

616—001.28—005.1—039.5—085.391[:547.458.6)—092.9

VLIV DEXTRANU NA POSTIRADIAČNÍ HEMORRHAGICKÝ SYNDROM U PSŮ*)

Podplukovník CSc. MUDr. Jaroslav MAZÁK

Z katedry válečného vnitřního lékařství VLVDÚ JEvP, náčelník plk. doc. MUDr. Vilo Jurkovič
(Technická spolupráce Zdr. Horáková)**Úvod**

Po zavedení dextranu jako náhradního roztoku do klinické praxe v r. 1944 Grönwallem a Ingelmanem vznikla do dnešní doby rozsáhlá literatura o jeho přípravě, indikacích, metabolismu, alergických a jiných vedlejších účincích (2, 4, 6, 7, 8, 9, 12, 15, 17, 20, 21).

Mnohem menší pozornost byla věnována zvláštní otázce — vlivu dextranu na hemokoagulaci a hemostasu.

Řada švédských autorů použila dextranu během prvních poválečných let v mnoha tisících infusí bez jakékoli krvácivé komplikace (cit. 9, 11). Teprve mnohem později byly publikovány zkušenosti o nepříznivém účinku dextranu na hemostasu (1, 5, 6, 10, 11, 16, 18, 22). Snad to bylo v souvislosti s novou výrobou dextranu odlišné molekulární váhy a stavby (cit. 11). Prodloužení doby kapilárního krvácení po dextranu bylo v té době prokázáno u lidí i u psů (1). Adelson prokázal prodlouženou dobu krvácení u 45,7 % ze 165 zdravých osob po infusi 1 litru dextranu. Interakce dextranu a hemostasy nebyla bezprostřední, maximum prodloužení krvácení se dostavovalo po 3—9 hodinách.

Názory na povahu hemokoagulační a hemostatické poruchy po dextranu byly různé. Bylo zjištěno prodloužení doby srážení krve, prodloužení Quickova času a byl pozorován pokles hladiny fibrinogenu větší, než odpovídalo pouhému zředění. Adelson a kol. zjistili u psů, že při postiradiační trombocytopenii stačí podstatně menší dávka dextranu k prodloužení doby kapilárního krvácení. Carbone a kol. (5) vyšetřili konsumpční test po dextranu u 2 nemocných a nezjistili změny. De Nicola a kol. (16) vyšetřovali účinek čtyř druhů dextranu na krevní srážlivost u králíků a u 2 osob pomocí trombelastografu. Získali trombocytopenický typ křivky jak

v pokusech in vivo, tak in vitro. Ebert (6) pozoroval prodloužení doby krvácení obvykle po velkých dávkách dextranu. Podle jeho názoru není mechanismus tohoto účinku dextranu znám. Žádné určité změny hemokoagulace neprokázal. Klinicky významné hemorrhagie nebyly časté. Čím větší byla molekulární váha preparátu, tím spíše vedla k prodloužení doby krvácení.

Největší pozornost vlivu dextranu na hemokoagulaci a hemostasu věnoval Jacobaeus (11). Položil si otázku, který z koagulačních faktorů a která z koagulačních fází jsou dextranem porušeny a do jaké míry závisí tato porucha na molekulární váze preparátu. Na rozdíl ode všech předchozích autorů použil široké řady hemokoagulačních testů.

Jacobaeus prokázal mimo jiné především inhibiční účinek dextranu na konsumpci protrombinu, generaci krevního tromboplastinu a na aktivitu trombocytů. Naproti tomu měl dextran účinek fibrinoplastický a částečně i antiheparinový. Fibrinoplastický účinek dextranu nemohl však kompenzovat porušenou konsumpci protrombinu. Porušená konsumpce nebyla patrně jedinou příčinou zvýšené krvácivosti. Zejména při zvýšeném kapilárním krvácení z rány se zřejmě uplatňovala především porucha primárního hemostatického mechanismu. Snížená konsumpce protrombinu se projevovala nejvíce za 24 hod. po infusi, v době, kdy podle mínění autora malé molekuly dextranu již opustily krevní řečiště a velké se mohly plně uplatnit svým inhibičním účinkem.

Ideálním preparátem se proto zdál dextran o střední molekulární váze 60—80 tis., jehož vazebná kapacita pro vodu je velmi dobrá a inhibiční vliv na hemokoagulaci malý.

V této práci jsme zjišťovali účinek dextranu na postiradiační hemorrhagický syndrom u psů, ozářených rtg. paprsky celotělovou dávkou 450 nebo 600 r. Pokud je známo, nebyla u nás a v tomto rozsahu ani v cizině podobná práce dělána.

*) Předneseno zkráceně na 7. konferenci lékařské fakulty v Hradci Králové 21. 4. 1960.

Vzhledem k dříve získaným vlastním výsledkům výzkumu postiradiačního hemorrhagického syndromu (13, 14) a s ohledem na literární poznatky o dextranu jsme předpokládali nepříznivý vliv dextranu na tento syndrom. Objasnění této otázky jsme pokládali za úkol prakticky důležitý.

Metodika

K pokusu jsme použili psů náhodně vybraných, nestejné tělesné váhy. K narkose, během níž jsme podávali nitrožilní infusi dextranu, jsme používali 5% roztoku pentothalu v průměrné dávce 0,68 ml/1 kg váhy (0,40–1,12 ml/kg).

Technické podmínky ozařování byly stejné jako v našich dřívějších pokusech (13, 14). Z tab. 3 a 4 je patrné, že v pozdější fázi pokusu jsou zjištěné změny po ozáření výraznější. Je to způsobeno tím, že v této době bylo ozařováno novou lampou.

