

615.782:616.74-009.12:615-092:612.014.482

VLIV DIAZEPAMU NA ÚČINKY CYSTAMINU: TOXICITA A RADIOPROTEKTIVNÍ ÚČINNOST

Pplk. doc. MUDr. Pavel KUNA, CSc.

Vojenský lékařský výzkumný a doškolovací ústav J. E. Purkyně

náčelník: genmjr. doc. MUDr. Jaroslav Vaňásek, CSc.

502 60 Hradec Králové

Úvod

Pravidelným průvodním projevem toxického účinku síru obsahujících radioprotektivních látek jsou křeče kosterního svalstva. Použití antikonvulzních preparátů barbiturátové řady v nehypnotických dávkách snížilo akutní toxicitu cystaminu u neožářených myší a krys. Jejich podání neovlivnilo ochrannou účinnost cystaminu u ožářených myší dávkou 8,5 Gy při výrazném snížení toxické smrti v průběhu prvních 48 hodin po ožáření (Strelnikov aj., 1969).

Diazepam s řadou farmakologických vlastností (Květina, 1975) je pro nás velmi zajímavý především svými výraznými protikřečovými účinky (Randall aj., 1963; Jeppsson a Ljungberg, 1975). S diazepamem se počítá i jako s anxiolytikem. Časová blízkost aplikace diazepam a cystaminu v klinice při radioterapii je velmi pravděpodobná. V zájmu snížení nežádoucích toxických účinků cystaminu jsme v předkládané experimentální studii analyzovali vliv intraperitoneálně podaného diazepam na akutní toxicitu a radioprotektivní účinnost cystaminu.

Materiál a metodika

V pokusech jsme použili konvenční bílé myši neinbredního kmene H, obojího pohlaví, stáří 10–15 týdnů, dodané farmou Velaz Praha. Hodnoty tělesné hmotnosti myší nepřekročily hranice 18–35 g. Myši jsme chovali v boxech po deseti. Byly krmeny standardní peletovanou dietou Velaz a pitnou vodou ad libitum.

Ozařování. Myši jsme ozařovali jednorázově celotělově ve vzdálenosti 100 cm od předpokládaného středu těla radiokobaltovým (^{60}Co) zdrojem záření Chisotron z produkce n. p. Chirana. Dávkový příkon a velikost dávky gama záření v jednotkách gray (Gy), nahrazující v soustavě SI jednotku rad podle vztahu $1 \text{ Gy} = 100 \text{ rad}$, jsou uvedeny u jednotlivých dílčích pokusů. V těchto jednotkách je uváděna dávka ve volném prostoru na malý element tkáně v předpokládaném středu ozařovaného zvířete. Ve všech pokusech bylo ozařování zahájeno za 7–10 minut po podání poslední látky testované kombinace látek.

Akutní toxicita. Akutní toxicitu ($\text{LD}_{50}/48 \text{ h}$) cystaminu jsme stanovili probit-logaritmickou metodou (Roth aj., 1962). Hynutí zvířat bylo sledováno do 48 hodin po aplikaci cystaminu. Ke stanovení jedné hodnoty LD_{50} byl cystamin podáván ve stoupajících dávkách nejméně 5 skupinám myší po 10 zvířatech. Vedle hodnot

LD_{50} byly vypočteny i hodnoty LD_5 a LD_{95} podle programu pro počítač Hewlett-Packard 9830 A.

Hmotnost sušiny tenkého střeva. Radiační poškození tenkého střeva jsme hodnotili stanovením hmotnosti desetacentimetrového úseku tenkého střeva od pyloru žaludku 3. den po ožáření na základě zkušeností Vacka aj. (1967). Odebrané tenké střevo jsme podélně rozstříhli, omyli fyziologickým roztokem a sušili po dobu 3 dnů při teplotě 105°C v termostatu. Hmotnost sušiny tenkého střeva vyjadřujeme v mg absolutních hodnot nebo v mg na 100 g tělesné hmotnosti myši.

Ukazatelé krvetvorby u myší. Stupeň ochrany před účinky celotělového ožáření poskytovaný cystaminem a jeho kombinací byl hodnocen na úrovni krvetvorby 8. nebo 9. den po ožáření dávkou 8 Gy. Použili jsme tři ukazatele: hmotnost sušiny sleziny, inkorporaci radioželeza do sleziny a počet endogenních slezinových kolonií, stanovených metodou podle Tilla a McCullocha (1961). Osmý, případně devátý den po ožáření obdržely myši intraperitoneálně ^{59}Fe citrát (Isocommerz, NDR). V 0,2 ml fyziologického roztoku na myš byla podána aktivity 18,5 kBq ($0,5 \mu\text{Ci}$). Za 4 hodiny jsme myši utratili dekapitací a odebranou slezinu uložili na dobu 24 hodin do fixačního roztoku Bouin-Dubosque-Brasil. Tento roztok obsahuje 80% etanol (150 ml), kyselinu pikrovou (1,0 g), 40% formol (30,0 ml) a ledovou kyselinu octovou (7,5 ml); použili jsme chemikálie n. p. Lachema. V den odběru jsme ve zkumavce s fixačním roztokem změřili aktivitu radioželeza ve slezině pomocí automatického scintilačního počítače Gammaszint BF 5300 (NSR). Aktivitu ve slezině vyjadřujeme v procentech celkové aplikované aktivity. Po 24 hodinách fixace sleziny jsme na parietální straně sleziny počítali endogenní kolonie s průměrem větším než 1 mm. Sušina sleziny byla zvážena za 3 dny sušení v termostatu při teplotě 105°C . Hmotnost sušiny sleziny je vyjadřována v miligramech absolutně a po přepočtu na 100 g tělesné hmotnosti myši.

