

616—009.832—092:616.151.5

VÝZNAM INTRAVASKULÁRNÍ HEMOKOAGULACE V PATOGENEZI ŠOKU**II. Pokus o léčebné ovlivnění hemokoagulačních změn v průběhu experimentálního šoku**

Plukovník doc. MUDr. Jaroslav MAZÁK, CSc., MUDr. Čestmír REČEK, CSc.,
podplukovník MUDr. Jaroslav VANÁSEK, CSc.

Vojenský lékařský výzkumný a doškolovací ústav JEP a lékařská fakulta KU
v Hradci Králové

Úvod

Diseminovaná intravaskulární koagulace je dílčí koncepcí patogeneze šoku, uznávanou zejména některými pracovníky (1, 3, 4, 8, 9, 10, 22, 23, 25). Hardaway ji definuje jako náhlou, přechodnou koagulaci uvnitř cévního řečiště, vedoucí k blokádě krevního proudu v drobných cévách. Dochází tak k nedostatečné kapilární perfúzi a k dalším metabolickým následkům. Tyto změny hrají důležitou úlohu u těžkých, refrakterních forem šoku (11, 12, 13, 14, 15).

Intravaskulární srážení krve je příčinou snížené srážlivosti ostatní cirkulující krve. Porucha se může i klinicky projevit krvácivým stavem. Mechanismy vzniku této druhotné hypokoagulace jsou složité. Podílí se na nich spotřeba (konzumpce) koagulačních faktorů, kompenzační aktivace endogenního heparínu a aktivace fibrinolýzy.

Laboratorní, tím méně klinické rozlišení stavu generalizovaného nitrocévního srážení a stavu následné hypokoagulace a hyperfibrinolýzy není snadné (23). Pokus o toto rozpoznání je však velmi důležitý. Nabízí se totiž možnost preventivně-léčebného použití heparínu nebo účinných fibrinolytik v počáteční fázi intravaskulárního srážení a naopak biologických i syntetických antifibrinolytik k inhibici „přestřelující“ fibrinolýzy v následující fázi (2, 12, 18). Otázkami průkazu dynamického vývoje hemokoagulačních změn v průběhu experimentálního turniketového a hemorrhagického šoku u psů jsme se zabývali již dříve. Výsledky jsme zatím zčásti uveřejnili ve Voj. zdrav. listech, č. 1 z r. 1968 (21).

V této práci jsme se zaměřili na ovlivnění hemokoagulačních změn u psů v turniketovém šoku jednak heparínem, jednak fibrinolytický účinnou streptokinázou.

Metodika

Metodiku uvádíme pouze velmi stručně a odkazujeme na citovanou publikaci (21).

Pokusy jsme provedli na 31 psu, pro zpracování jsme však vybrali pouze psy, u nichž se podařilo přiložením turniketu vyvolat zřetelné klinické i laboratorní známky šoku (hemokoncentrací, pokles arteriálního tlaku, pokles kožní teploty). Bylo tomu u 24 psů, které jsme rozdělili opět do 4 skupin po šesti.

V první části pokusu jsme použili u 6 zvířat heparínu, ve druhé části, rovněž u 6 psů, streptokinázy. Dvě zbývající skupiny po 6 psech byly kontrolní, tzn. že u nich nebyly podávány heparín ani streptokináza. Obdobně jako dříve jsme prováděli pokus vždy současně u dvou psů, z nichž jeden byl léčen a druhý byl kontrolní. Odběry arteriální krve pro laboratorní vyšetření jsme prováděli vždy před přiložením turniketu, potom těsně před jeho sejmutím a dále za 1, 2, 3 a 4 hodiny po sejmutí. Soubor laboratorních testů obsahoval:

počet erytrocytů v mm^3 ,
stanovení hemoglobinu,
hematokrit,
počet leukocytů v mm^3 ,
počet trombocytů v mm^3 ,
kapilární krvácivost,
protrombinový čas,
trombinový čas,
fibrinogen v $\text{mg}\%$,
euglobulinovou fibrinolýzu,
trombelastogram,
heparínový toleranční test.

