

TEŠTINĖS MEDICINOS STUDIJOS

Želatinos infuziniai tirpalai

Dalia Adukauskienė, Sandra Mažeikienė¹, Audronė Veikutienė², Kęstutis Rimaitis³

Kauno medicinos universiteto Intensyviosios terapijos klinika, ¹Kauno medicinos universitetas,

²Kauno medicinos universiteto Širdies, krūtinės ir kraujagyslių chirurgijos klinika,

³Anesteziologijos klinika

Raktažodžiai: koloidai, želatinos tirpalai, indikacijos.

Santrauka. Hipovolemijai ir šokui gydyti be kristaloidų vartojami ir koloidiniai tirpalai. Gyvulinės kilmės dirbtiniai koloidai – želatinos tirpalai yra didelės molekulinės masės baltymai, kurie užtikrina greitesnį cirkuliuojančio kraujo tūrio atsistatymą. Koloidai yra izoonkotiniai, todėl cirkuliuojančio kraujo tūrį padidina apytiksliai tiek, kiek tirpalo sulašinama į veną (tūrinis poveikis apie 100 proc.), poveikio trukmė – 2–4 valandos. Nepakitę želatinos tirpalai šalinami iš organizmo su šlapimu ir išmatomis be ilgalaikės fiksacijos organizme. Kadangi ūminio inkstų funkcijos nepakankamumo atveju didėja želatiną skaidančių proteolitinių fermentų aktyvumas, todėl želatinos peptidai organizme nesikaupia ir dėl tos savybės yra pirmojo pasirinkimo koloidai. Želatinos tirpalai beveik neveikia krešumo sistemos, priešingai nei kiti koloidai, tik sukelia hemodiliuciją, prilygstančią kristaloidų poveikiui, todėl saugūs kraujavimo ir trombocitopenijos atveju. Be to, operacijų metu vartojant želatinos tirpalus, ligoniai mažiau kraujuoja nei vartojant kitus koloidus, o taikant epidurinę ar spinalinę anesteziją, apsaugo nuo hipotenzijos. Želatinos tirpalai sukelia kompensacinę hiperemiją, todėl didėja minutinis širdies tūris, širdies indeksas, miokardo kontraktiškumas, vidurinis arterinis spaudimas, diurezė, gerėja deguonies pernaša į audinius. Dozavimas priklauso nuo klinikinės būklės skiriant per dieną 100–2000 ml ir daugiau, o izovoleminio kraujo praskiedimui – 20 ml/kg kūno masės. Anafilaksinį ir anafilaktoidinių reakcijų į želatinos tirpalus dažnis panašus į kitų koloidų, be to, jos retos.

Išvadas

Cirkuliuojančio kraujo tūrio stygiaus korekcija reikšminga hipovolemijai gydyti bei profilaktikai. Hipovolemiją gali sukelti skysčių netekimas ar nu kraujavimas, nudegimas, trauma, operacija, vazodilatacija dėl sepsio ar anestezijos indukcijos metu. Hipovolemijai ir šokui gydyti vartojami kristaloidiniai ir koloidiniai infuziniai tirpalai. Koloidų tirpalai yra natūralūs (plazma ir albuminas) ir dirbtiniai (deks-tranai, želatinos tirpalai, hidroksietilkrakmolo dariniai). Jie didina plazmos koloidoonkotinį slėgį (KOS), kuris sulaiko vandenį kraujagyslėse, lengviau normalizuojasi cirkuliuojantis kraujo tūris. Nustatyta, jog koloidai gali gerinti deguonies pernašą į audinius, didinti miokardo kontraktiškumą ir širdies indeksą bei išgyvenamumą. Kristaloidai beveik nepasižymi nepageidaujamu poveikiu, tačiau jie iš kraujagyslių lengvai patenka į intersticinį tarpą, todėl cirkuliuoti lieka tik 10–25 proc. sulašinto tirpalo kiekio (prikla-

somai nuo jo struktūros ir koncentracijos). Be to, kristaloidų infuzijos metu praskiedžiami plazmos baltymai, mažėja plazmos KOS, skatinamas tolesnis skysčių skverbimasis į audinius, dėl to tūris nepakankamas ir skatinama intersticinė edema (1–4).