Hodnocení přežití do 30. dne po ožáření. V úvodním pokusu byla srovnána ochranná účinnost cystaminu s jeho kombinací s diazepamem po ožáření všech myší jednou, a to přibližně minimálně absolutní letální dávkou celotělového jednorázového gama ožáření, která v našich podmínkách činila 9 Gy. Na tento orientační pokus navazovala série pěti pokusů s cílem určit u jednotlivých srovnávaných sku-

pin hodnoty LD 5, LD 50 a LD 95 pro dávky gama ozáření. Hynutí zvířat jsme jednotně sledovali do 30. dne po expozici. Pro stanovení hodnot LD jsme použili 3 až 5 stoupajících dávek záření. V každé ozářené skupině bylo 10–12 myší. Do výpočtu hodnot letálních dávek záření probit-logaritmickou metodou nebyla zavzata ta zvířata, která uhynula do 48 hodin po ozáření. Smrt těchto zvířat přičítáme toxickému účinku cystaminu. Počet takto uhynulých zvířat zmenšuje původní počet myší ve skupině a je dokumentován v tabulkách výsledků.

Použité chemikálie. Kromě výše uvedených chemikálií jsme v pokusech pracovali s cystaminem dihydrochloridem vlastní výroby. Substanci diazepam z n. p. Slovakoфарма jsme rozpouštěli v roztoku obsahujícím 60 % propylenglykolu, 15 % etylalkoholu (96 %) a 25 % redestilované vody. Myším jsme podávali diazepam v i. p. dávce $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ v objemovém množství $0,05 \text{ ml} \cdot 10^{-1}$ tělesné hmotnosti myši 10 minut před i. p. podáním cystaminu. Vzhledem k tomu, že rozpouštědlo diazepam obsahuje propylenglykol, který má sám u myši radioprotektivní účinek (Vacek a Sugahara, 1967), rozšířili jsme v některých pokusech kontrolní skupiny o takovou, v níž byl ověřo-

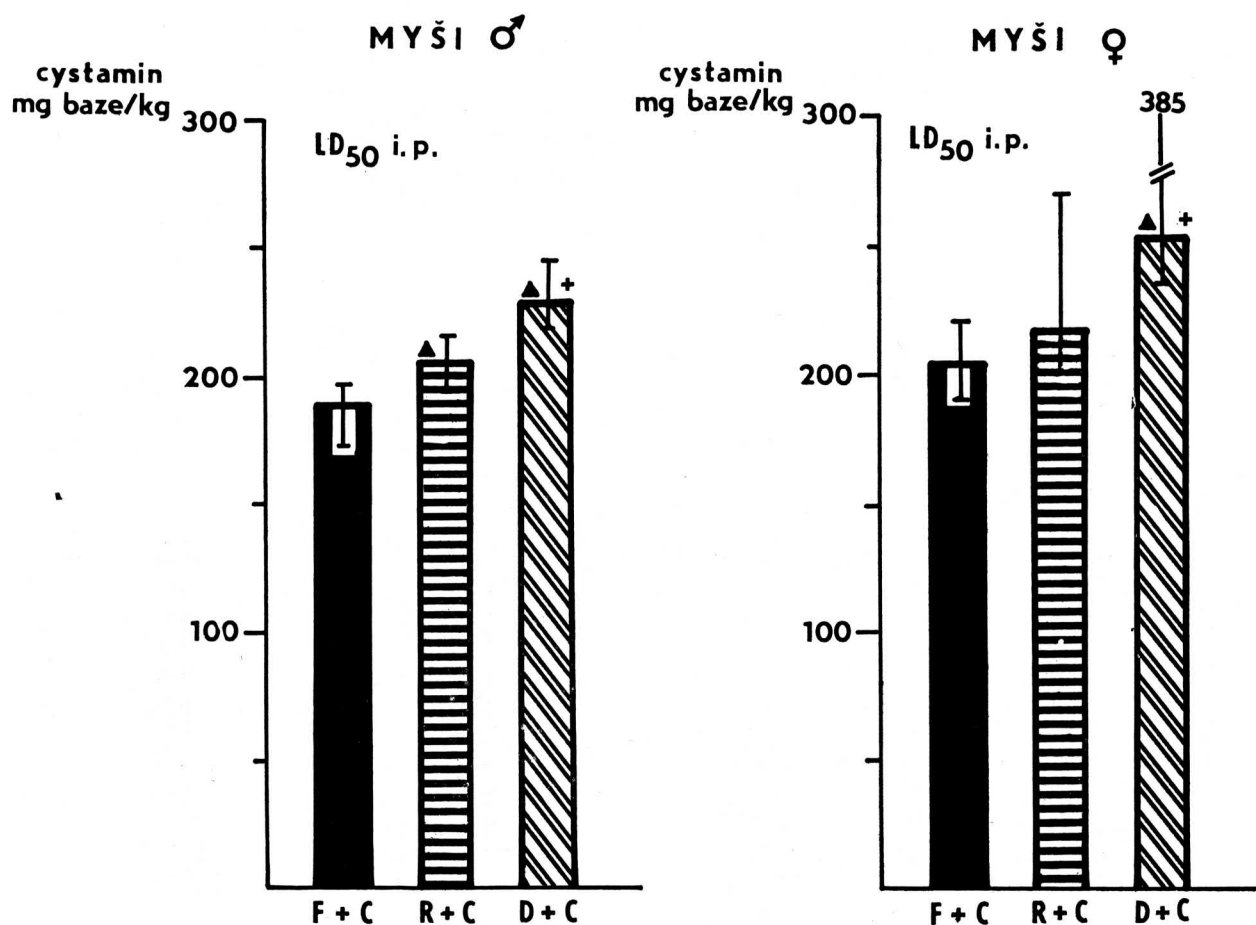
ván vliv samotného rozpouštědla. Rozpouštědlo diazepam jsme podávali myším i. p. ve stejném objemovém množství $0,05 \text{ ml} \cdot 10 \text{ g}^{-1}$, což představuje dávku propylenglykolu $2,9 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$. Naznačená radioprotektivní účinnost etylalkoholu (Paterson a Matthews, 1951) nebyla v našich pokusech srovnávána vzhledem k tomu, že v opakovaných pokusech Bacqa (1965) byl ochranný účinek etylalkoholu zanedbatelný.

