

616—001.26/.28—089.5(615.852.54:615.52)

### OVlivNĚNÍ DĚLKY THIOpENTALOVĚHO ŮČINKU pREMEDIKACÍ BARBITURÁTŮ U OZÁŘENÝCH KRYS

A. HUDEC, F. JEDLIČKA, VLVDŮ v Hradci Králové

Mikrosomy jaterních buněk obsahují řadu enzymů, které metabolizují léčiva. Aktivitu mikrosomů můžeme indukovat, popřípadě stimulovat některými barbituráty.

U řady farmak odbourávaných v játrech dochází k zvýšení jejich účinku po celotělovém ozáření. Využili jsme Remmerových poznatků (1—4) o zkrácení hexobarbitalového a thiopentalového účinku fenobarbitalovou premedikací k zodpovězení otázky, zda nespecifická detoxikační soustava jaterních buněk může být stimulována po celotělovém ozáření krys.

#### Metodika a postupy

Za nepřímou míru detoxikační činnosti jater jsme vzali délku thiopentalového účinku u krys samic. Za délku thiopentalového účinku považujeme trvání údobí během něhož setrvává krysa na boku, v poloze jí vnucené.

Významnost rozdílu v délce thiopentalového účinku jsme hodnotili t- testem, charakter jeho rozptylu jsme ověřovali F- testem (5). Významnost rozdílů dvou hodnot jsme posuzovali podle míry pravděpodobnosti ( $\alpha = p. 100$ ) nesprávného přijetí hypotézy o jejich neshodě.

Časový interval a dávky jednotlivých barbiturátů jsme zvolili s přihlédnutím k výsledkům Remmerových pokusů, s cílem ověřit jejich účinek u ozářených krys. Vodní roztoky barbiturátů jsme připravovali těsně před použitím ze

substance Barbitalum solubile ČsL 2, z ampulí Sodium amytal Lilly, z ampulí Dormiral inj. a z ampulí Thiopental Spofa. Všechny roztoky jsme dávkovali objemově stejně, a to 0,4 ml/100 g váhy. Stejně objemové množství destilované vody nebo fyziologického roztoku jsme podávali krysám v kontrolní skupině. Použili jsme těchto dávek barbiturátů:

Barbiturát:	Podkožní dávka:	Intraperitoneální dávka:
Barbital	100 mg/kg (2,5% roztok)	25 mg/kg (0,625% rozto)
Amobarbital	100 mg/kg (2,5% roztok)	—
Fenobarbital	100 mg/kg (2,5% roztok)	—
Thiopental	—	50 mg/kg (1,25% roztok)

Krysy jsme ozářili jednorázově celotělově 800 nebo 700 r gama záření  $Co^{60}$ . Ozařovali jsme ze 100cm vzdálenosti při dávkové intenzitě 30 r/min. Po těchto dávkách hyne 40—80 % krys do 30. dne po ozáření, a to dřevnou smrtí v době od 8. do 20. dne.

Během pokusu byla zvířata ad libitum napájena a krmena Larsenovou stravou. Chována byla v polystyrénových klecích po šesti a podestýlána dřevěnými hoblinami.

## Výsledky

V první části pokusu jsme v podstatě zopakovali Remmerovy pokusy s thiopentalem. Srovnávali jsme **vliv amobarbitalu, barbitalu a fenobarbitalu na délku thiopentalového účinku**.

První den pokusu jsme krysám intraperitoneálně podali thiopental, abychom zjistili délku jeho účinku. Čtvrtý den pokusu byl podkožně podán barbiturát nebo stejné objemové množství destilované vody. Šestý den pokusu jsme zjišťovali délku podruhé podaného thiopentalu (tab. 1, graf 1). U obou kontrolních skupin se účinek podruhé podaného thiopentalu prodloužil. Fenobarbital o 46 % zkrátil thiopentalový účinek vyjádřený v procentech délky poprvé podaného thiopentalu.

Fenobarbital ve srovnání s oběma kontrolními skupinami významně zkrátil délku thiopentalového účinku ( $\alpha = 1$ ). Charakter rozptylu se ve srovnávaných skupinách nezměnil.

V druhé části pokusu jsme srovnávali **vliv barbitalové nebo fenobarbitalové premedikace na délku thiopentalového účinku u kontrolních a ozářených krys**.