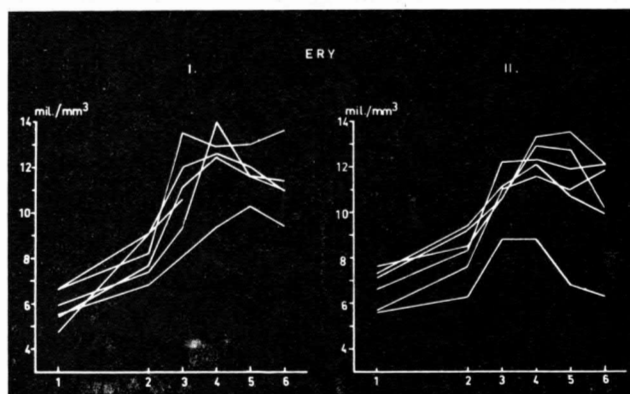
U všech psů jsme dále sledovali v půlhodinových intervalech arteriální tlak (krvavou metodou), kožní teplotu na pěti standardních místech tělesného povrchu a dechovou frekvenci.

Heparín nebo streptokinázu (Kabikinasu) jsme podávali v kapaci nitrožilní infúzi od okamžiku sejmutí turniketu po dobu 30 minut. Ve 250 ml fyziologického roztoku bylo buď 150 jednotek heparínu/kg váhy psa nebo standardní dávka 250 tis. j. Kabikinasy. Kontrolní psi dostali souběžně 250 ml čistého fyziologického roztoku. Klinický stav pokusných zvířat jsme sledovali ještě 24 hodin po ukončení odběrů.

Výsledky

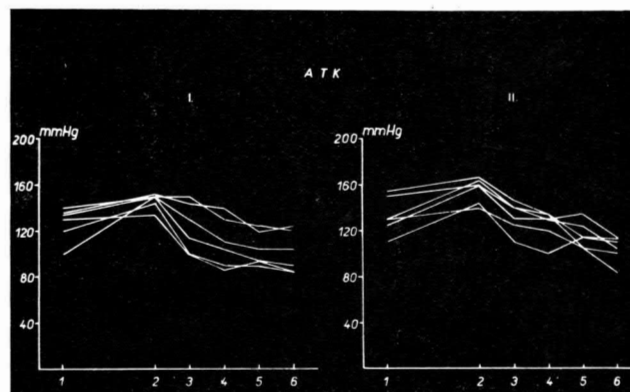
Heparín ani streptokináza neměly příznivý vliv na na klinický průběh šoku ani na přežití pokusných psů. Graf 1 znázorňuje v podstatě shodný průběh šokové hemokoncentrace u psů kontrolních (I) a u psů s heparínem (II). Na grafu 2 je vidět totéž u skupiny se streptokinázou (II) a u příslušných kontrol (I). Častý pokles hodnot erytrocytů u všech skupin v posledních dvou intervalech byl způsoben krevními odběry. Stejný byl i vývoj změn hemoglobinu a hematokritu. U všech šokovaných psů se postupně vyvíjela výrazná neutrofilní leukocytóza.

Graf 1



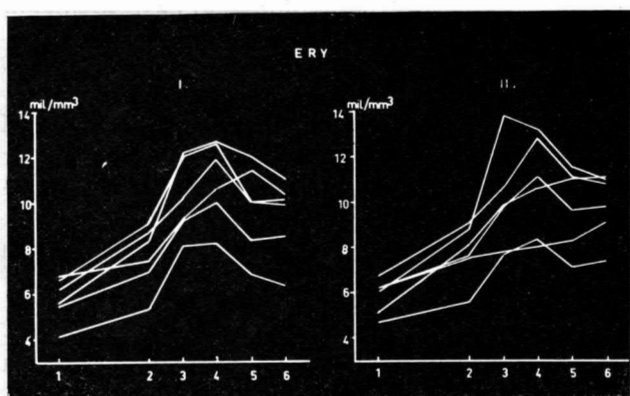
Vzestup počtu erytrocytů v průběhu šoku (6 krevních odběrů). I — kontrolní skupina, II — skupina léčená heparínem