Koloidiniai tirpalai pradėti vartoti 20 a. I pasaulinio karo metu sužeistiesiems gydyti. Pirmasis koloidinis tirpalas buvo pagamintas iš akacijos medžio sūkų, o jo vartojimas dažnai sietas su anafilaksinėmis ir kitomis nepageidaujamomis reakcijomis (3). Želatinos tirpalas, kaip koloidas, pirmą kartą pavartotas J. Hogan 1915 m. Tirpale vyraavo didelės molekulinės masės molekulės, todėl kambario temperatūroje jis virsdavo želė ir tai riboja jo vartojimą. Dabar sukurta daug koloidinių tirpalų, tinkamų hipovolemijai koreguoti, tačiau idealaus ir atitinkančio kraujo plazmos savybes koloidinio tirpalo dar nepavyko pagaminti. Tinkamas kraujo pakaitalas turėtų ne tik koreguoti ir užtikrinti adekvatų intravaskulinį tūrį, bet neturėti

nepageidaujamo poveikio organizmui. Net natūralaus koloido albumino transfuzijos metu yra krauju plintančios infekcijos perdavimo pavojus, o hidroksietilkrakmolo dariniai bei dekstranai didina kraujavimo riziką ir blogina inkstų funkciją, todėl diskutuojama, kuris gi iš koloidinių tirpalų tinkamiausias hipovolemijai gydyti (1, 5, 6).

Idealus koloidinis tirpalas turėtų pasižymėti tokiomis pačiomis savybėmis kaip kraujo plazma: KOS 28 mmHg, Na^+ 135–145 mmol/l, K^+ 3,5–5,0 mmol/l, Ca^{2+} 2,15–2,55 mmol/l, Cl^- 98–107 mmol/l, osmosiškumas – 285–295 mOsm/l, viskoziškumas – 2, pH – 7,35–7,45. Idealus koloidinis tirpalas turėtų normalizuoti intravaskulinį ir intersticinį tūrius, gerinti mikrocirkuliaciją, koreguoti plazmos šarmų ir rūgščių pusiausvyrą, pakankamai ilgai cirkuliuoti kraujyje be papildomo stebėjimo ir tyrimų, neturėti antigenų bei infekcijos rizikos ir, pageidautina, nebrangus (1, 2, 5).

Želatinos dariniai gaminami iš polipeptidų chemiškai denatūruojant ir hidrolizuojant arba denatruojant galvijų kolageną, taigi, tai yra gyvulinės kilmės koloidai. Želatina gaunama iš gyvulių, kurie neserga transmisine spongioformine encefalopatija, tai garantuoja želatinos tirpalus gaminančios ir tiekiančios šalys: Belgija, Kanada, Danija, Suomija, Prancūzija, Liuksemburgas, Nyderlandai, Ispanija, Šveicarija, Vokietija, Italija ir Austrija (7).

Želatinos tirpalų molekulinė masė yra nuo 30 000

iki 35000 daltonų, KOS 27–45 mmHg, Na^+ 142–145 mmol/l, K^+ 5,1 mmol/l arba nėra, Ca^{2+} 0,5–6,25 mmol/l, Cl^- 80–145 mmol/l, osmosiškumas – 240–300 mOsm/l, viskoziškumas – 1,7–2,1, pH 7,30–7,40 (1, 2, 5).

Klinikinėje praktikoje vartojami trys želatinos dariniai: modifikuota skysta želatina (MSŽ), poliželinas (PŽ) ir oksipoliželatina (OPŽ) (lentelė). Želatinos tirpalų kraujo plazmos tūrį didinantis poveikis, kaip ir kitų koloidinių tirpalų, susijęs su intravaskulinio gyvavimo puslaikiu, vidutine molekuline mase (Mw), vidutinės molekulinės masės molekulių mase (Mn) ir polidispersiškumo santykiu (Mw/Mn), taip pat nuo organizmo kapiliarų pralaidumo. Koloidai, kurių sudėtyje yra daugiau mažos molekulinės masės molekulių, kraujyje cirkuliuoja trumpiau ir greičiau pašalinami iš kraujotakos per inkstus, o didesnės molekulinės masės koloidai kraujyje cirkuliuoja ilgiau (1, 5).