**Krasy jsme ozářili 800 r.** Po čtyři dny po ozáření jsme podávali jednou denně intraperitoneálně barbital v dávce 25 mg/kg váhy. Kontrolním krysám jsme podávali fyziologický roztok ve stejném objemovém množství. Pátý den po ozáření jsme aplikovali thiopental (levá část grafu 2, tab. 2).

Opakované podávání barbitalu významně zkrátilo thiopentalový účinek u neozářené skupiny ( $\alpha = 1$ ). U kontrolní ozářené skupiny 5 krys z 11 vůbec nezaujalo boční polohu. U zbývajících 6 se meze spolehlivosti natolik vzdálily od průměru, že u ozářené barbitalové skupiny se zkrácení thiopentalového účinku jen blíží hranici významnosti.

Ozářená skupina, která dostávala barbital, má významně větší rozptyl ( $\alpha = 0,5$ ) než neozářená skupina, jíž byl podáván barbital. Kontrolní neozářená a ozářená skupina se charakterem rozptylu významně neliší, ačkoli rozdíl na gra-

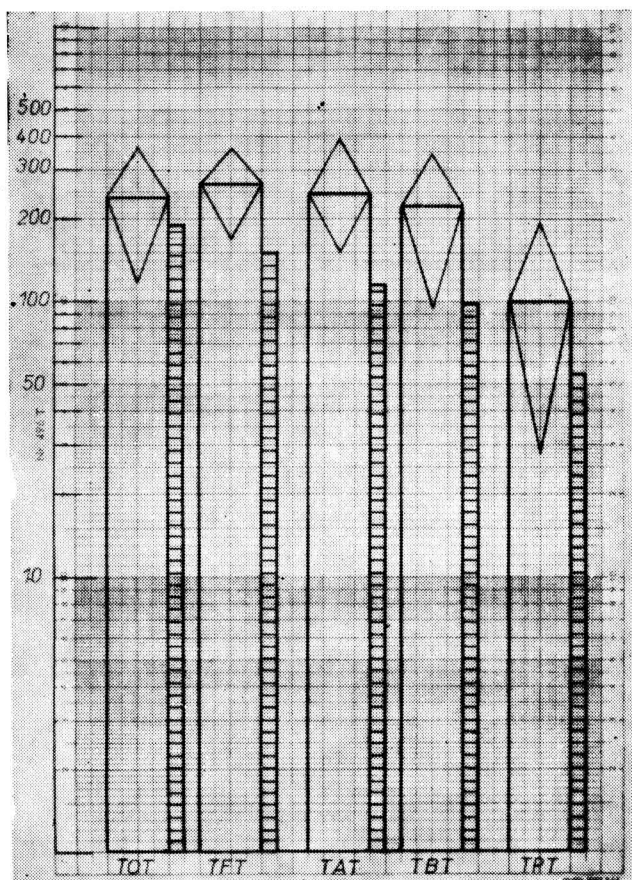
Tab. 1

Srovnání vlivu amobarbitalu, barbitalu a fenobarbitalu na délku thiopentalového účinku u neozářených krys

Skupiny	Kontrolní		Pokusné		
	TFT	TOT	TAT	TBT	TPT
Absolutní hodnoty	263±92 (11)	238±122 (7)	247±97 (10)	222±127 (9)	102±74 (11)
Relativní hodnoty*	152 %	191 %	129 %	96,5 %	54 %

\* Relativní hodnoty představují změnu v délce účinku podruhé podaného thiopentalu, vyjádřenou v procentech délky účinku při jeho prvním podání.

Graf 1



Srovnání vlivu některých barbiturátů na délku thiopentalového účinku

a) Přičně šrafované sloupce představují změnu v délce účinku podruhé podaného thiopentalu, vyjádřenou v % délky účinku při jeho prvním podání. Na svislé ose je změna thiopentalového účinku vyjádřena v % logaritmickou stupnicí.