V rámci jednoho vyšetření jsme zjišťovali: počet trombocytů, kapilární krvácivost, konsumpční test, tromboplastinový generační test,

rekalcifikační dobu, určení aktivity protrombinového komplexu, počet leukocytů, erytrocytů a hematokrit. Hemokoagulační testy kromě generačního jsme prováděli dvakrát a vypočítávali jsme aritmetický průměr.

Podrobný způsob provedení použitých zkoušek je popsán v našich předchozích pracích (13, 14). Tromboplastinový generační test jsme prováděli s destičkami vyšetřovaného psa a s baryumsulfátovou plasmou a sérem normálu. Množství destiček v generační směsi bylo proto velmi rozdílné.

K nitrožilním infusím jsme používali 6% roztoku Dextranu Spofa nebo švédského Macro-dexu. Infuse dextranu jsme podávali jednorázově, nebo jsme je jednou až dvakrát opakovali u téhož psa v dostatečném časovém odstupu. U ozářených psů jsme pokus prováděli většinou v období maximálních postiradiačních změn. Technicky nebylo však dobře možné vyšetřovat všechny psy ve stejnou dobu po ozáření a ani jsme to nepokládali za nutné vzhledem k cíli, který jsme sledovali. Několik psů po ozáření uhynulo ještě před pokusem. Vyšetřili jsme i kontrolní skupinu psů neozařených.

TABULKA 1: NEOZÁŘENÍ PSI PŘED INFUSÍ DEXTRANU

Poř. číslo	Datum pokusu	Počet erytrocytů	Hemato-krit	Počet leuko-cytů	Počet trombo-cytů	Kapi-lární krvá-civost	Kon-sump-ční test	Tromboplastinový generační test	Re-kalci-fikač. doba	Pro-trom-bin. čas
1	24. 3. 59	5 630 000	54 %	10 800	268 000	—	100 %	42,2/-/31,0/24,6/20,0/16,8	66,9	12,3
2	24. 3. 59	5 020 000	49 %	9 000	326 000	—	—	32,8/23,2/22,6/17,2/15,4/14,2	71,6	11,1
3	27. 3. 59	5 300 000	51 %	10 300	254 000	—	100 %	38,0/33,2/26,8/24,2/18,2/16,0	60,3	11,0
4	1. 4. 59	5 580 000	52 %	9 000	201 000	—	100 %	42,5/-/32,6/26,5/23,8/20,0	73,2	27,8
5	31. 8. 59	5 070 000	45 %	3 100	146 000	—	100 %	29,0/24,8/22,6/18,2/17,8/16,6	80,9	22,5
6	3. 9. 59	5 700 000	52 %	10 800	135 000	—	100 %	25,0/18,0/14,2/13,6/13,4/13,4	70,1	19,1
7	7. 9. 59	5 020 000	40 %	5 500	183 000	—	100 %	50,2/-/28,8/20,4/16,5/15,8	65,6	25,7
8	10. 9. 59	5 540 000	48 %	6 700	142 000	—	97 %	56,2/-/27,2/24,0/20,0/16,6	70,2	26,6
9	24. 9. 59	5 780 000	50 %	9 900	137 000	2,0	100 %	32,0/27,4/19,8/16,6/14,2/12,0	78,4	22,0
10	28. 9. 59	4 440 000	40 %	7 400	138 000	2,0	100 %	24,6/13,0/12,6/11,8/13,4/10,6	60,3	23,1
11	1. 10. 59	5 150 000	42 %	14 300	176 000	2,0	100 %	48,2/-/28,0/23,2/21,4/21,2	89,0	25,2
12	5. 10. 59	5 980 000	50 %	8 400	196 000	2,5	100 %	33,0/23,4/14,2/14,0/14,0/13,6	65,6	19,9
13	12. 10. 59	4 540 000	40 %	4 100	198 000	1,0	100 %	33,0/25,0/16,4/14,4/13,6/11,4	67,2	16,8
14	15. 10. 59	4 440 000	40 %	8 000	160 000	1,0	100 %	33,0/26,4/18,2/16,0/13,6/13,0	69,5	18,9
15	19. 10. 59	5 530 000	50 %	9 200	228 000	1,5	100 %	34,0/27,2/21,4/16,2/15,8/14,2	35,2	17,7
16	20. 10. 59	4 660 000	40 %	4 100	202 000	1,0	100 %	26,4/18,0/14,8/12,2/11,6/10,2	49,3	21,9
17	21. 10. 59	4 820 000	40 %	6 500	176 000	1,0	100 %	31,2/18,4/15,4/13,0/13,2/12,0	54,6	20,3
18	19. 11. 59	5 280 000	47 %	10 500	234 000	1,5	100 %	41,2/-/27,6/23,4/22,6/18,2	40,6	20,8
19	26. 11. 59	5 040 000	45 %	16 700	208 000	1,5	100 %	26,0/17,4/14,4/13,4/13,0/11,8	52,7	23,6