Graf 4



Pokles arteriálního tlaku v průběhu šoku. I — kontrolní skupina, II — skupina léčená streptokinázou

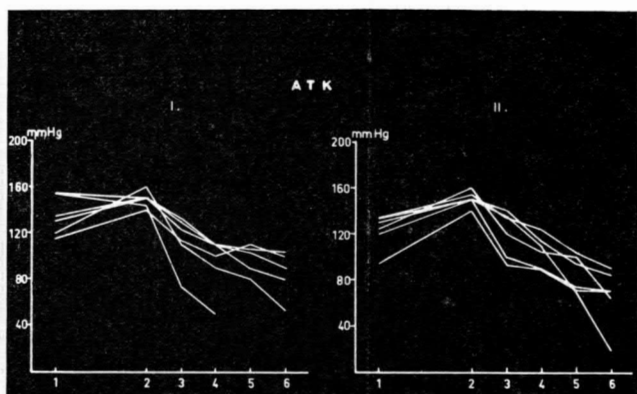
Graf 2



Vzestup počtu erytrocytů v průběhu šoku. I — kontrolní skupina, II — skupina léčená streptokinázou

Křivky arteriálního tlaku měly u obou léčebných i kontrolních skupin velmi podobný průběh [graf 3 a 4.] Po počátečním vzestupu, na němž

Graf 3



Pokles arteriálního tlaku v průběhu šoku. I — kontrolní skupina, II — skupina léčená heparínem

se podílí i thiopentalová anestézie, docházelo nezávisle na léčbě k hypotenzi. Obdobný byl i vývoj hypotermie.

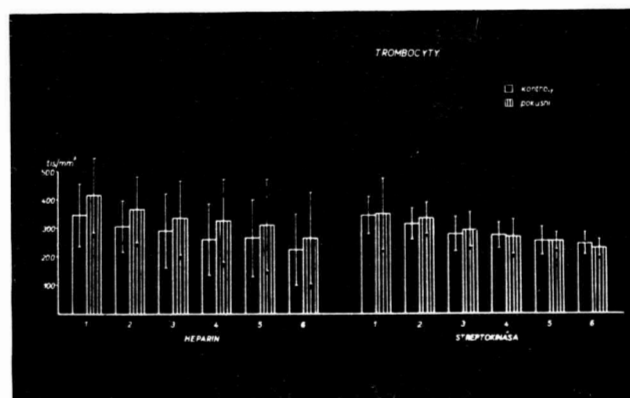
Z 12 kontrol uhynul jeden pes ještě během pokusu, do 12 hodin po ukončení pokusu uhynulo 6 psů, 5 psů přežilo. Psi léčení heparínem uhynuli všichni do 12 hodin po pokusu. Z 6 léčených streptokinázou uhynulo 5 do 12 hod. po pokusu, pouze 1 pes přežil.

Stejně jako v našich dřívějších pokusech klesal v průběhu šoku často počet trombocytů, pokles však nebyl statisticky významný. Závažným zjištěním bylo, že tento pokles nebyl heparínem významně ovlivněn. Streptokináza neměla, podle očekávání, v tomto směru žádný účinek (graf 5).

Prodloužení protrombinového času u několika neléčených šokovaných psů bylo zřetelné, nebylo však ani statisticky, ani klinicky významné. Heparín ani streptokináza neměly na protrombinový čas výrazný vliv.