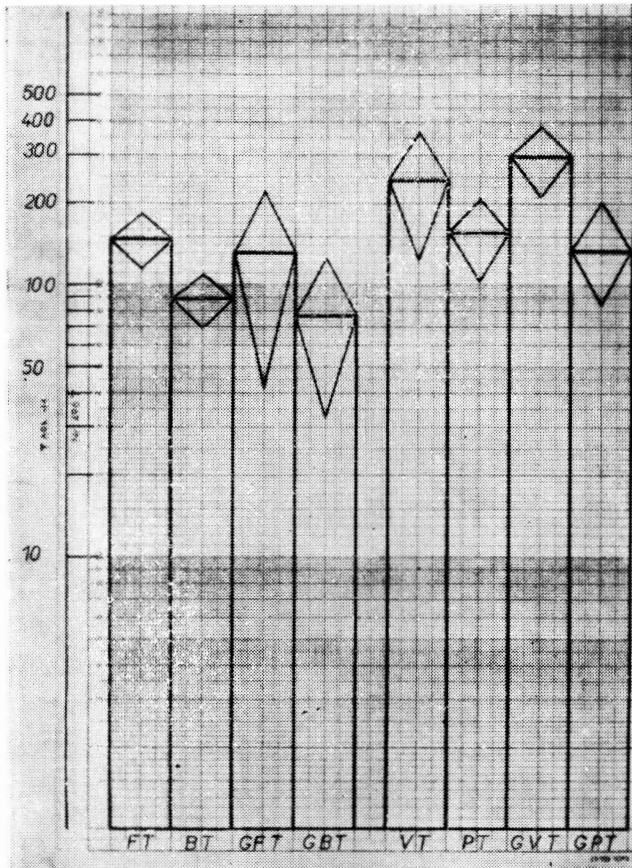
b) Nešrafované sloupce znázorňují průměrnou délku účinku podruhé podaného thiopentalu. Na svislé ose je délka thiopentalového účinku znázorněna v minutách v logaritmickém měřítku.

Vrcholy trojúhelníků představují t-násobky směrodatné odchylky průměru pro 95% interval spolehlivosti. Skupině TOT byl podáván pouze thiopental, skupině TFT byla před druhým podáním thiopentalu aplikována voda, skupině TAT amobarbital, TBT barbital a TPT fenobarbital.

fu je nápadný. Rozdíl není statisticky významný, protože v kontrolní ozářené skupině se zmenšil počet krys o ty, které nezaujaly boční polohu. Tuto skutečnost považujeme za rovnocennou snížení thiopentalového účinku.

**U krys ozářených 700 r.** jsme srovnávali vliv jednorázového podkožně podaného fenobarbitalu na délku thiopentalového účinku (pravá část grafu 2, tab. 3). Na rozdíl od předchozích pokusů jsme krasy tohoto souboru otestovali před běžným podáním thiopentalu 17 dní před vlastním pokusem. Podle délky thiopentalového účinku jsme je seřadili a rozdělili tak, aby v každé ze srovnávaných skupin byly zastoupeny krasy

Graf 2



Vliv barbitalu (levá část) a fenobarbitalu (pravá část grafu) na délku thiopentalového účinku u ozářených krys. Graf je uspořádán obdobně jako graf 1. Skupině FT byl před thiopentalem podán fyziologický roztok, skupině BT barbitál, skupině VT voda a skupině PT fenobarbital. Písmenem G jsou označeny skupiny ozářené, v levé části grafu dávkou 800 r, v pravé části 700 r.

pokud možno se stejnou délkou thiopentalového účinku.

Pokus začal dnem, kdy část krys celého souboru byla ozářena. Tento den se počítá jako nultý. Čtvrtý den po ozáření byl všem krysám podán jednorázově buď fenobarbital, nebo stejné objemové množství destilované vody. Šestý den po ozáření jsme aplikovali thiopental.

Tab. 2

Vliv barbitalové premedikace na délku thiopentalového účinku u krys kontrolních a ozářených 800 r

Skupiny	Kontrolní		Pokusné	
	BT	FT	GBT	GFT
Absolutní hodnoty	89±20 (11)	174±34 (11)	77±45 (11)	131±89 (6)

Tab. 3

Vliv fenobarbitalové premedikace na délku thiopentalového účinku u krys kontrolních a ozářených 700 r

Skupiny	Kontrolní		Pokusné	
	PT	VT	GPT	GVT
Absolutní hodnoty	156±53 (12)	245±121 (9)	134±59 (11)	299±86 (10)

Poznámka k tabulkám 1 až 3.

Průměrné hodnoty a t-násobky směrodatné odchylky průměru pro  $\alpha = 5$  jsou uvedeny v prvním řádku, v druhém řádku v závorkách jsou počty krys v jednotlivých skupinách. Délka thiopentalového účinku je uváděna v minutách. Označení skupin popsáno v grafech 1 a 2.

Zkrácení délky thiopentalového účinku fenobarbitalem u neozářené kontrolní skupiny se blíží hranici významnosti ( $\alpha = 10$ ). U této skupiny fenobarbital významně zmenšil rozptyl thiopentalového účinku ( $\alpha = 2,5$ ).