TABULKA 2: NEOZÁŘENÍ PSI PO INFUSI DEXTRANU

Pořad. čís.	Datum pokusu	Váha pokusného psa	Objem podaného dextranu na 1 kg	Rychlost infuze ml/min.	Počet erytrocytů	Hemato-krit	Počet leukocytů	Počet trombocytů	Kapilární krvácivost	Konsumpční test	Tromboplastinový generační test	Rekalcifikační doba	Protrombin. čas
1	4. 1. 59	19,50	2,5	3,49	4 660 000	44%	6200	198 000	2,0	100%	26,7/26,6/26,6/22,2/23,3/20,8	—	—
2	5. 1. 59	31,00	8,06	6,76	4 420 000	39%	6600	163 000	2,0	100%	35,9/-/24,2/20,3/18,1/17,0	71,9	16,8
3	12. 1. 59	22,50	11,11	5,55	4 110 000	41%	9200	149 000	2,0	100%	29,2/18,2/14,0/12,5/14,6/13,2	71,5	12,7
4	14. 1. 59	31,50	11,11	11,66	4 040 000	36%	9100	157 000	1,5	100%	33,2/31,7/29,0/22,7/19,0/16,5	73,1	13,7
5	5. 10. 59	32,00	31,25	21,73	4 020 000	25%	6500	134 000	2,0	100%	28,4/16,2/15,0/12,8/13,0/11,4	84,2	20,5
6	12. 10. 59	18,50	54,05	19,23	2 920 000	20%	2300	122 000	7,0	100%	31,2/16,4/16,0/13,4/12,0/11,0	74,4	20,0
7	15. 10. 59	20,00	50,00	28,57	2 620 000	15%	5800	114 000	4,0	100%	31,4/29,0/25,4/16,2/15,4/13,6	77,9	17,7
8	19. 10. 59	32,00	46,87	22,38	3 190 000	22%	4500	142 000	2,0	100%	25,8/22,4/15,2/14,6/12,8/13,0	43,7	18,1
9	20. 10. 59	18,50	81,08	31,91	2 440 000	15%	1600	122 000	5,5	100%	36,0/25,0/18,4/14,8/15,0/13,4	80,7	28,2
10	31. 10. 59	20,00	75,00	28,30	2 590 000	15%	2400	92 000	7,5	100%	28,2/18,6/14,8/14,0/13,0/13,0	63,3	26,4
11	19. 11. 59	15,00	43,33	11,81	3 880 000	30%	3400	148 000	2,5	—	30,4/20,2/15,0/13,6/12,0/11,8	58,8	22,6
12	26. 11. 59	12,00	50,00	8,57	2 920 000	24%	8500	118 000	3,0	100%	38,8/30,0/25,2/20,0/18,6/16,4	90,9	28,8

Dávky a rychlost infusí jsou uvedeny v tabulkách. Úmyslně jsme volili různé dávky dextranu a nestejnou rychlost infusí.

Krevní vzorky jsme odebírali před infusí a hned po ní, protože nám šlo o zjištění bezprostředního vlivu podaného dextranu. Všechna vyšetření jsme prováděli ihned po odběru krve.

Hemokoagulační a hemostatické změny u psů, kde se kombinovala infuze s předchozí řízenou krevní ztrátou, jsou předmětem dalšího sdělení.

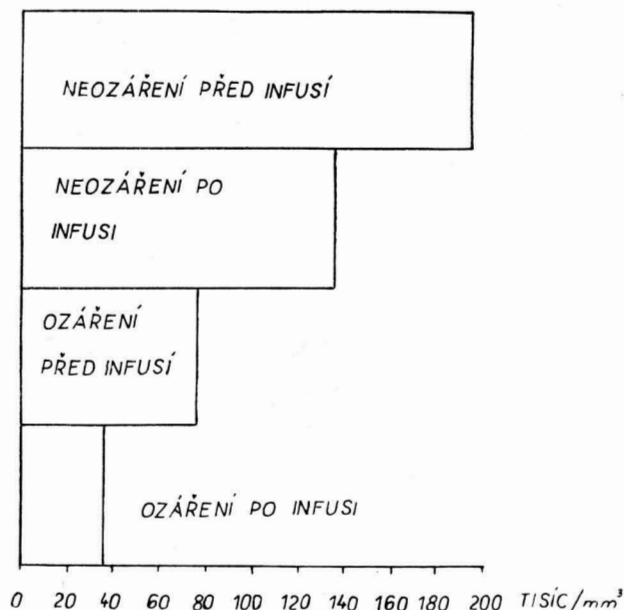
Výsledky

TROMBOCYTY

Vyšetření počtu trombocytů u **neozářených psů před infusí** dextranu bylo provedeno 19krát. Průměrná hodnota počtu trombocytů u této skupiny byla 195 tisíc/1 mm³ (135 tis. — 326 tis./1 mm³). (Tab. 1, graf 1.)

U **neozářených psů po infusí** bylo provedeno toto vyšetření 12krát, z toho 8krát současně s vyšetřením před infusí (tab. 2, graf 1). Ve všech 8 případech došlo po infusí k poklesu trombocytů, z toho 6krát pod 135 tis./1 mm³ (dolní hranice rozptylu předchozí skupiny). Pouze jednou klesl počet trombocytů pod 100 tis./1 mm³ (obvykle udávanou hodnotu zajišťující ještě normální hemostasu u psů). Průměrný pokles trombocytů u neozářených psů po infusí byl statisticky významný. Závislost poklesu trombocytů na objemu dextranu podaného u psů této skupiny, vyšetřených současně před a po infusí, byla patrna 5krát po dávkách 40—70 ml/1 kg. Jednou byla dávka menší než 40 ml/1kg.

U **ozářených psů před infusí** byly trombocyty vyšetřeny 35krát. Průměrná hodnota počtu



Graf 1. Průměrný počet trombocytů

trombocytů u této skupiny byla 75 500/mm³ (6 tis.—237 tis./mm³). (Tab. 3, graf 1.)

Pod 100 tis./1 mm³ klesl počet trombocytů 25krát, z toho jednou v 1. týdnu po ozáření, 10krát ve 2. týdnu, 6krát ve 3. týdnu a 8krát ve 4. týdnu nebo později. Trombocytopenie po ozáření korelovala převážnou většinou s leukopenií a byla statisticky významná ve srovnání se skupinou psů neozářených.