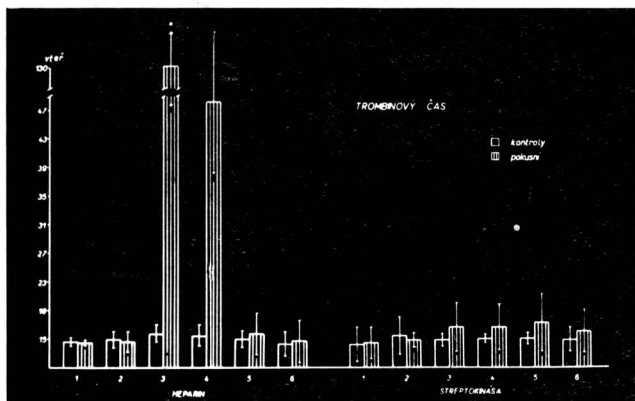
Šokové změny trombinového času u neléčených nebyly tentokrát významné. Po heparínu došlo podle očekávání k prodloužení trombinového času, s maximem zejména u 3. a méně již

Graf 5



Pokles počtu trombocytů v průběhu šoku, patrný u obou pokusných i kontrolních skupin

Graf 6



Změny trombinového času v průběhu šoku u obou pokusných i kontrolních skupin

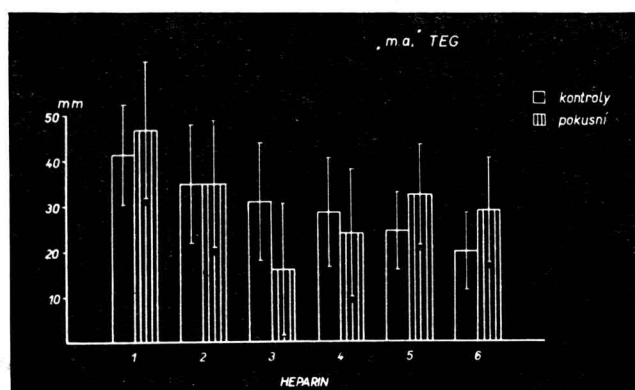
u 4. odběru. U 4 z 6 heparinizovaných zvířat prakticky došlo v téže době k prodloužení nad 3 minuty. V 5. a 6. odběru se trombinový čas normalizoval. Účinek streptokinázy na trombinový čas jsme nezaznamenali (graf 6).

Množství fibrinogenu se vlivem šoku významně neměnilo. Výrazný antikoagulační účinek heparínu znemožnil gravimetrické určení fibrinogenu v plazmě z 3. a 4. odběru. Po podání streptokinázy se fibrinogen neměnil. Značné kolísání hodnot euglobulinové fibrinolýzy a heparínového tolerančního testu ve všech pokusných skupinách znemožnilo jejich hodnocení. Maximální amplituda trombelastogramu se během šoku často zmenšovala. Heparín snížil podle očekávání „ma“ většinou velmi výrazně ve třetím odběru. Později docházelo k opětovnému vzestupu. Tím se heparinizovaná skupina lišila od kontrol, kde se naopak hypokoagulace trvale prohlubovala (graf 7). Streptokináza zůstala bez účinku na trombelastografickou křivku.

Rozprava

Prací, o jejichž výsledcích zde podáváme zprávu, jsme dále rozšířili své zkušenosti s turnike-