U ozářené skupiny fenobarbital významně zkrátil thiopentalový účinek ( $\alpha = 1$ ) a nezměnil charakter jeho rozptylu.

### Diskuse

Jak barbitál, tak fenobarbital zkracují thiopentalový účinek u ozářených krys obdobně jako u krys neozářených. Ozáření se buď významně zvětšuje rozptyl, jako je tomu u krys s premedikací barbitalu, anebo nedochází ke zmenšení rozptylu, jako je tomu u krys s premedikací fenobarbitalu.

Protože intraperitoneální podávání barbitalu nebo podkožní podání fenobarbitalu zkracují délku thiopentalového účinku nejen u kontrolních, nýbrž také u ozářených krys, domníváme se, že nespecifická detoxikační činnost mikrosomální soustavy jater zůstává v době druhé poloviny prvního týdne po ozáření 700 nebo 800 r v podstatě nezměněna. Předpokládáme, že korelace mezi zkrácením délky thiopentalového účinku a odbouráváním thiopentalu játry, in vitro prokázané Remmerem (1), není ozáření krys podstatně ovlivněna.

V našich pokusech nedošlo k výraznému prodloužení thiopentalového účinku u ozářených krys popsanému Grossmannem a spol. (6). Nemí vyloučeno, že postiradiační hyperlipémie a lipidní infiltrace jater může zkracovat délku thiopentalového účinku obdobně, jako tomu je po tučné dietě (Anderson, 1956, [7]). Osud thiopentalu může být do značné míry modifikován jeho hromaděním v tkáních bohatých na lipoidy. Hexobarbital by v daném případě byl výhodnějším pro průkaz stimulační nespecifické detoxikace fenobarbitalem.

Meredith a spol. (8) popisují po fenobarbitalu zkrácení hexobarbitalového účinku u krys první

týden po ozáření. Samotnému ozáření připisují stimulaci mikrosomální enzymatické soustavy. V naší práci ve prospěch jejich výkladů svědčí téměř 50 % krys v ozářené skupině, které po thiopentalu nezaujaly polohu na boku.

Výsledky nasvědčují tomu, že stimulace aktivity mikrosomálních enzymů u krys v prvním týdnu po letálním ozáření není v podstatě narušena. Stimulace této činnosti připadá v úvahu jako jedna z perspektivních cest snižování toxicity léčiv u ozářených zvířat anebo léčiv, která jim mají být podána před ozářením.

### Závěr

Fenobarbital zkracuje délku thiopentalového účinku u krysích samic více než barbital nebo amobarbital. Intraperitoneální podávání barbitalu nebo podkožní podání fenobarbitalu zkra-

cuje délku thiopentalového účinku nejen u kontrolních krys, nýbrž také u krys v druhé polovině prvního týdne po ozáření gama 700 nebo 800 r.

### Literatura

1. Remmer, H.: Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Entgiftung von Evipan und Thiopental bei Ratten. Arch. exp. Path. Pharmacol. 233, 1958, 173—183.
2. Remmer, H., Alsleben, B.: Die Aktivierung der Entgiftung in den Lebermikrosomen während der Gewöhnung. Klin. Wschr. 26, 1958, 332—333.
3. Remmer, H.: Der beschleunigte Abbau von Pharmaka in den Lebermikrosomen unter dem Einfluss von Luminal. Arch. exp. Path. Pharmacol. 235, 1959, 4: 290—297.
4. Remmer, H. a spol.: Die Aktivierung des Arzneimittelabbaues durch Pharmaka. Arch. exp. Path. Pharmacol. 241, 1961, 549—550.
5. Roth, Z., Josifko, M., Malý, V., Trčka, V.: Statistické metody v experimentální medicíně. Praha, SZdN 1962, 107.
6. Grossmann, V.: K analýze příčin prodlouženého účinku thiopentalu u ozářených zvířat. Sb. věd. prací LF KU v Hr. Král., 9, 1966, 3: 353.
7. Anderson, E. G., Magge, D. F.: A study of the mechanism of the effect of dietary fat in decreasing thiopental sleeping time. J. Pharmacol. Exp. Therap. 117, 1956, 3: 281—286.
8. Meredith, O. M., Bowers, E. G., Coltman, E. J.: Alteration in developing non-specific hydroxylase levels of rat liver microsomes after acute whole body  $Co^{60}$  — irradiation. III. rd Internat. Congr. of Radiat. Res., Book of Abstracts, 1966, 154.