U **ozářených psů po infusí dextranu** se postiradiační trombocytopenie prohloubila u všech 18 současně vyšetřených (tab. 4, graf 1). Prů-

TABULKA 3: OZÁŘENÍ PSI PŘED INFUSÍ DEXTRANU

Pořad. čís.	Datum pokusu	Kolikátý den po ozáření	Počet erytrocytů	Hematokrit	Počet leukocytů	Počet trombocytů	Kapilární krvácivost	Konsumpční test	Tromboplastinový generační test	Rekalcifikač. doba	Protrombin. čas
1	28. 1. 59	7.	5 780 000	53 %	4 800	176 000	—	57 %	54,3/-/44,0/-/38,0/33,4	94,6	17,7
2	2. 2. 59	11.	4 820 000	48 %	7 400	89 000	—	90 %	59,5/-/49,0/-/43,5/31,9	103,4	17,2
3	4. 2. 59	12.	4 580 000	45 %	2 700	86 000	4,0	69 %	65,8/-/71,0/-/59,3/-/	120,8	16,9
4	6. 2. 59	11.	5 150 000	48 %	3 200	92 000	6,5	22 %	65,7/-/71,3/-/69,3/-/	73,3	14,9
5	9. 2. 59	13.	4 530 000	43 %	4 800	40 000	3,5	33 %	71,8/-/55,6/-/57,3/-/	90,6	17,1
6	11. 2. 59	21.	4 890 000	47 %	3 000	60 000	5,5	100 %	48,6/-/51,8/-/37,0/-/	65,7	15,5
7	13. 2. 59	22.	4 340 000	43 %	6 200	112 000	2,5	100 %	44,2/36,5/29,5/27,3/20,0	75,3	13,8
8	18. 2. 59	26.	4 630 000	43 %	3 000	72 000	2,5	56 %	64,5/-/39,2/26,5/22,4/21,0/	71,6	15,9
9	23. 2. 59	28.	4 790 000	45 %	4 800	51 000	1,0	53 %	53,0/-/47,2/-/41,0/-/	79,0	15,9
10	25. 2. 59	29.	4 930 000	46 %	3 900	50 000	3,5	74 %	67,0/-/51,5/-/55,4/-/	81,6	15,8
11	2. 3. 59	6.	5 300 000	53 %	3 000	182 000	2,0	100 %	35,5/25,5/23,1/20,8/17,6/15,5	45,1	23,0
12	3. 3. 59	6.	5 110 000	49 %	4 400	175 000	1,5	100 %	41,5/37,2/34,7/33,6/27,8/20,3	65,6	20,9
13	4. 3. 59	7.	5 320 000	52 %	2 500	123 000	1,0	81 %	37,7/34,5/37,2/36,6/31,2/29,5	68,1	19,5
14	6. 3. 59	7.	4 340 000	40 %	4 500	115 000	5,0	67 %	46,2/-/31,6/21,5/19,5/17,2	68,2	19,5
15	16. 3. 59	20.	4 120 000	38 %	1 600	39 000	1,5	39 %	55,5/-/44,8/-/27,4/21,7	70,8	21,5
16	18. 3. 59	21.	4 430 000	44 %	3 900	90 000	1,0	83 %	46,4/-/38,2/31,2/31,8/26,4/	77,2	18,4
17	23. 3. 59	26.	5 100 000	48 %	5 100	112 000	0,5	67 %	41,6/-/32,8/27,6/25,4/23,2	64,6	14,0
18	27. 3. 59	28.	5 400 000	51 %	4 700	53 000	1,0	78 %	46,7/-/50,3/-/38,5/43,6	39,2	11,4
19	6. 4. 59	12.	4 830 000	45 %	2 900	51 000	3,0	100 %	62,9/-/48,5/-/36,4/24,5	68,1	24,4
20	8. 4. 59	8.	4 770 000	47 %	1 800	37 000	2,0	100 %	86,2/-/58,3/-/49,4/-/	88,4	25,6
21	10. 4. 59	8.	4 660 000	44 %	1 500	43 000	1,5	100 %	50,3/-/47,6/-/28,6/21,7	70,6	22,1
22	17. 4. 59	23.	3 280 000	29 %	3 600	31 000	4,0	16 %	47,3/-/67,3/-/51,2/-/	80,7	20,8
23	3. 5. 59	69.	5 410 000	50 %	6 400	237 000	1,0	100 %	44,0/-/34,4/28,6/20,6/19,4	59,9	24,7
24	4. 5. 59	68.	5 210 000	50 %	7 900	187 000	1,5	100 %	43,6/-/32,5/27,7/24,6/22,2	81,0	22,8
25	20. 4. 59	20.	3 150 000	28 %	2 700	20 000	5,0	33 %	54,6/-/58,7/-/57,2/-/	93,2	22,2
26	22. 4. 59	22.	1 980 000	15 %	1 700	29 000	4,0	22 %	61,5/-/49,8/-/41,2/-/	55,9	22,5
27	11. 1. 60	6.	4 840 000	40 %	1 900	146 000	1,0	100 %	37,0/27,6/22,4/22,4/22,3/23,0	57,2	16,7
28	14. 1. 60	9.	4 520 000	36 %	800	19 000	1,5	0 %	57,4/-/48,5/-/45,0/-/	72,2	21,2
29	18. 1. 60	12.	4 320 000	37 %	900	10 000	>15,0	0 %	61,2/-/49,8/-/43,2/-/	111,4	20,6
30	21. 1. 60	15.	5 070 000	44 %	5 300	72 000	1,5	100 %	61,2/-/49,8/-/47,0/-/	80,6	19,9
31	25. 1. 60	18.	4 550 000	36 %	3 500	22 000	2,5	15 %	38,0/-/29,0/24,2/22,4/25,2	55,1	17,8
32	28. 1. 60	23.	2 130 000	15 %	2 700	17 000	1,5	34 %	52,0/-/44,8/-/42,0/-/	57,7	15,7
33	9. 2. 60	5.	4 050 000	35 %	600	36 000	3,0	2 %	—	72,6	20,2
34	11. 2. 60	13.	4 530 000	38 %	500	5 000	—	—	82,4/-/93,6/-/ >3,0	47,9	18,2
35	18. 2. 60	44.	3 950 000	33 %	11 000	99 000	1,0	49 %	56,0/-/54,6/-/47,4/-/	38,2	19,7

