

615.391[:547.458.6]

AKTUÁLNÍ OTÁZKY LÉČEBNÉHO POUŽITÍ DEXTRANU

Plukovník MUDr. Evžen SKALA, CSc., Ústřední vojenská nemocnice
prof. MUDr. Jan POSPÍŠIL, DrSc., Biofyzikální ústav FVL KU Praha
(přednosta prof. MUDr. Z. Dienstbier, DrSc.)
František PALA, Ústřední vojenská nemocnice

Dextran je znám přes sto let. Do lékařství byl zaveden Grönwaldem a Ingelmanem ve Švédsku v roce 1944. Během několika let pronikl téměř do celého světa a lze říci, že je pravděpodobně nejrozšířenějším koloidním infúzním roztokem na světě. I když jsou dextranové přípravky používány již 25 let, neustal příliv odborných prací o dextranu, a je tedy zřejmé, že ani po čtvrtstoletí zkušeností, po aplikaci miliónů láhví dextranu, není vše jasné.

Důvodů je více. Hlavním důvodem je však skutečnost, že se do problematiky dextranu promítá daleko obecnější problematika — patologie a terapie šoku.

Šokový stav můžeme chápat obecně jako rozsáhlé omezení zásobování tkání kyslíkem, vedoucí k hypoxickému poškození metabolismu orgánů. Protišokové zákroky musí vést především k udržení, resp. obnovení dostatečného prokrvení tkání a jejich zásobení kyslíkem, udržení základních životních funkcí a urychlení likvidace, eventuálně již přítomné, metabolické poruchy. Použití dextranu, jakožto koloidního infúzního roztoku, je tedy v prvním stupni těchto zákroků a řada experimentálních i klinických prací potvrdila přesvědčivě jeho užitečnost.

Na druhé straně z pochopení místa dextranu v komplexu protišokových opatření vyplývá nutně i omezení jeho použití. Nerespektování této skutečnosti vysvětluje, proč nacházíme v písemnictví odlišné nebo i protichůdné závěry.

Dextran působí svým onkotickým účinkem, který vyplývá z fyzikálně-chemických vlastností makromolekulárních částic. Vede k zvýšení objemu cirkulující plazmy a tím k vzestupu minutového objemu, poklesu periferního cévního odporu, zmenšení arteriovenózní difference. Tím jsou dány podmínky k úpravě metabolických poruch, vzniklých rozvíjejícím se šokovým stavem, pomocí dalších léčebných zákroků.

Klíčovým účinkem je zde zvětšení objemu cirkulující plazmy, které indukuje další neurohumorální, biochemické a fyzikálně chemické procesy. Stupeň tohoto zvětšení objemu závisí ovšem i na velikosti cirkulujícího objemu plazmy před podáním dextranu, na onkotickém tlaku plazmy a na množství extracelulární tekutiny. V tomto bodě se tedy nemohou jednotlivé infúzní roztoky lišit, pokud mají být protišokově vůbec použitelné. Liší se ovšem v dalších vlastnostech.

V poslední době jsou širě studovány především tři skupiny roztoků: z koloidních jsou to infúzní roztoky na bázi polysacharidů (dextran, hydroxyetylskrub) a kolagenu (modifikovaná želatina), ze solných pak balancované polyiontové roztoky typu Hartmannova roztoku.

O solných roztocích je známo (již z 2. světové války), že jsou účinné především v iniciálních fázích šoku, podají-li se rychle ve velkém množství (20). Kolagenové preparáty domácího původu jsou zatím ve vývoji. Musíme tedy v současné době počítat především s preparáty dextranovými.

Rozdíl mezi oběma typy koloidních infúzních roztoků lze stručně shrnout takto:

Kolagenové preparáty se vylučují z krevního oběhu rychle, jejich účinnost u těžkých hemoragických šoků je menší, ovlivňují málo hemokoagulační poměry a výskyt nevídaných reakcí po jejich aplikaci je malý (2,8).