Graf 7



Účinek heparínu na pokles „ma“ TEG v průběhu šoku

tovým šokem. Je zřejmé, že přes všechnu snahu o standardní metodický postup při vyvolávání šoku je reakce pokusného zvířete značně individuální. U některých psů se nepodařilo vyvolat příslušné hemodynamické změny. U většiny, kde byla stanovená měřítka šoku splněna, pozorovali jsme přesto zřetelné rozdíly v hemokoagulační reakci. Pokles trombocytů v průběhu pokusu byl častý, nedosáhl však statisticky a hlavně klinicky významných hodnot. Totéž lze říci o protrombinovém čase. Zejména trombinový čas neukázal očekávané prodloužení. Je to v určitém rozporu s naší dřívější pokusnou sérií, kde prodloužení bylo zřetelněji vyznačeno. Potvrdily se naše zkušenosti s nedostatečnou citlivostí metody gravimetrického stanovení fibrinogenu a metody euglobulinové fibrinolýzy. Nově zkoušený heparínový toleranční test rovněž nesplnil očekávání. Poměrně nejvíce pozitivních výsledků ve smyslu hypokoagulace poskytlo trombelastografické vyšetření. Nejcenějším výsledkem bylo zjištění, že heparín je s to inhibovat narůstání šokové hypokoagulace. Po očekávaném prodloužení trombinového času a snížení „ma“ došlo po odeznění účinku heparínu prakticky vždycky ke zřetelné úpravě změn ve smyslu normalizace. Tento nálezní je v souladu s předpokladem, že hypokoagulace (zejména snížení „ma“) v šoku je způsobena spotřebou koagulačních faktorů a že je možno jí zabránit včasným podáním účinného antikoagulantu.

Streptokináza neměla na koagulační systém psů podstatný vliv. Potvrdili jsme tak literární údaje o tom, že fibrinolytický systém psa je odlišný od fibrinolýzy člověka. Nedostatek proaktivátoru u psa je základní překážkou účinku streptokinázy.

Prakticky důležitou součástí našich výsledků je, že ani heparín, tím méně streptokináza neměly příznivý účinek na klinický průběh šoku ani na přežití pokusných zvířat.

Souhrn

Hemokoagulační změny u některých typů šoku jsou závažným článkem patogenetického vývoje syndromu. Autoři zjistili již dříve, že tyto změny v průběhu experimentálního turniketového šoku u psů mají ráz konzumptivní koagulopatie, vyvolané diseminovanou intravaskulární koagulací krve. Pokusili se proto o léčebné ovlivnění těchto změn jednak heparínem, jednak fibrinolyticky účinnou streptokinázou, podanými ve standardní dávce a ve stejné fázi vývoje šoku. Podané léky neměly žádný vliv na klinický obraz šoku ani na přežití pokusných zvířat. Přesto byl laboratorně výrazně patrný účinek heparínu, zejména pokud šlo o zabránění postupnému vývoji konzumptivní hypokoagulace. Po streptokináze se tento účinek podle očekávání nedostavil. Zdá se tedy, že časově vhodné podání účinného antikoagulačního prostředku může zabránit diseminované koagulaci a následnému koagulačnímu deficitu, že tím však nelze zkoumaný typ experimentálního šoku celkově ovlivnit.