TABULKA 4: OZÁŘENÍ PSI PO INFUSI DEXTRANU

Pořad. čís.	Datum pokusu	Kolikrát den po ozáření	Váha pokusného psa	Objem podaného dextranu na 1 kg	Rychlost infuze ml/min.	Počet erytrocytů	Hematokrit	Počet leukocytů	Počet trombocytů	Kapilární krvácivost	Konsumpční test	Tromboplastinový generační test	Rekalifikační doba	Protrombinační čas
1	28. 1. 59	7.	12,40	28,22	9,21	3 570 000	31%	2100	117 000	1,0	79%	41,0/-/30,5/22,7/19,6/17,5	97,6	17,2
2	2. 2. 59	11.	—	—	6,15	2 690 000	22%	2500	30 000	6,0	42%	59,0/-/56,8/-/57,5/-/	89,3	14,7
3	4. 2. 59	12.	8,70	34,48	7,50	3 490 000	32%	1500	46 000	12,0	26%	71,8/-/95,6/-/77,5/-/	83,7	17,0
4	6. 2. 59	11.	14,20	28,16	8,33	3 830 000	34%	1000	28 000	5,5	23%	77,6/-/86,4/-/77,3/-/	98,1	14,7
5	9. 2. 59	13.	13,70	28,46	12,90	3 070 000	27%	1900	18 000	4,0	51%	64,2/-/65,7/-/66,0/-/	75,7	19,5
6	11. 2. 59	21.	12,40	28,22	8,75	3 240 000	29%	1500	36 000	3,5	34%	53,2/-/41,7/-/32,5/27,3	91,1	16,3
7	18. 2. 59	26.	8,70	34,48	6,22	2 610 000	23%	1700	39 000	3,0	35%	49,7/-/31,2/27,1/23,5/-23,3	91,2	16,0
8	23. 2. 59	28.	14,20	21,12	10,0	3 430 000	31%	2900	34 000	9,5	29%	59,1/-/55,7/-/52,2/-/	86,4	17,1
9	25. 2. 59	29.	13,70	28,46	7,27	2 810 000	25%	2400	26 000	>12,0	73%	77,9/-/59,5/-/67,5/-/	64,0	14,8
10	11. 1. 60	6.	10,50	95,23	17,46	3 200 000	25%	1000	109 000	5,0	100%	38,2/34,0/29,6/30,2/-28,4/26,2	58,6	19,7
11	14. 1. 60	9.	12,50	80,00	35,75	1 800 000	10%	400	8 000	13,0	0%	56,0/-/46,2/-/40,4/-/	31,9	19,2
12	18. 1. 60	12.	13,50	74,07	33,33	2 640 000	18%	300	5 000	>60,0(!)	0%	87,2/-/80,0/-/78,4/-/	70,3	21,0
13	21. 1. 60	15.	24,50	40,81	40,00	3 120 000	24%	3600	55 000	> 3,0	100%	59,4/-/59,2/-/50,0/-/	84,1	21,8
14	25. 1. 60	18.	23,00	43,48	33,33	3 000 000	22%	2300	13 000	2,0	0%	43,8/-/36,2/35,2/33,6/37,0	51,0	19,0
15	28. 1. 60	23.	12,50	80,00	20,85	1 820 000	8%	1100	10 000	1,5	5%	65,2/-/58,6/-/50,5/-/	61,8	18,3
16	9. 2. 60	5.	14,50	44,82	16,17	2 410 000	19%	400	10 000	4,0	0%	—	66,7	20,2
17	11. 2. 60	13.	17,50	11,42	25,00	830 000	7%	300	1 000	—	—	> 3,0	95,8	33,6
18	18. 2. 60	44.	12,50	56,00	14,58	2 060 000	14%	5500	48 000	—	64%	68,4/ /59,2/-/56,0/-/	62,5	16,8

měrný další pokles trombocytů po infusi byl statisticky významný. Došlo k němu 9krát po dávce 10—40 ml/1 kg, 4krát po 40—70 ml/1 kg a 4krát po dávce větší než 70 ml/1 kg. Jeden pes nebyl omylem před infusí zvážen.

KRVÁCIVOST

U neozářených psů před infusí byla krvácivost vyšetřena 11krát a nikdy nepřekročila 2,5 minuty (tab. 1, graf 2).

U neozářených psů po infusi bylo toto vyšetření provedeno 12krát, z toho 8krát současně před infusí a po infusi. Z těchto 8 vyšetření se krvácivost zvýšila 7krát. Z celkového počtu 12 vyšetření překročila 5krát hodnotu 2,5 minuty, vždy po dávce nejméně 50 ml/1 kg. Počet trombocytů zůstal přitom většinou vyšší než 100 tis./mm³. Prodloužení doby krvácení u neozářených po infusi bylo statisticky významné ve srovnání s neozářenými psy před infusí (tab 2, graf 2).