Dextranové preparáty se vylučují z krevního oběhu pomaleji, jejich účinnost je velmi dobrá (8), ovlivňují více hemokoagulační poměry (12) a s výskytem nevídaných, i těžkých reakcí je třeba počítat (24).

Cesta k dextranovým preparátům současné doby byla dosti složitá. Byly měněny produkční kmeny i technologické a kontrolní postupy, takže nelze prostě srovnávat zkušenosti získané před 15–20 lety se zkušenostmi posledních let. Shrňme-li závěry teoretických, experimentálních i klinických studií, vidíme, že dextranové částice o mol. váze asi do 7 000 procházejí glomeruly ledvin jako fyziologický roztok, tedy již během infúze. Stejně, i když pomaleji, procházejí částice o mol. váze do 45 000. Jen málo se tímto způsobem vylučují částice do mol. váhy 70 000. Vůbec se ledvinami nevylučuje vysokomolekulární podíl, který zůstává i řadu dní v těle (19).

Z toho lze uzavřít: protišokový účín má dextranový preparát s převážnou většinou částic o mol. váze větší než 45 000, nemá velký smysl používat preparátů s převahou částic o mol. váze nad 90 000 (tzv. britský typ dextranu), protože efekt není lepší a u roztoku stoupá viskozita. Jako optimální se tedy zdá rozmezí 55 000–85 000. Je-li žádoucí okamžitý mohutný, ač krátkodobý efekt, je výhodný nízkomolekulární dextranový přípravek — 10% Rheodextran Spofa (stř. mol. váha 30 000–40 000). Tento preparát má některé zajímavé vlastnosti: in vitro

zpomaluje sedimentaci erytrocytů (středně molekulární a zejména vysokomolekulární dextran ji urychluje), in vivo byl zjištěn experimentálně desagregační účinek na erytrocyty v oblasti mikrocirkulace. To by mělo mít příznivý vliv v těžkých šokových stavech, protože podle Kniselyho teorie má agregace erytrocytů v těchto případech klíčový význam pro vznik tzv. ireverzibilního šoku [13]. Tato otázka není však dosud uspokojivě vyřešena, protože není jasné, zda jde o specifický účín nízkomolekulárního dextranu nebo o důsledek pouhé hemodiluace [4].

Z praktického hlediska lze dosavadní názory na klinické indikace dextranu shrnout takto: krevní ztráty do 1,5 l lze hradit jen dextranem, do 4 l dextranem a krví stejným dílem, jednorázově však nemá být podáno více než 2,5 l dextranu [3, 10, 21]. Ani u velkých krvácení nemá ovšem dextran menší význam, protože udržení cirkulace nám poskytuje to hlavní — čas pro další cílenou, především chirurgickou léčbu. Vždy je třeba zkontrolovat hematokritovou hodnotu raněného a upravit ji rychle alespoň na 30 převodem krve [11]. To platí především u starých osob a před větším operačním zákrokem.

Dextran je v současné době používán v řadě chirurgických, ale i interních indikací (zde hlavně ve formě dlouhodobé kapénkové infúze). Používá se do náplní přístrojů pro mimotělní oběh, krevní dialýzu [22], při profylaxi trombózy [6], při léčbě postraumatických periferních ischemií [18], u Phlegmasia alba dolens [16], experimentálně u omrzlin [9] a při profylaxi adhezí v břišní dutině [7]. Dextran byl úspěšně použit při profylaxi reakcí po aplikaci koncentrovaných jodových diagnostik [5] a dramatický úspěch byl popsán u Purpura fulminans [17].

Zůstávají dvě otevřené otázky spojené s aplikací dextranu — riziko poruchy hemostatických mechanismů a riziko alergických reakcí.