Modifikuota skysta želatina (Gelofusine) gaunama kolageną kaitinant, hidrolizuojant ir jungiant su sukcinilo rūgštimi. Ji yra neigiamo elektrinio krūvio ir ištętos šakotos erdvinės konfigūracijos, sunkinančios jos išskyrimą iš organizmo. Todėl lyginant su kitais želatinos dariniais, skystos želatinos tūrinis efektas didžiausias bei cirkuliacijos laikas kraujo plazmoje yra ilgiausias (lentelė). Modifikuota skysta želatina gaminama ir be kalcio, todėl gali būti skiriama kartu su kraujo perpylimu (nedidėja kraujavimo rizika), o tai labai svarbu esant hemoraginiam šokui. Taip pat,

Lentelė. Želatinos tirpalų charakteristikos

Rūšis	MSŽ	PŽ	OPŽ
Mw daltonais	30 000	35 000	30 000
Mn daltonais	23 200	24 000	23 300
Mw/Mn	1,29	1,43	1,29
KOS, mmHg	28–33	27–28	45
Koloido koncentracija, g/l	40	35	55
Na^+ , mmol/l	154	145	145
K^+ , mmol/l	–	5,1	–
Ca^{2+} , mmol/l	0,4	6,25	0,5
Cl^- , mmol/l	120	145	100
HCO_3^- , mmol/l	–	–	30
Osmosiškumas, mOsm/l	274	300	270
Viskoziškumas	1,9	1,7	2,1
pH	7,4	7,3	7,4
Poveikio trukmė	3–4	2–3	1–2
Tūrinis poveikis, proc.	100	90	<80

MSŽ – modifikuota skysta želatina; PŽ – poliželatina; OPŽ – oksipoliželatina;

Mw – vidutinė molekulinė masė; Mn – vidutinės molekulinės masės molekulių masė;

Mw/Mn – polidispersiškumo santykis; KOS – koloidoonkotonis slėgis.

lyginant su kitais želatinos infuziniais tirpalais, jo mažesnė chloro koncentracija, todėl nėra hiperchloreminės acidozės rizikos (hiperchloreminė acidozė gali sukelti sąmonės sutrikimą, galvos skausmą, pilvo dieglius, pykinimą, vėmimą) (1, 3, 8).

Polizėlinas (Haemacell) gaunamas kolageno terminio skilimo metu, sujungiant želatinos polipeptidus su heksametilo izocianidu. Taip gaunama su šlapalu surišta želatina, kuri yra nedidelio neigiamo krūvio, todėl jos cirkuliacija kraujyje yra trumpesnė lyginant su modifikuota skysta želatina. Esant hipokalemijai ar hipokalcemijai, geriau skirti polizėliną, nes jo sudėtyje šių jonų yra daugiau nei skystoje želatinoje, o esant hiperkalcemijai ar hiperkalemijai, saugiau vartoti skystą želatiną (1–3) (lentelė).

Oksipolizėlatina (Gelifundol) gaunama kolageno depolimerizacijos metu peptidus kondensuojant su glioksolio rūgštimi ir oksiduojant su vandenilio peroksidu. Ji pasižymi nedideliu neigiamu krūviu, todėl, lyginant su kitais želatinos tirpalais, ji trumpiausiai cirkuliuoja kraujyje. Gali būti, kad dėl mažiausio tūrinio efekto bei trumpiausio cirkuliacijos laiko kraujyje klinikinėje praktikoje oksipolizėlatina vartojama rečiau (1, 2, 4, 9) (lentelė).

Farmakokinetika ir farmakodinamika. Želatinos tirpalai išlieka intravaskuliniame tarpe veikiant KOS. Jie yra izoonkotiniai, todėl tūrinis efektas artimas sulašinto tirpalo kiekiui, t. y. cirkuliuojančio kraujo tūrį didina apytikriai tiek, kiek želatinos tirpalo sulašinama į veną. Nustatyta, jog sveikiems savanoriams sulašinus į veną 1000 ml MSŽ, kraujo plazmos tūris padidėja apie 1000 ml (tūrinis poveikis 100 proc.), o sulašinus PŽ, apie 900 ml (tūrinis poveikis 90 proc.). Želatinos tirpalai, kurie yra didesnės molekulinės masės, neigiamos krūvio ir labiau šakotos molekulinės struktūros, intravaskuliniame tarpe išlieka ilgiau, todėl ir tūrinis poveikis ilgesnis nei mažesnės molekulinės masės, teigiamos krūvio ir mažiau šakotos molekulinės struktūros želatinos tirpalų. Todėl, lyginant su kitais želatinos dariniais, dėl ypatingos neigiamos krūvio šakotos molekulinės struktūros, sunokinančios išsiskyrimą iš organizmo, MSŽ cirkuliacija kraujyje yra ilgiausia iš visų želatinos tirpalų. Želatinos dariniai kraujyje cirkuliuoja nuo 1 iki 4 val. ir nepakitę (ne daugiau 1 proc. hidrolizuojama, veikiant proteoliziniams fermentams, bei oksiduojama) greitai pašalinami iš organizmo su šlapimu bei išmatomis be ilgalaikės fiksacijos audiniuose. Mažos tirpalo molekulės išskiriamos per inkstus glomerulinės filtracijos metu, o didesnės molekulės iš pradžių skaidomos kepenyse ir tuomet pašalinamos pro inkstus. Po 24 valandų želatinos tirpalo randama 12 proc. –