Ozáření před infusí měli ze 32 vyšetření 12krát krvácivost větší než 2,5 minuty, a to 2krát v 1. týdnu po ozáření, 5krát ve 2. týdnu, 2krát

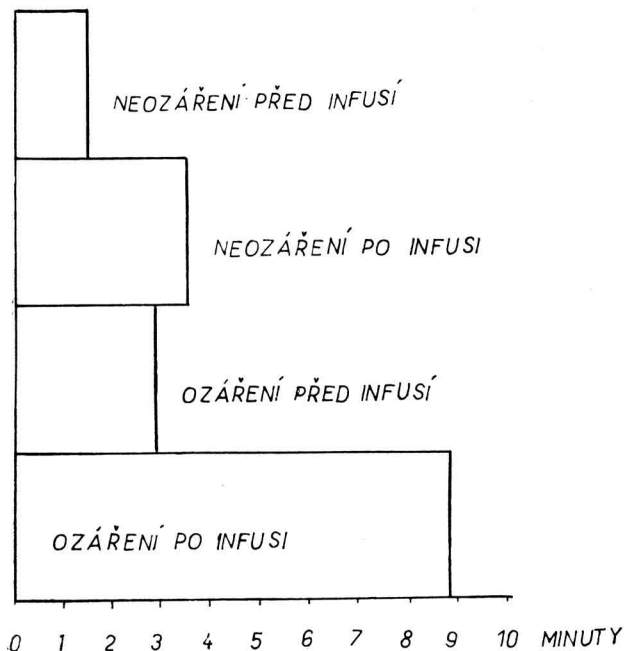
ve 3. týdnu a 3krát ve 4. týdnu nebo později. Zvýšená krvácivost korelovala až na jednu výjimku s trombocytopenií pod 100 tis./mm³. Vícekrát však byla trombocytopenie pod 100 tis./mm³ při normální kapilární krvácivosti. Průměrné prodloužení krvácivosti po ozáření nebylo statisticky významné (tab. 3, graf 2).

Krvácivost po ozáření a infusi byla vyšetřena 16krát. Současně před infusí a po infusi bylo vyšetření provedeno 14krát. Z toho došlo k prohloubení postiradiační poruchy krvácivosti ze 7 vyšetření 5krát a k prodloužení doby krvácení ve srovnání s předchozí normální hodnotou ze 7 vyšetření rovněž 5krát. Celkem se tedy krvácivost po infusi zvýšila ze 14 současných vyšetření 10krát. Z toho 4krát na 12 minut nebo více. K tak velké krvácivosti u neozářených po infusi nikdy nedošlo. Při pokusu poř. č. 12 (18. 1. 1960) pes po infusi vykřvácel. Z celkového počtu 10, kdy se krvácivost ozářených psů po infusi zvýšila, byl objem podaného dextranu 5krát mezi 10—40 ml/1 kg, 2krát mezi 40—70 ml/1 kg a 3krát větší než 70 ml/1 kg.

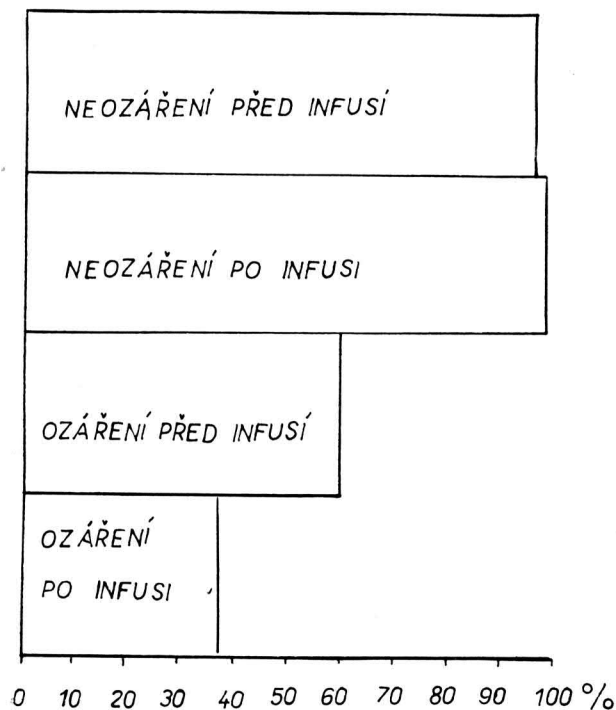
Rozdíl průměrné krvácivosti ozářených před

infusí a po infusi nebyl statisticky významný (tab 4, graf 2).

Nebylo možno prokázat závislost změn krvácivosti u neozařených ani u ozařených na rychlosti infuse.



Graf 2. Průměrná doba krvácení



Graf 3. Průměrná konzumpce protrombinu

KONSUMPČNÍ TEST

Konzumpce protrombinu u neozařených psů před infusí i po infusi dextranu byla ve všech 29 případech normální (tab. 1 a 2, graf 3).

U ozařených před infusí byl konzumpční test proveden 34krát. Porušená konzumpce byla

zjištěna 23krát, z toho 4krát v 1. týdnu po ozaření, 6krát ve 2. týdnu, 4krát ve 3. týdnu a 9krát ve 4. týdnu nebo později. Snížení konzumpce po ozaření bylo statisticky významné (tab. 3, graf 3).

U ozařených po infusi byl dělán KT 17krát vždy současně s vyšetřením před infusí. Nově se objevila po infusi porucha konzumpce 2krát, k prohloubení poruchy došlo 5krát. Ve zbylých 10 případech se KT neměnil (z toho u několika byla už před infusí velká porucha konzumpce po ozaření). Dvakrát zůstal KT po ozaření i po infusi normální. Změny KT u ozařených po infusi ve srovnání s ozařenými před infusí nebyly statisticky významné.