Statistické hodnocení. Kromě hodnot letálních dávek LD 5, LD 50 a LD 95, jež byly vypočítány probit-logaritmickou metodou, jsme další výsledky hodnotili pomocí Studentova t-testu pro srovnání nepárových souborů, $p = 0,05$ nebo méně. V tabulkách a grafech jsou uváděny průměrné hodnoty souborů s 95% intervaly spolehlivosti odhadu.

Výsledky

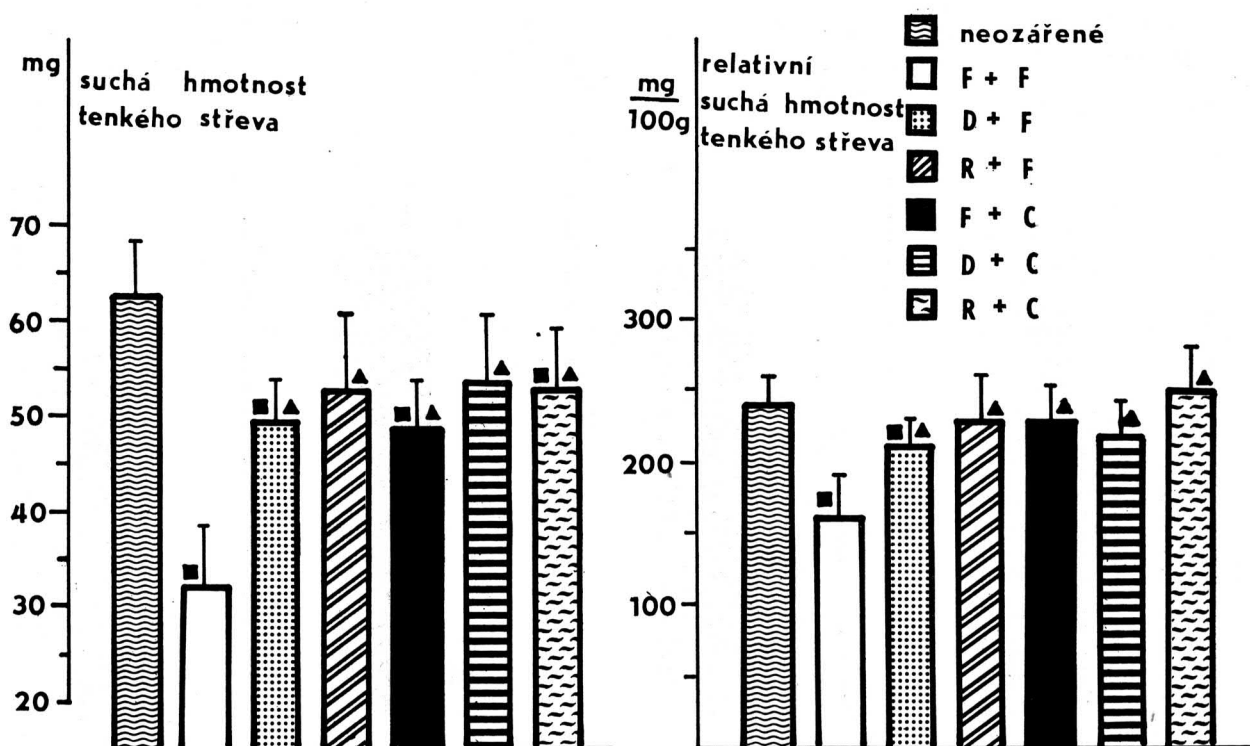
Akutní toxicita

Vliv premedikace diazepamem ($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) a jeho rozpouštědla na akutní toxicitu cystaminu jsme analyzovali ve dvou pokusech na myších samcích a samicích. Na obr. 1 je vidět, že diazepam v obou případech snížil akutní toxi-