plazmoje, 15–25 proc. – intersticiume, o 60–70 proc. šlapime. Po 48 val. želatinos tirpalų organizme nelieka, jie nesikaupia retikuloendotelinėje sistemoje ar kituose organuose – tai įrodyta pažymėjus želatiną radioaktyviaisiais jonais (^{15}C ir ^{151}I) ir stebint jos pasiskirstymą audiniuose. Esant inkstų funkcijos nepakankamumui, didėja proteolizinių fermentų aktyvumas, todėl didėja ir želatinos tirpalų metabolizmas, taigi, želatinos peptidai skaidomi ir organizme vis tiek nesikaupia (2, 3, 5, 10, 11). Tiriant įvairių koloidų koncentraciją kraujyje po infuzijos dializuojamiems ligoniams, tik želatinos koncentracija nekinta, išlieka tokia pati, o kiti koloidai kaupiasi (10, 11).

Želatinos tirpalai, pasiskirstydami tarp intravaskulinio ir ekstravaskulinio tarpo, didina cirkuliuojančio kraujo tūrį, todėl didėja vidurinis arterinis kraujo spaudimas, kairiojo skilvelio galinis diastolinis spaudimas, širdies indeksas, miokardo kontraktiškumas, o tai sukelia kompensacinę hiperemiją (ypač reikšminga nukraujavimo atveju), todėl gerėja deguonies pernaša į audinius, gali didėti diurezė (6, 12, 13). Kadangi želatinos tirpalai neturi buferinių savybių, todėl neveikia šarmų ir rūgščių pusiausvyros (14).

Dozavimas

Dozė ir infuzijos greitis priklauso nuo paciento būklės. Jie nustatomi atsižvelgiant į įprastus ligonio kraujotakos parametrus, t. y. centrinį veninį spaudimą, kraujospūdį, širdies susitraukimų dažnį. Vaikams ar senyvo amžiaus pacientams dozavimas nesiskiria nuo įprastinio, infuzijos kiekis ir greitis priklauso tik nuo ligonio būklės. Esant kepenų funkcijos pažeidimui, želatinos tirpalų dozės keisti nereikia, o esant inkstų funkcijos nepakankamumui, želatinos derivatai net rekomenduojami kaip pasirenkamieji koloidai.

Didžiausia paros dozė priklauso nuo kraujo atskiedimo. Labai svarbu, kad želatinos dariniams nėra nustatyto dozės limitas, jų dozė priklauso tik nuo klinikinės situacijos. Iki kiek daugiausia galima sumažinti hematokrito rodmenį skiriant želatinos tirpalus, būtina nustatyti individualiai kiekvienam ligoniui pagal jo būklę. Prireikus jie gali būti infuzuojami su spaudimu (spaudžiamąja manžete arba infuzine pompa).

Hipovolemijos ir hipotenzijos profilaktikai bei nežymiai hipovolemijai gydyti skiriama 500–100 ml, didelio laipsnio hipovolemijai gydyti – 1000–2000 ml, o gyvybei pavojingos hipovolemijos gydymui iš pradžių 500 ml skystos želatinos ar polizėlino skiriama greitai (su spaudimu), po to, pagerėjus širdies ir kraujagyslių funkcijai, medikamento skiriama tiek, kiek reikia, kad cirkuliuojančio kraujo tūris būtų pakankamas. Izovoleminio kraujo praskiedimui reikia skirti

ties želatinos tirpalo, kiek paimta plazmos (paprastai ne daugiau kaip 20 ml/kg kūno svorio). Ekstrakorporinės kraujotakos atveju želatinos tirpalų dozė priklauso nuo vartojamos kraujotakos sistemos (paprastai – 500–1500 ml). Nors želatinos tirpalai krešumo sistemos beveik neveikia, tačiau, esant didelei hemodiliucijai, reikėtų stebėti krešumo parametrus, baltymų praskiedimą plazmoje, kad prireikus būtų galima jų sulašinti į veną.