Ke změnám KT došlo 5krát po objemu dextranu mezi 10–40 ml/1 kg, jednou po 40–70 ml/1 kg a jednou po dávce větší než 70 ml/1 kg (tab. 4, graf 3).

OSTATNÍ VYŠETŘENÍ

Změny tromboplastinového generačního testu se vyskytovaly souběžně s trombocytopenií a poruchou protrombinové konzumpce. Samy infuse dextranu nevedly u neozařených psů k poruše tvorby plasmatického tromboplastinu.

Zřejmě proto, že diluční trombocytopenie nedosáhla nikdy takového stupně, aby se projevila jako defekt v procesu tromboplastinové generace.

Rekalcifikační doba i Quickův test kolísaly nezávisle na jednotlivých pokusných skupinách v rozmezí metodické chyby.

Rozprava

Shrneme-li dosažené výsledky zjišťování vlivu dextranu na postiradiační hemorragický syndrom, vidíme, že dextran rozhodně není indifferntní látkou.

Nepozorovali jsme rozdíl v účinku dextranu domácí výroby a švédského Macrodexu. Počet trombocytů u neozařených psů po infusi dextranu významně klesal, většinou po dávce 40–70 ml dextranu na 1 kg váhy pokusného zvířete.

U ozařených psů se prohlubovala postiradiační trombocytopenie rovněž významně, většinou již po dávce 10–40 ml dextranu na 1 kg váhy. Kapilární krvácivost se významně zvyšovala po infusi dextranu u neozařených, zejména po dávkách nejméně 50 ml/1 kg váhy, i když počet trombocytů neklesl pod 100 tis./mm³. Naproti tomu i ve skupině ozařených psů před infusí se krvácivost zvyšovala s poklesem trombocytů pod 100 tis./mm³, průměrný vzestup však nebyl statisticky významný. Infuse dextranu již v dávkách 10–40 ml/1 kg zvyšovaly krvácivost v jednotlivých případech velmi výrazně, až fatálně, i když průměrný vzestup ve srovnání s početnější skupinou ozařených před infusí nebyl statisticky významný.

Všimli jsme si změn kapilární krvácivosti v závislosti na rychlosti infuse, neprokázali jsme však při použitých rychlostech žádnou závislost.

Konzumpce protrombinu se u neozařených po

infusi dextranu neměnila. U ozářených byla významně porušena a po infusi dextranu se v jednotlivých případech porucha prohloubila, průměrný rozdíl však nebyl statisticky významný.

Většinu vyšetření jsme provedli ve 2.—4. týdnu po ozáření, v období maximálních postiradiačních změn. Nebylo významných rozdílů v nálezech během tohoto časového úseku, závislých na přesné době od ozáření.

Tromboplastinový generační test se patologicky měnil u výrazných postiradiačních trombocytopenií a poruch protrombinové konzumace. Infuse dextranu tyto změny často prohlubovaly. Samy infuse dextranu nevedly u neozářených psů k poruše tvorby plasmatického tromboplastinu.

Rekalifikační doba a Quickův test se u žádné skupiny podstatně neměnily.

Z dosažených výsledků pokládáme za důležité tyto:

1. Dextran v použitých dávkách zvyšuje u neozářených normovolemických psů kapilární krvácivost při poměrně dostatečném, i když sníženém počtu trombocytů.

2. U psů s postiradiační poruchou krvácivosti se tato porucha často prohlubuje již po menších dávkách dextranu, než je tomu u neozářených, a v přímé závislosti na stupni poruchy.

3. Trombocytopenie po dextranu u neozářených není provázána poruchou protrombinové konzumace ani generace tromboplastinu.

4. Trombocytopenie po ozáření se dextranem prohlubuje, stejně jako většinou i postiradiační změny konzumpčního a generačního testu.

Tyto výsledky je možno vykládat takto:

1. Dextran v určitých poměrně vysokých dávkách porušuje především primární hemostatický mechanismus jednak přímým účinkem na kapiláry a zvyšováním krevního objemu, jednak diluční trombocytopenií.

2. Všechny tyto mechanismy mohou vést ke zhoršení postiradiačního hemorrahagického syndromu.

3. Hemokoagulační změny vyvolané dextranem jsou klinicky méně významné a omezují se prakticky na první koagulační fázi (tvorba krevního tromboplastinu) v případech, kde předcházela již značná trombocytopenie.

Tento výklad je v souladu s názory Adelsona, Eberta, Carbonea, De Nicoloy i Jacobaea na hemostatický a hemokoagulační účinek dextranu. Adelson použil dextranu označeného ^{14}C k inkubaci trombocytů. Po jejich oddělení a opakovaném promytí zjistil, že je nemožné zbavit trombocyty radioaktivity. Pokládal to za průkaz schopnosti dextranu pokrýt trombocyty a rušit tak jejich hemostatickou funkci. Tento závěr by částečně vysvětloval i námi pozorovanou poruchu kapilární krvácivosti při poměrně dostatečném počtu trombocytů.

Podle našich představ o patogenesi postiradiačního hemorrahagického syndromu je tudíž nutno počítat se zhoršením syndromu tam, kde bychom z nějakých důvodů, především chirurgických, museli podávat velké dávky dextranu.