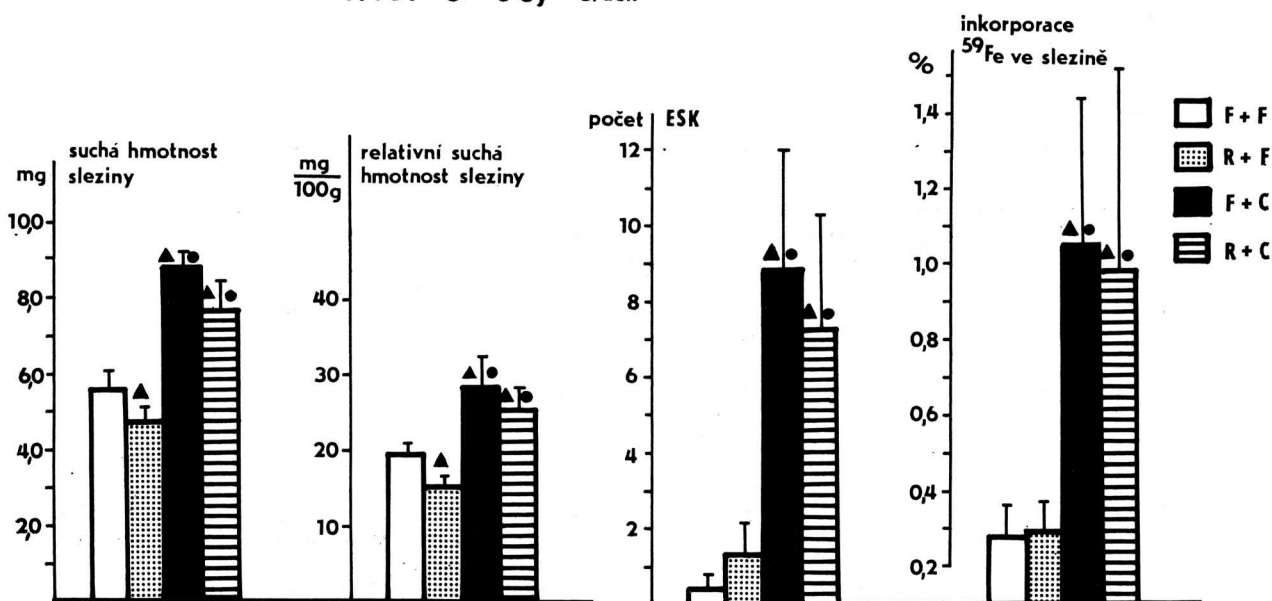
Obr. 1. Vliv rozpustidla a diazepamu na toxicitu cystaminu u myší. F = fyziologický roztok, R = rozpustidlo, D = diazepam, C = cystamin. Trojúhelník označuje statisticky významný rozdíl ve srovnání se skupinou F+C, křížek totéž ve srovnání se skupinou R+C.

MYŠI ♀ 10 Gy 3.den

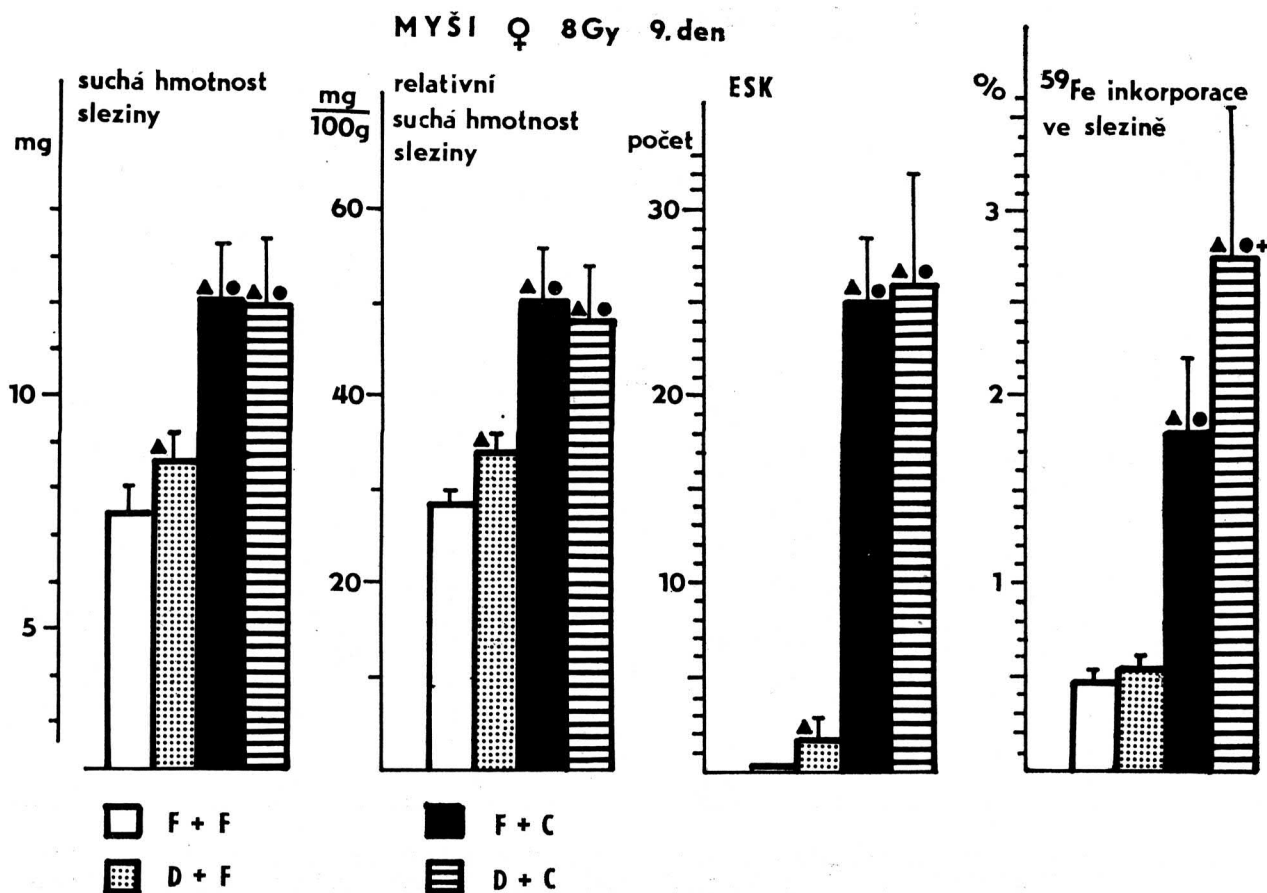


Obr. 2. Vliv rozpustidla diazepam a diazepam na radioprotektivní účinek cystaminu v oblasti tenkého střeva myši. Vysvětlení zkratk viz obr. 1. Čtvereček označuje statisticky významný rozdíl ve srovnání s neozářenou skupinou, trojúhelník totéž ve srovnání se skupinou F+F.

