztahů mezi ovlivněním mortality a glycidového metabolismu krys traumatisovaných v Noble-Collipově bubnu nebo v opařeninovém šoku.

Metody a materiál:

K pokusům jsme použili 700 krys váhy 120—150 g obojího pohlaví. Traumatisaci jsme vyvolávali způsobem popsaným Noblem a Collipem (6) s malými odchylkami v konstrukci použitého přístroje. Na rozdíl od Poupy považujeme za výhodnější traumatisaci bez dopadu zvířat na hranu, neboť je tím vnášen do pokusu zdroj nekontrolovatelných rozdílů. Doba traumatisace se tím ovšem prodlužuje. V mortalitních pokusech jsme hodnotili X^2 s použitím Yatesovy korekce rozdíl mezi počtem zvířat přežívajících 24 hod. ve skupině léčené a kontrolní.

Popáleninový šok jsme vyvolávali ponořením krys do vody 100° C na 10 vteřin u normálních krys a na 5 vteřin u adrenalektomovaných. Účinek chlorpromazinu byl hodnocen podle počtu přežívajících léčených zvířat v době uhynutí 60 % kontrolních.

Pokus	Skupina	dávka na kg	počet krys ve skup.	počet krys exit.	% exit.	p
1	N chl. 1 hod. před i. m.	20 mg	16	3	19	
	fysiol. roz.		16	12	75	0,01
2	N chl. 1 hod. před i. m.	5 mg	48	14	29	
	fysiol. roz.		48	20	41	NS
3	N chl. těsně před i. v.	5 mg	16	10	62	
	fysiol. roz.		16	10	62	NS
4	H chl. 1 hod. před i. m.	5 mg	48	2	4	
	fysiol. roz.		48	27	56	0,001
5	H chl. těsně před i. v.	5 mg	16	2	12	
	fysiol. roz.		16	12	75	0,001

Tab. 1. Mortalita zvířat traumatisovaných v Noble-Collipově bubnu. N = nakrmené, H = hladové krysy, NS = rozdíl není signifikantní.

Adrenalektomii jsme prováděli dorsální cestou, popsanou Schreiberem (8).

Při sledování glycidového metabolismu jsme určovali glykémii, jaterní a svalový glykogen podle Luštince (7). Kyselinu mléčnou jsme určovali podle Bakera a Summersona (9).

Chlorpromazin (Largactil Specia) jsme podávali vždy v objemu 5 ml/kg. Kontroly dostávaly stejný objem fysiologického roztoku.

Výsledky:

a) Mortalita zvířat traumatisovaných v Noble-Collipově bubnu

Preventivní podání chlorpromazinu (20 mg/kg) i. m. jednu hodinu před traumatisací zlepšuje signifikantně procento přežívajících zvířat. U nakrmených zvířat je menší dávka chlorpromazinu (5 mg/kg i. m.) téměř neúčinná při preventivním podání a zcela bez účinku při i. v. podání těsně před začátkem traumatisace (tab. 1).

U zvířat, která hladověla 24 hod. před pokusem, působí naproti tomu již malé dávky chlorpromazinu (1—5 mg/kg) silné snížení mortality, a to nejen při podání jednu hodinu před, ale i těsně před traumatisací (tab. 1).

b) Ovlivnění glycidového metabolismu traumatisovaných zvířat

Při traumatisaci nastávají velmi nápadné změny v metabolismu glycidů. U nakrmených zvířat stoupá po traumatisaci glykémie a kyselina mléčná v krvi, klesá obsah glykogenu v játrech i ve svalu. Podání chlorpromazinu tyto změny neodstraní, ale naopak hyperglykémie je ještě nápadně zesílena (tab. 2).

Pokus	Skupina	Zvířata traumatisovaná	Zvířata kontrol.	p
1	N chl. těsně před	244 ± 12,0	117 ± 5,9	0,001
	fysiol. roztok	157 ± 6,3	111 ± 3,1	0,001
	p	0,001	NS	
2	H chl. těsně před	102 ± 7,3	93 ± 4,3	NS
	fysiol. roztok	52 ± 3,0	89 ± 4,0	0,001
	p	0,01	NS	

Tab. 2. Glykémie krys traumatisovaných v N-C bubnu po 5 mg/kg chlorpromazinu i. v. Průměry skupin po 10 zvířatech ± směrodatná odchylka průměru. Označení stejné jako v předchozích grafech.

U hladových krys vzniká naproti tomu během traumatisace hypoglykémie. Hladina krevního cukru klesá u exitujících zvířat až na 25—30 mg %. Této hypoglykémii se dá zabránit podáním chlorpromazinu v dávkách 1—5 mg/kg při podání jednu hodinu před

nebo i těsně před traumatisací. Pokles jaterního glykogenu, svalového glykogenu a vzestup kyseliny mléčné je však prakticky neovlivněn.

c) Mortalita a biochemické změny při popáleninovém šoku

Zatímco u normálních zvířat nepůsobí chlorpromazin zlepšení průběhu popáleninového šoku, je-li podán současně s jeho vyvoláním, působí velmi příznivě u zvířat adrenalektomovaných (tab. 3).