1. Průměrný počet trombocytů

	t	p	
neozáření před infusí a po infusí	3,537	$p < 0,002$	významné
neozáření před infusí a ozáření před infusí	7,23	$p < 0,001$	významné
ozáření před infusí a po infusí	2,96	$p < 0,01$	významné

2. Průměrná doba krvácení

	t	p	
neozáření před infusí a po infusí	2,88	$p < 0,01$	významné
neozáření před infusí a ozáření před infusí	1,26	$p < 0,2$	nevýznamné
ozáření před infusí a po infusí	2,44	$p = 0,02$	nevýznamné

3. Průměrná konzumace protrombinu

	t	p	
neozáření před infusí a po infusí	1,33	$p < 0,2$	nevýznamné
neozáření před infusí a ozáření před infusí	4,77	$p < 0,001$	významné
ozáření před infusí a po infusí	2,12	$p < 0,05$	nevýznamné

Tabulka čis. 5: Zhodnocení statistické významnosti rozdílů průměrného počtu trombocytů, průměrné doby krvácení a průměrné konzumace protrombinu u jednotlivých pokusných skupin.

Je nám známa práce Blondalova z r. 1957 (3), v níž autor vstříkoval dextran krysám intraperitoneálně v množství 0,5 ml/100 g váhy a zjistil kladný účinek dextranu na přežívání zvířat, podal-li jej 1 hod. před ozářením a 1/2 hod. po něm. Autor nebyl s to tento empirický objev bezpečně vysvětlit a dospěl nakonec k úvaze, že dextran příznivě ovlivňuje PHS a tím brání vzniku anémie.

Takový výklad považujeme za neoprávněný a pod zorným úhlem i našich výsledků dokonce za škodlivý.

Souhrn

Zjišťován účinek dextranu na postiradiační hemorrahagický syndrom u psů. Dextran v použitých dávkách zvyšoval krvácivost a snižoval počet trombocytů. Tento účinek většinou zhoršoval porušenou hemostasu u postiradiačního hemorrahagického syndromu.

*) Za statistické zhodnocení výsledků srdečně děkují mjr. MgScSoc. Františku Nedomovi.

Резюме

Автор изучал влияние декстрана на возникающий после облучения геморрагический синдром у собак. Декстран в примененной дозировке увеличивал продолжительность кровотечения и понижал количество тромбоцитов. Это влияние декстрана ухудшало в большинстве случаев нарушенный при постиррадиационном геморрагическом синдроме гемостаз.

Summary

The effect of dextran on the post-irradiation haemorrhagic syndrome in dogs was studied. Dextran increased in the used doses the bleeding time and decreased the platelet number. This effect made in the majority of cases the impaired haemostasis worse.

Pisemnictví

1. *Adelson E.*: Bleeding Time Prolongation after Dextran Infusion. VI. Congres of the Internat. Soc. of Blood Transfusion, Boston 1956.
2. *Allen F. M. a kol.*: Comparison of Dextran and Saline Solutions for Hemorrhage and Tourniquet Shock in Dogs. Curr. Res. Anesth. 32, 329-339, 1953.
3. *Blondal H.*: Modification of Acute Irradiation Injury in Rats by Dextran. Brit. J. Radiol. 352, 219-222, 1957.
4. *Bollman J. L.*: Extravascular Diffusion of Dextran from Blood. J. Lab. a Clin. Med. 41, 3, 421-427, 1953.
5. *Carbone J. V. a kol.*: An Hemostatic Defect Associated with Dextran Infusion. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 851, 101-103 1954.
6. *Ebert R. V.*: Clinical Characteristics of American Dextran. VI. Congress of the Internat. Soc. of Blood Transfusion, Boston 1956.
7. *Fletcher F.*: Interaction of Macromolecules and Fibrinogen. Nature 170, 319, 1952.
8. *Hejhal L. a kol.*: Příspěvek k otázkám patogenese a léčení krvácení. Rozhl. chir 36, 225, 1957.
9. *Hejhal L., Firt P.*: Dextran — koloidní infusní roztok. ČLČ, Lékařská věda v zahraničí 6/1958.
10. *Horvath S. M. a kol.*: Plasma Expanders and Bleeding Times. J. Appl. Physiol. 7, 614, 1955.
11. *Jacobaeus M.*: Studies on the Effect of Dextran on the Coagulation of Blood. Acta med. scand., supplem. 322, 1957.
12. *Jaenike J. R., Waterhouse Ch.*: Metabolic and Hemodynamic Changes Induced by the Prolonged Administration of Dextran. Circulation XI, 1, 1-13, 1955.
13. *Mazák J., Malá E.*: Úloha plasmatických faktorů v patogenesi postiradiačního hemorrhagického syndromu (PHS). Voj. zdrav. listy 2, 61-65, 1958.
14. *Mazák J.*: Postiradiační hemorrhagický syndrom. Kandidátská disertační práce, obhájena 27. 3. 1959.
15. *Minář J.*: Československý dextran v klinické praxi. Farmakoterapeutické zprávy 1, 23-27, 1959.
16. *De Nicola P. a kol.*: Recherches sur les altérations hémostatiques, provoquées par le dextran, Sang 27, 707-718 1956.
17. *Persson B. H.*: Distribution of Dextran in the Tissues of Rabbits. Nature 170, 716-718, 1952.
18. *Seegers W. H. a kol.*: Inhibition of Prothrombin Activation with Dextran. J. Appl. Physiol. 7, 617, 1955.
19. *Semple R. E.*: Effect of Small Infusions of Various Dextran Solutions on Normal Animals. Amer. J. Physiol. 176, 113-119, 1954.
20. *Semple R. E.*: Changes in Protein Fractions of Dog Plasma after Bleeding and Dextran Infusion. J. Lab. a Clin. Med. 45, 1, 61-65, 1955.
21. *Squire J. R.*: Background to Biological Studies with Dextran. Proc. Royal Soc. of Med. 44, 557, 1951.
22. *Walton K.*: Experiments with Dextran Sulphate as Anticoagulant. Proc. Royal Soc. of Med. 44, 563-564, 1951.