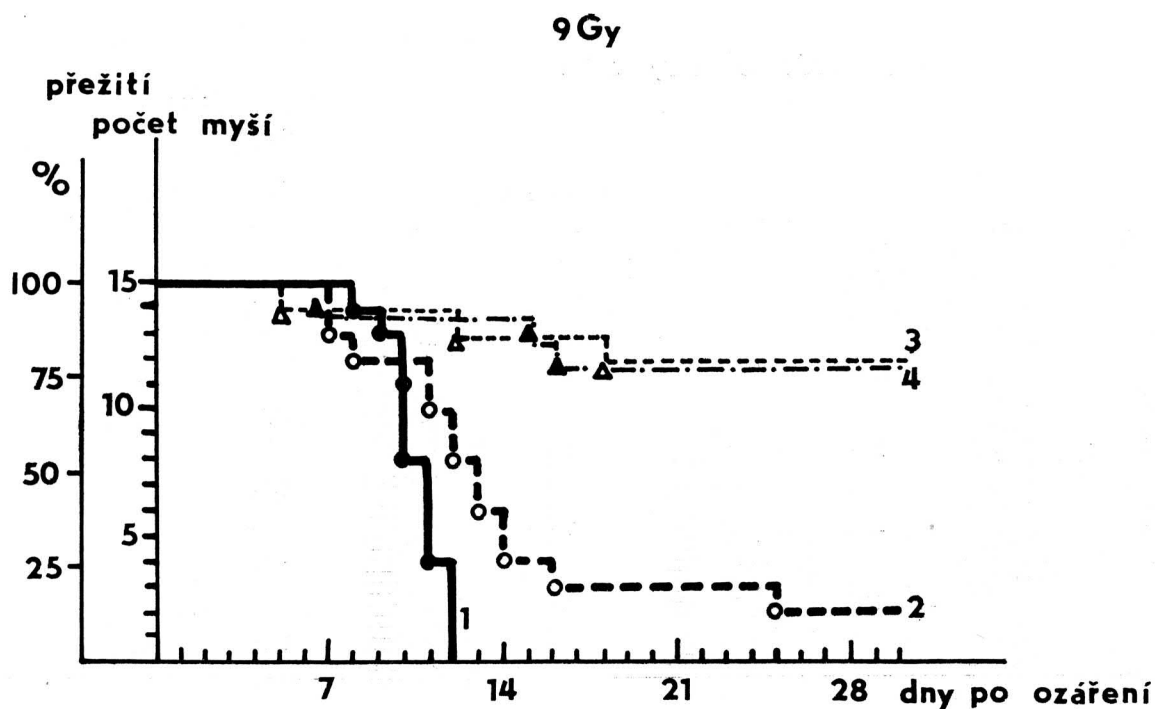
MYŠI ♂ 8 Gy 8.den



Obr. 3. Vliv rozpustidla diazepam na radioprotektivní účinek cystaminu v oblasti krvetvorby ve slezině myši. Vysvětlení zkratk viz obr. 1, ESK = endogenní slezinové kolonie. Trojúhelník označuje statisticky významný rozdíl ve srovnání se skupinou F+F, kolečko totéž ve srovnání se skupinou R+F.



Obr. 4. Vliv diazepamu na radioprotektivní účinek cystaminu v oblasti krvetvorby ve slezině myši 9. den po celotělovém gama záření dávkou 8 Gy. Vysvětlení zkratk viz obr. 1 ESK = endogenní slezinné kolonie Trojúhelník označuje statisticky významný rozdíl ve srovnání se skupinou F + F, kolečko totéž ve srovnání



Obr. 5. Vliv diazepamu na přežití ozářených myši chráněných cystaminem. 1 = F + F, 2 = D + F, 3 = F + C, 4 = D + C; Vysvětlení zkratk viz obr. 1.

Tab. 1

Vliv rozpustidla a diazepamu ($10 \text{ mg.kg}^{-1} \text{ i.p.}$) na přežití ozářených myších samic. Období: červenec-srpen, dávkový příkon gama záření: $0,692 \text{ Gy.min}^{-1}$

Čís.	Skupina	Dávka (Gy)	Hynutí	Ukazatelé radioprotektivního účinku (LD v Gy)
1	F	6	0/11	LD 5: 6,23 (5,22– 6,75)
	+	7	2/11	LD 50: 7,58 (7,04– 8,48)
	F	9	11/11	LD 95: 9,21 (8,30–12,20)
2	R	6,5	1/11	LD 5: 6,60 (4,80– 7,35)
	+	8	1/11	LD 50: 8,63 (7,87–10,12)
	F	9,5	9/11	LD 95: 11,30 (9,79–18,37)
3	D	6,5	2/11	LD 5: 5,32 (3,34– 6,08)
	+	8	3/11	LD 50: 7,32 (6,59– 8,46)
	F	9,5	10/11	LD 95: 10,08 (8,64–17,69)

Vysvětlivky: F = fyziologický roztok
R = rozpustidlo
D = diazepam

Tab. 2

Vliv diazepamu ($10 \text{ mg.kg}^{-1} \text{ i.p.}$) na radioprotektivní účinnost cystaminu ($150 \text{ mg.kg}^{-1} \text{ i.p.}$) u myších samic. Období: duben–květen, dávkový příkon gama záření: $0,715 \text{ Gy.min}^{-1}$