Literatura

1. Attar, S., Mansberger, A. R. a spol.: Coagulation Changes in Clinical Shock. *Annals of Surgery* 164, 1966:34—50.
2. Behringwerkmittelungen, seš. 41 a 44 (1962, 1964). N. G. Elwert, Marburg — Lahn.
3. Bloom, A. L., Boyns, A. R., Wingfield, J. G.: Obstetric Defibrination Syndrome with Abnormal Thrombin-Fibrinogen Reaction and Immunologically Reactive Altered Fibrinogen in Serum. *Scand. J. Haemat.* 5, 1968:26—34.
4. Crawell, J. W.: In Vivo Coagulation — a Probable Cause of Irreversible Shock. *Am. J. Physiol.* 183, 1955:565.
5. Danyasz, A., Kocmierska-Grodzka, D., Niewarowski, St., Prokopowicz, J.: Untersuchungen über den Mechanismus der Strahlenschutzwirkung der proteolytischen Enzyme. *Folia haemat.* 87, 1967, 1, 2:128—134.
6. Dintenfass, L.: Some Rheological Factors in the Pathogenesis of Thrombosis. *Lancet* 1965, 7408:370.
7. Donner, L., Neuwirtová, R., Ouředník, A., Doležal, V.: Vliv krátkodobé hypoxie na srážení krve. *Vnitř. lék.* 8, 1962:315—323.
8. Gans, H., Krivit, W.: Effect of Endotoxin Shock on the Clotting Mechanism of Dogs. *Annals of Surgery* 152, 1960:69—76.
9. Genese und Therapie des hämorrhagischen Schocks. Stuttgart, G. Thieme Verlag 1966.
10. Graeff, H., Kuhn, W., Bleyl, M.: Verbrauchskoagulopathie und Lysekoagulopathie bei menschlichen Äquivalenten des Sanarelli—Schwartzman—Phänomens (generalisiertes Schwartzman—Phänomen). *Thromb. Diath. Haemorrhag.* 17, 1967, 1, 2:144—155.
11. Hardaway, R. M.: The Role of Intravascular Clotting in the Etiology of Shock. *Annals of Surgery* 155, 1962, 3:325—338.
12. Hardaway, R. M.: Disseminated Intravascular Coagulation with Special Reference to Shock and its Treatment. *Milit. Med.* 130, 1965, 5:452—460.
13. Hardaway, R. M., Chun, B., Rutherford, R. B.: Histologic Evidence of Disseminated Intravascular Coagulation in Clinical Shock. *Vasc. Diseases* 2, 1965, 5: 254—265.
14. Hardaway, R. M., Chun, B., Rutherford, R. B.: Coagulation in Shock in Various Species Including Man. *Acta Chir. Scand.* 130, 1965:157—164.
15. Hardaway, R. M., Johnson, D. G.: A New Theory of Shock. *Milit. Med.* 128, 1963:198—208.
16. Huth, K., Schoenborn, W., Knorpp, Kl.: Experimentelle Verbrauchskoagulopathie nach intravenöser Zufuhr von Fett und Endotoxin. *Thromb. Diath. Haemorrhag.* 17, 1967, 1, 2:129—143.
17. Margaretten, W., Csavossy, I., Mc Kay, D. G.: An Electron microscopic Study of Thrombin — Induced Disseminated Intravascular Coagulation. *Blood* 29, 1967, 2:169—181.
18. Markwardt, F., Klöcking, H. P.: Konferenz über neue Antifibrinolytika, Erfurt, 1966. Akad. Verlagsgesellschaft Geest—Portig K.—g., Leipzig.
19. Mazák, J., Vaňásek, J., Matěja, F.: Changes in Blood Clotting and the Effect of Dextran. *Acta chir. plast.* 7, 1965, 4:257—264.
20. Mazák, J., Vaňásek, J., Matěja, F.: Étude de la coagulation du sang au cours des brûlures expérimentales. *Proceedings of the X Congress of the European Society of Haematology, Strasbourg 1965.* Karger, Basel—New York, 1967, II. Part: 1393—1399.
21. Mazák, J., Reček, Č., Langr, F.: Význam intravaskulární hemokoagulace v patogenezi šoku. I. část, *VZL* 37, 1, 1968:9—15.
22. Morel: La microcirculation au cours du choc traumatique. *Revue des corps de santé* 6, 1965, 6:757—767.
23. Moriau, M., Masure, R.: Diagnostic et traitement des processus de coagulation intravasculaire. *Nouv. Rev. Franc.* 8, 1968:5—20.
24. Schwartz, S. I.: Blood Sludging: An Experimental Critique of its Occurrence and its Supposed Effects. *Annals of Surgery* 155, 1962, 1:33—41.
25. Rachmilewitz, E. A., Schenker, J., Kropatkin, M. L.: Defibrination Syndrome Followed by Hypercoagulable State. *Thromb. Diath. Haemorrhag.* 17, 1967, 1, 2: 120—128.
26. Rodriguez, F. — Erdmann, Naimi, S.: Studies on the Pathogenesis of the Generalized Schwartzman Reaction. *Thromb. Diath. Haemorrhag.* 17, 1967, 1, 2: 156—164.
27. Turpini, R., Stefanini, M.: The Nature and Mechanism of the Hemostatic Breakdown in the Course Experimental Hemorrhagic Shock. *J. Clin. Invest.* 38, 1959: 53—65.