Po velkých infúzích dextranu (1, 5 l a více) dochází k prodloužení doby krvácivosti [14]. Povaha této poruchy není jasná, a to především proto, že nejsou dosud objasněny vztahy v klíčové fázi hemostatického mechanismu — vztahy mezi stěnou kapiláry, krevními destičkami, fibrinogenem, XII. a snad VIII. koagulačním faktorem. U infúze dextranu se uplatňuje i časový faktor: zpočátku může mít vliv tzv. fibrinoplastický efekt (koagulaci urychlující) dextranu [15], později pak naředení krve s poklesem všech koagulačních faktorů. Nejasný je i význam adheze dextranu na krevní buňky a cévní výstelku.

Samí jsme našli v pokusech in vitro při použití všech 3 typů čs. dextranových přípravků (vč. vývojového vysokomolekulárního typu) výrazné změny v protrombinovém konsumpčním testu, v trombelastogramu, trombinovém času, v aktivitě faktoru XIII a v uvolňování 3. destičkového faktoru. Nenašli jsme změny v aktivitě

celkového 3. destičkového faktoru a progresivního antitrombinu. Vadný protrombinový konsumpční test bylo možno upravit přidáním kefalínu nebo kyseliny elagové. Kyselina elagová upravila i defekt aktivity faktoru XIII a trombelastografickou křivku. Odchylný průběh trombin-fibrinogenové reakce upravila glukóza.

V jiné pokusné řadě jsme zjistili, že sovětský dextran Poliglukin (z kmene SF-4) a švédský Macrodex (z kmene B-512) ovlivňují sledované koagulační poměry většinou méně než čs. dextran (z kmene L-60 A).

V pokusech na psech, kterým byla část krve (30 ml/kg váhy) nahrazena dextranem, bylo největší krvácení z preparačních ran zjištěno při použití vysokomolekulárního dextranu, menší u Rheodextranu a nejmenší u Dextranu [23].

Podstatnou složkou popsaných účinků dextranu je pravděpodobně interakce jeho polysacharidové molekuly s koagulačně aktivními bílkoviny, především fibrinogenem.

Riziko zvýšeného krvácení při léčbě dextranem nelze přeceňovat. Jednak se objevuje až po velkých dávkách dextranu, jednak jsou dnes k dispozici účinné léky takových komplikací. U existujících, třeba klinicky němých, hemoragických diatéz je dextran ovšem relativně kontraindikován, především ve větší dávce (1000 a více ml).

Druhou otevřenou otázkou je riziko alergických reakcí po dextranu.

V našem ústavu bylo při 2166 aplikacích 11 (0,41 %) reakcí, z toho 2 těžké. Rozborem našeho materiálu a srovnáním s cizími údaji jsme došli k tomuto prozatímnímu rozdělení reakcí po dextranu, které zároveň představuje návrh rámcových relativních kontraindikací dextranu (u neanestezovaných nemocných):

1. nemocní se zřejmou alergickou anamnézou (kopřivky, ekzém, přecitlivělost na léky)
2. nemocní s (opakovanou) pneumonií
3. ostatní:
 - a) v době hromadného výskytu pneumokokových infekcí
 - b) zatím nezařaditelní

Domníváme se, že do skupiny 3b) patří především starší lidé, u nichž může jít o léta trvající chronickou infekci dýchacích cest, žlučových cest apod. [23] Dextran totiž není přísně specifický produkt *L. mesenteroides*. Produkují jej i mikroby zcela jiného druhu a křížové reakce dextranu jsou známy především s antipneumokokovými séry, ale i antistreptokokovými a séry proti různým *Salmonelám*.

Zatím nemáme klinicky použitelnou metodu k odhalení přecitlivělosti jedince na dextran. V praxi je však třeba především vědět o možnosti výskytu — i těžké — reakce, vědět, že příznaky reakce se objevují zpravidla již po několika mililitrech roztoku, a mít po ruce běžné resuscitační léky (s ohledem na povahu reakce je vhodné v těžkých případech podat ihned

hydrocortison iv.). Reakcí není mnoho, těžkých velmi málo a zpravidla není problémem je zvládnout.