Čís.	Skupina	Dávka (Gy)	Hynutí	Ukazatelé radioprotektivního účinku (LD v Gy)
1	F	5	0/10	LD 5: 5,53 (4,56– 6,08) LD 50: 7,11 (6,56– 7,81) LD 95: 9,13 (8,20–11,56)
		6	0/10	
		7	3/10	
		8	10/10	
		9	10/10	
2	F	6	0/10	LD 5: 7,02 (4,46– 8,20) LD 50: 11,42 (9,80–17,56) a LD 95: 18,55 (13,80–58,67)
		7,5	1/10	
		9	1/10	
		10,5	2/10	
		13	10/10	
3	D	6	1/10	LD 5: 6,39 (4,49– 7,45) LD 50: 9,70 (8,55–11,56) a LD 95: 14,73 (12,15–24,02)
		7,5	0/10	
		9	0/10	
		10,5	7/10	
		13	10/10	

Vysvětlivky: F = fyziol. roztok
C = cystamin
D = diazepam
a = stat. význ. rozdíl ve srovnání s 1. skupinou

citu cystaminu u myší. Samotné rozpouštědlo diazepam významně zvýšilo hodnotu LD 50 cystaminu u samic ze 187,1 na 204,6 mg.kg^{-1} ; po diazepam dosáhla hodnota LD 50 228,7 mg.kg^{-1} , která je signifikantně vyšší při srovnání s oběma kontrolními hodnotami. Obdobně v pokusu na samicích diazepam významně sni-

žil toxicitu cystaminu ve srovnání s oběma kontrolními skupinami.

Hmotnost sušiny tenkého střeva

Celotělové gama ozáření myších samic dávkou 10 Gy způsobilo významné snížení hmotnosti sušiny tenkého střeva 3. den po expozici

Tab. 3

Vliv diazepamu ($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ i.p.}$) na radioprotektivní účinek cystaminu ($150 \text{ a } 175 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ i.p.}$) u myších samic. Období: září–říjen, dávkový příkon gama záření: $0,416 \text{ Gy} \cdot \text{min}^{-1}$

Čís.	Skupina	Dávka (Gy)	Hýnutí	Ukazatelé radioprotektivního účinku (LD v Gy)
1	F	5	0/10	LD 5: 6,81 (5,53– 7,30) LD 50: 7,71 (7,13– 8,10) LD 95: 8,73 (8,28– 9,97)
	+	7	0/10	
	F	8	8/10	
		9	10/10	
2	D	5	0/10	LD 5: 7,27 (5,11– 7,86) LD 50: 8,86 (8,27–10,88) a LD 95: 10,81 (9,57–21,07)
	+	7	0/10	
	F	8	1/10	
		9	6/10	
3	F	8	0/10	LD 5: 8,75 (5,90–10,07) LD 50: 12,57 (11,23–14,75) a, b LD 95: 18,04 (15,18–30,40)
	+	11	2/10	
	C ₁₅₀	13	5/10	
		16	9/ 9	
4	D	8	0/10	LD 5: 8,34 (5,10– 9,73) LD 50: 12,12 (10,72–14,14) a, b LD 95: 17,62 (14,85–31,23)
	+	11	3/10	
	C ₁₅₀	13	6/10	
		16	7/ 7	
5	F	8	0/10	LD 5: 8,84 (6,02–10,17) LD 50: 12,55 (11,17–14,78) a, b LD 95: 17,82 (15,03–29,60)
	+	11	1/10	
	C ₁₇₅	13	6/10	
		16	7/ 7	
6	D	8	4/ 4	Hodnoty LD nelze stanovit
	+	11	4/10	
	C ₁₇₅	13	5/ 5	
		16	10/10	

Vysvětlivky: F = fyziologický roztok,
D = diazepam,
C = cystamin; u zkratky cystaminu připsány dávky v $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$;
a = stat. význ. rozdíl ve srovnání s 1. skupinou,
b = stat. význ. rozdíl ve srovnání s 2. skupinou.

Poznámka: Původní počet v každé ozářené skupině byl 10 myší.

(obr. 2). Dávkový příkon v tomto pokusném uspořádání činil $0,79 \text{ Gy} \cdot \text{min}^{-1}$. Potvrdili jsme významný radioprotektivní účinek samotného rozpustidla s propylénglykolem bez i s rozpouštěným diazepamem, podaným v dávce $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, na úrovni postradiačního poškození střeva po letální dávce 10 Gy. Signifikantní ochranný účinek cystaminu ($150 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) nebyl ovlivněn předchozí aplikací diazepam (10 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), ani samotného rozpouštědla.

Ukazatelé krvetvorby

Osmý den po ozáření myší dávkou 8 Gy ($0,68 \text{ Gy} \cdot \text{min}^{-1}$) jsme vyšetřili ukazatele krvetvorby ve slezině. Propylénglykol rozpouštědla neměl žádný radioprotektivní účinek, dokonce postradiační úbytek hmotnosti sleziny zvýraznil. Vysoký ochranný efekt cystaminu ($150 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) na krvetvorbu sleziny nebyl

podáním rozpouštědla diazepam ani v jednom ukazateli signifikantně ovlivněn (obr. 3).

Obdobně premedikace diazepamem ($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) nezpůsobila žádný pokles ochranné účinnosti cystaminu na krvetvorbu. Naopak erythropoetická aktivita, hodnocená inkorporací radioželeza, byla po profylaxi kombinací diazepam s cystaminem významně vyšší než po samotném cystaminu ($150 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$). Ve třech ze čtyř ukazatelů úrovně krvetvorby ve slezině myší 9. den po celotělovém gama ozáření dávkou 8 Gy ($0,79 \text{ Gy} \cdot \text{min}^{-1}$) poskytl samotný diazepam nevelkou, ale statisticky významnou ochranu (obr. 4) před radiačním poškozením.