Pokus	Skupina	dávka na kg	počet krys ve skup.	exit.	% exit.	p
1	Norm. chl. těsně před	5 mg	20	12	60	
	fysiol. rozt.		20	12	60	NS
2	ADE chl. těsně před	5 mg	20	12	60	
	fysiol. rozt.		20	1	5	0,001

Tab. 3. Mortalita opařených krys. Norm = normální, ADE = adrenalektomovaná zvířata

Podobný rozdíl pozorujeme i v ovlivnění biochemických změn. U normálních zvířat vzniká po opaření hyperglykémie, která je chlorpromazinem dále zesilována. U adrenalektomovaných zvířat naproti tomu pozorujeme hypoglykémii, které lze chlorpromazinem zabránit (tab. č. 4).

Pokus	Skupina	Kontrolní	Opařená	
			20 minut	1 hod.
1	Norm. chl. těsně před	94 ± 2	107 + 4	137 + 6,2
	fysiol. roztok	93 ± 2	104 ± 3	114 ± 4
	p	NS	NS	0,01
2	ADE chl. těsně před	74 ± 1	83 ± 5	92 ± 6
	fysiol. roztok	72 ± 2	61 ± 3	58 ± 3
	p	NS	0,01	0,001

Tab. č. 4. Glykémie opařených krys normálních a adrenalektomovaných. Průměr skupin po deseti zvířatech ± směrodatná odchylka průměru.

Diskuse

Dosud panuje značná nejednotnost názorů v otázce příznivého působení chlorpromazinu v prevenci a v terapii šokových stavů. V našich pokusech se ukazuje, že jeho účinek se značně liší při různých experimentálních podmínkách. Nejzávažnější byl rozdíl mezi zvířaty hladovými a nakrmenými.

Z dřívějších pokusů víme, že chlorpromazin působí značné změny metabolismu (10), jež se dají stručně charakterisovat jako zvýšení obsahu lehce využitelných zdrojů energie (cukr v krvi, glykogen v játrech) a jež jsou zejména význačné u hladových zvířat.

Při sledování metabolické reakce a jejího ovlivnění chlorpromazinem byla nalézána zcela pravidelně hypoglykemická reakce na trauma za těch podmínek pokusu, kdy měl chlorpromazin příznivý účinek na mortalitu i v malých dávkách a při aplikaci současně s vyvoláním šokového stavu. Hypoglykemickou reakci bylo možno v těchto pokusech chlorpromazinem zrušit. Naproti tomu v takových experimentálních modelech šoku, kde nevznikala hypoglykémie, ale naopak hyperglykémie, chlorpromazin při stejném způsobu podání glykémii dále zvyšoval a v ovlivnění mortality byl neúčinný.

Domníváme se proto, že za určitých okolností může chlorpromazin (nebo i jiná farmaka) zlepšovat průběh experimentálního šoku svým působením na metabolismus. Pozdější pokusy přinesly ještě další doklady pro tento náš názor.

Důležitou otázkou pro využití našich nálezů v klinice je stanovení, do jaké míry se podobá průběh šoku u člověka naším experimentálním modelům a určení kritérií, podle nichž by bylo možno soudit na výhodnost nebo nevýhodnost použití chlorpromazinu v každém jednotlivém případě.

Souhrn

Byl sledován vztah mezi ovlivněním mortality a biochemické reakce na trauma chlorpromazinem u krys. Chlorpromazin zlepšoval průběh šoku zejména za těch pokusných podmínek, kdy zvířata reagují na trauma hypoglykémií. Vzniku hypoglykemické reakce v tomto případě chlorpromazin zabraňuje. Domníváme se, že metabolické účinky se mohou příznivě uplatnit v terapii i prevenci šokových stavů některými farmaky.

Резюме

Автор на травмированных крысах наблюдал за соотношением смертности и биохимических реакций после введения хлорпромазина. Хлорпромазин улучшал течение шока, в особенности в тех случаях, когда животные в эксперименте реагировали на травму гипогликемией. В данном случае хлорпромазин препятствует возникновению гипогликемической реакции. Автор считает, что при лечении и профилактике шоковых состояний некоторыми лекарственными средствами, благоприятное влияние могут оказать и те изменения в метаболизме, которые обусловлены их воздействием.

Summary

The effect of chlorpromazine on the death rate of traumatized rats was studied. Chlorpromazine improved states of shock, especially under such experimental conditions, where after the trauma hypoglycemia occurs. Chlorpromazine prevents in such circumstances the development of the hypoglycemic reaction. It is assumed, that similar metabolic effects of certain drugs may be used with advantage in the treatment and prevention of shock.

Písemnictví u autora