Závěrem lze shrnout: I přes uvedené nedostatky je dextran stále nejvýhodnějším koloidním infúzním roztokem a jsou teoretické předpoklady pro jeho další zdokonalování. Přesto je žádoucí vyvinout další domácí preparát na jiné než polysacharidové bázi, nejlépe preparát kologenového typu.

Souhrn

Podán přehled vývoje dextranových preparátů, uvedeny indikace, relativní kontraindikace dextranové léčby a posouzena další perspektiva koloidních infúzních roztoků polysacharidového typu.

Sděleny vlastní zkušenosti se studiem vlivu čs. dextranu na hemokoagulaci. Sděleny výsledky sledování reakcí po dextranu. U 2166 aplikací bylo 11 (0,41 %) reakcí, z toho 2 těžké. Podán návrh na etiologické rozdělení reakcí po dextranu.

Literatura

1. Agraněnko, V. A., Vorožičev, V. V.: Probl. Gemat 7, 1962, 1:3.
2. Ahnefeld, F. W., Halmágyi, M., Überla, K.: Der Anaesthesist 14, 1965, 137.
3. Artz, C. P., Howard, J. H., Frawley, J. P.: Surgery 37, 1955, 612.
4. Baue, A. E., Tragus, E. T., Wolfson, S. K. Jr., Cary, A. L., Parkins, W. M.: Ann. Surg. 166, 1967, 29.
5. Bernstein, E. F., Evans, R. L.: J. Amer. med. Ass. 174, 1960, 11, 1417.
6. Bryant, M. F., Bloom, W. L., Brewer, S. S., Clark, J., Gray, C. A.: J. Cardiovasc. Surg. (Torino) 5, 1964, 48.
7. Choate, W. H., Just-Viera, J. C., Yeager, G. H.: Arch. Surg. 88, 1964, 249.
8. Derviz, G. V., Koziner, V. B., Lazarevskij, S. A.: Pat. Fysiol. eksp. Ter. 1, 1957, 48.
9. Goodhead, B.: Brit. J. Surg. 53, 1966, 12, 1060.
10. Grozdov, D. M., Agraněnko, V. A.: Chirurgija 33, 1957, 7, 31.
11. Hejhal, L., Firt, P.: Koloidní infúzní roztoky v léčbě krvácení, Praha, SZdN 1964, str. 53.
12. Jacobaeus, U.: Acta med. Scand. 151, 1955, 505.
13. Knisely, M. H. et al.: Science 106, 1947, 431.
14. Langdell, R. D., Adelson, E., Furth, F. W., Crosby, W. H.: J. Amer. med. Ass. 166, 1958, 346.
15. Laurell, A. B.: Scand. J. clin. lab. Invest. 3, 1951, 262.
16. Levy, J. S., Trippel, O. H., Bergan, J. J.: Arch. Surg. 93, 1966, 33.
17. Patterson, J. H., Pierce, R. B., Amerson, J. R., Watkins, W. L.: New Engl. J. Med. 273, 1965, 734.
18. Powley, P. H.: Lancet 1963/I, 1189.
19. Rozenberg, G. J., From, A. A., Polušina, T. V., Černyševa, E. A., Lavrova, R. I.: Probl. Gemat. 10, 1965, 10, 28.
20. Rush, B., Eiseman, B.: Ann. Surg. 165, 1967, 977.
21. Saburova-Danilova, I., From, A. A.: Probl. Gemat. 2, 1957, 2, 54.
22. Schubert, R., Werner, H., Ginters, K.: Zschr. ges. exp. Med. 122, 1953, 308.
23. Skala, E., Pospíšil, J., Závěrečná zpráva: Aktuální otázky klinického používání dextranových přípravků, Praha 1969.
24. Tarrow, A. B., Pulaski, E. J.: Anesthesiology 14, 1953, 359.