Přežití do 30. dne

V úvodním pokusu diazepam v dávce $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ i.p.}$ podaný 10 minut před cystaminem ($150 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ i.p.}$) neovlivnil cystaminovou

Tab. 4

Vliv rozpustidla a diazepamu ($10 \text{ mg.kg}^{-1} \text{ i.p.}$) na radioprotektivní účinek cystaminu ($150 \text{ mg.kg}^{-1} \text{ i.p.}$) u myších samic. Období: srpen–září, dávkový příkon gama záření: $0,692 \text{ Gy.min}^{-1}$

Čís.	Skupina	Dávka (Gy)	Hynutí	Ukazatelé radioprotektivního účinku (LD v Gy)
1	F	6	0/10	LD 5: 6,18 (5,25– 6,65) LD 50: 7,36 (6,89– 7,85) LD 95: 8,77 (8,15–10,29)
	+	7	2/10	
	F	8	9/10	
		9	10/10	
2	F	9	0/12	LD 5: 9,66 (8,11–10,43) LD 50: 11,84 (11,12–12,69) a LD 95: 14,50 (13,33–17,66)
	+	11	2/12	
		12,5	8/12	
	C	14	12/12	
3	R	9	0/12	LD 5: 10,84 (8,99–11,72) LD 50: 13,09 (12,27–13,83) a, b LD 95: 15,82 (14,76–18,52)
		11	0/12	
	+	12,5	4/12	
		14	10/12	
	C	16	11/12	
4	D	9	0/12	LD 5: 8,29 (5,56– 9,66) LD 50: 11,66 (10,22–12,71) a LD 95: 16,40 (14,65–21,46)
		11	4/12	
	+	12,5	11/12	
		14	11/12	
	C	16	10/12	

Vysvětlivky: F = fyziologický roztok,

C = cystamin,

R = rozpustidlo,

D = diazepam; a = stat. význ. rozdíl ve srovnání s 1. skupinou, b = stat. význ. rozdíl ve srovnání s 2. skupinou.

Tab. 5

Vliv rozpustidla diazepamu na radioprotektivní účinek cystaminu ($150 \text{ mg.kg}^{-1} \text{ i.p.}$) u myších samců. Období: duben–květen, dávkový příkon gama záření: $0,628 \text{ Gy.min}^{-1}$

Čís.	Skupina	Dávka (Gy)	Hynutí	Ukazatelé radioprotektivního účinku (LD v Gy)
1		7,5	0/10	LD 5: 8,10 (3,87– 9,44) LD 50: 13,11 (11,48–22,60) LD 95: 21,22 (15,73–117,33)
	F	9	1/10	
	+	10,5	2/10	
		11,5	2/10	
	C	13	6/10	
2	R	11,5	3/10	LD 5: 9,48 (2,53–11,05) LD 50: 12,49 (9,83–13,50) LD 95: 16,44 (14,62–43,07)
		13	7/10	
	+	14	6/10	
	C	15	10/10	

Vysvětlivky: F = fyziologický roztok,

C = cystamin,

R = rozpustidlo

ochranu myších samců ozářených letální dávkou gama záření 9 Gy ($0,79 \text{ Gy} \cdot \text{min}^{-1}$). Výrazný ochranný účinek diazepamů na třicetidenní přežití myši po ozáření jsme nepozorovali (obr. 5).

Výsledky hodnotící ochranný účinek radioprotekce srovnáním středně letálních dávek gama záření jsou uvedeny v tab. 1–5.

Ani vehikulum, ani diazepam v i. p. dávce $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ signifikantně neovlivnily hodnotu

středně letální dávky gama záření (tab. 1), přestože podání samotného rozpouštědla (propylenglykol, etylalkohol, voda) 10 minut před ozářením lehce zvýšilo radiorezistenci myši. Výjimečně (tab. 3) zvýšil diazepam hodnotu LD 50/30 o 1,15 Gy.

Premedikace diazepamem v dalších třech pokusech významně neovlivnila stupeň cystaminem ($150 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ i. p.) dosahované protekce u myši, hodnocené srovnáním hodnot LD 50/30 (tab. 2, 3, 4). V pokuse na samcích byl naznačen negativní vliv diazepam u ochrannou účinnost cystaminu (tab. 2). Diazepam přesto, že významně snižuje akutní toxicitu cystaminu u neozařených myši, nesnížil, ale naopak zvýšil výskyt toxické smrti po vyšší dávce cystaminu ($175 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) u ozářených myši (tab. 3).

Samotné rozpouštědlo diazepam u jednoho pokusu významně zvýšilo ochrannou účinnost cystaminu (tab. 4), v druhém nevýznamně snížilo jeho ochranný efekt (tab. 5).

Diskuse

Snížení toxických účinků cystaminu u ozářených myši s navazující možností zvýšit jeho dávku s cílem dosáhnout vyšší ochrany myši se nám pomocí diazepam nepodařilo dosáhnout. V žádném pokusu však premedikace diazepamem neovlivnila významně mohutný radioprotektivní efekt u myši poskytnutý optimální účinnou dávkou cystaminu. To má velký význam pro případ souběžné nebo časově velmi blízké indikace diazepam jako anxiolytika a cystaminu jako radioprotektiva v klinické praxi. Při této úvaze nelze pominout výsledky polských autorů (Szczawińska a Cenajek, 1977), které ukazují, že ještě 3. den po i. p. podání cystaminu u dávce $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ neozařeným krysám je urychlena resorpce a eliminace nitrazepam a jsou sníženy jeho antikonvulzivní účinky.

Radioprotektivní účinnost samotného diazepam, popsanou u myši po dávce $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ i. p. bez specifikace rozpouštědla (Fatome aj., 1977) při celotělovém ozáření dávkou 9,5 Gy, jež vede k 100% uhynutí nechráněných myši, s přežitím 70–95 % chráněných myši, jsme po dávku 10 mg diazepam na 1 kg v našich pokusech nepotvrdili. S cystaminem nesrovnatelný, i když proti kontrolám signifikantní ochranný účinek samotného diazepam jsme zaznamenali na úrovni ukazatelů krvetvorby ve slezině myši celotělově ozářených dávkou 8 Gy a v jediném pokusu na přežití.

Námi použité rozpouštědlo diazepam je svým složením podobné rozpouštědlu firmy Hoffmann—La Roche & Co., produkující diazepam pod názvem Valium; jejich rozpouštědlo obsahuje propylenglykol (41,4 %) a etanol (8,06 %) podle sdělení Jeppsona a Ljungberga (1975).

Radioprotektivní účinek diazepam je spojo-

ván s redukcí celkové kyslíkové spotřeby, prokázané u krys po dávce $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (Fatome aj., 1976). V našich pokusech premedikace diazepamem nezvýšila ochranný účinek cystaminu. Tím nemůžeme potvrdit zvýšení radioprotektivního účinku cystaminu pomocí diazepam u ozářených myši, pozorované Fatome aj. (1977).

Pro praktické časově blízké podání diazepam jako anxiolytika a cystaminu jako radioprotektiva v klinice pravděpodobně platí, že diazepam může být indikován bez nebezpečí snížení ochranné účinnosti cystaminu.

Závěr

Diazepam negativně neovlivnil cystaminem poskytovanou ochranu před jednorázovým celotělovým gama ozářením, hodnocenou na úrovni postradiačního poškození tenkého střeva, krvetvorby a přežití myši do 30. dne po expozici.

Diazepam signifikantně snížil akutní toxicitu cystaminu u neozařených myších samců i samic. U ozářených myši však premedikace diazepamem nezmírnila výskyt akutně toxických účinků vysoké dávky cystaminu.

Poděkování

Autor upřímně děkuje prom. mat. V. Bláhovi za statistická šetření a soudružkám Ireně Vejnarové, Stanislavě Štefcové, Boženě Haškové, Marii Popelkové a Miroslavě Tauchenové za obětavou technickou spolupráci.

Literatura

1. Bacq, Z. M.: Chemical Protection Against Ionizing Radiation. Springfield, C. C. Thomas 1965, 344 s.
2. Fatome, M. - Andrieu, L. - Dutromp, G. - Collet, Y. - Deliez, R.: Influence de quelques radioprotecteurs sur la consommation d'oxygène du rat. Trav. Sci. Centre de Recher. du Serv. de Santé des Armées. Clamart 1976, č. 34, s. 139–140.
3. Fatome, M. - Gaudefroy, A. - Laval, J. D. - Andrieu, L. - Sentenac-Roumanou, H.: Le Diazepam: action radioprotectrice et influence sur la toxicité et le pouvoir radioprotecteur de la cystéamine. Eur. J. Med. Chem., 12, 1977, č. 1, s. 93–95.
4. Jeppson, R. - Ljungberg, S.: Anticonvulsant Activity in Mice of Diazepam in an Emulsion Formulation for Intravenous Administration. Acta Pharmacol. Toxicol., 36, 1975, č. 4, s. 312–320.
5. Květina, J.: Mezidruhové srovnání a patofyziologické aspekty ve farmakologii. Praha, Univerzita Karlova 1975. 141 s.
6. Paterson, E. - Matthews, J. J.: Protective Action of Ethyl Alcohol on Irradiated Mice. Nature, 168, 1951, č. 4287, s. 1126–1127.
7. Randall, L. O. - Schallek, W. - Scheekel, C. - Banzinger, R. - Boris, A. - Moe, R. A. - Bagdon, R. E. - Schwartz, H. A. - Zbinden, G.: Zur Pharmakologie von Valium, einem neuen Psychopharmakon der Benzodiazepinreihe. Schweiz. med. Wschr., 93, 1963, s. 794–797.
8. Roth, Z. - Josífko, M. - Malý, V. - Trčka, V.: Statistické metody v experimentální medicíně. Praha, SZdN 1962. 589 s.
9. Strelnikov, Ju. E. - Žerebčenko, P. G. - Tank, L. I.: Vlivání některých farmakologických věšćev na toxicitost i radiozašćitnoje dějstvije serusoděržašćich protěktorov. Radiobilologija, 19, 1969, č. 4, s. 553–557.

10. Szczawińska, K. - Cenajek, D.: Influence of Cystamine on Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Nitrazepam. Arch. Immunol. Ther. Exp., 25, 1977, s. 157—162.
11. Till, J. E. - McCulloch, E. A.: A Direct Measurement of the Radiation Sensitivity of Normal Mouse Bone Marrow Cells. Radiat. Res., 14, 1961, s. 213—222.
12. Vacek, A. - Sugahara, T.: Relationship Between Oxygen Tension in Tissues and the Protective Action of Para-Aminopropiophenone and of Propylene Glycol. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 124, 1967, s. 356 až 359.
13. Vacek, A. - Sugahara, T. - Ueno, Y.: Comparative Protection of Hematopoietic and Intestinal System in Mice by Environmental Hypoxia and Chemical Compounds. Nipp. Act. Radiol., 27, 1967, č. 8, s. 1088 až 1092.

Klíčová slova: Diazepam; Cystamin; Toxicita; Radioprotekce.