Siekiant anksti pastebėti prasidedančią anafilaksinę ar anafilaktoidinę reakciją, pirmuosius 20–30 ml želatinos tirpalo rekomenduojama skirti lėčiau ir atidžiai stebėti pacientą. Perdozavus želatinos tirpalų, gali pasireikšti hipervolemija ir dėl to sutrikti širdies bei plaučių funkcija. Jeigu atsiranda hipervolemijos simptomų, pvz., dispnėja, kraujo sąstovis jungo venoje, auskultuojant plaučiuose drėgni karkalai, infuziją būtina tuoj pat nutraukti (2, 3, 5, 15).

Nepageidaujami reiškiniai

Koloidų ir kristaloidų kaip ir kitų medikamentų vartojimas susijęs su nepageidaujamais reiškiniais. Visi koloidai, taip pat želatinos tirpalai gali sukelti anafilaktoidinę ar anafilaksinę reakciją. Įvairių autorių duomenimis, jos įvyksta 0,0004–0,15 proc. atvejų. Nors jos itin retos, prisimintina, jog anafilaktoidinė ar anafilaksinė reakcija gali pasireikšti odos paraudimu, urtikarinio bėrimu, pilvo diegliais, tachikardija, hipotenzija, šoku ar širdies sustojimu, bronchų ar gerklų spazmu, plaučių edema. Pasireiškus pirmiesiems anafilaksinės arba anafilaktoidinės reakcijos požymiams, infuziją būtina nedelsiant nutraukti (5, 16).

Prospektyviaisiais daugiacentriniais tyrimais nustatyta, jog anafilaktoidinių reakcijų pasitaiko 0,115 proc. atvejų skiriant želatininius tirpalus (0,014 proc. atvejų skiriant albuminą, 0,032 proc. – dekstranus, 0,085 proc. – hidroksietilkrakmolo darinius) (6). Dėl želatinos tirpalo poveikio organizme gali formuotis želatinos antikūnai (IgE specifiniai) arba prasidėti nespecifinis histamino atsipalaidavimas (manoma, kaip reakcija į želatinos ir šlapalo junginį). Šios reakcijos priklausomos nuo želatinos derivato. Jos veiksmingai slopinamos antihistamininiais vaistais. Minėtos reakcijos profilaktika kortikosteroidais neįrodyta (16, 17). Beje, įrodyta, jog antikūnai gali formuotis ne tik prieš želatinos tirpalus, bet ir prieš hidroksietilkrakmolo darinius (6, 18). M. Laxenaire ir kt. retrospektyviai tyrė dvejų metų duomenis (467 pacientus) ir nustatė, jog anestezijos metu įvykusios anafilaktoidinės reakcijos daugiausia buvo susijusios ne su želatinos tirpalų vartojimu, bet neuromuskulinių

blokatorių. Tarp visų želatinos tirpalų būtent MSŽ pasižymi mažiausiu anafilaktoidinių ir alerginių reakcijų dažnumu (0,07 proc.), kuris panašus į dažnį reakcijų, kurių atsiranda vartojant hidroksietilkrakmolo tirpalus (19).

Želatinos tirpalai beveik neturi poveikio krešumui net esant masyviai hemodiliucijai, dėl jos gali tik šiek tiek susilpnėti krešulio tvirtumas, tačiau tai kliniškai nereikšminga (20).

Nustatyta, jog visi koloidai, išskyrus želatinos tirpalus, gali sukelti hiperonkotinį ūminį inkstų funkcijos nepakankamumą dėl tirpale esančių makromolekulių, kurios negali prasiskverbti per inkstų kanalėlius, todėl prasideda inkstų kanalėlių stazė ir obstrukcija, o sergantiesiems sepsiu hidroksietilkrakmolo dariniai yra ūminio inkstų funkcijos nepakankamumo rizikos veiksnys (3, 5, 9). Sergančiuosius inkstų funkcijos nepakankamumu gydant krakmolo tirpalais, gali pasireikšti portinė hipertenzija ir ascitas (10, 12). Po želatinos tirpalų infuzijos kai kuriems ligoniams atsiranda globulinurija. Randomizuotais tyrimais nustatyta, jog globulinurija, atsiradusi vartojant želatinos tirpalus, inkstų kanalėlių nepažeidžia (21). Pastebėta, kad poveikis leukocitams ir fagocitozei taip pat labai priklauso nuo naudojamo koloidinio tirpalo. Hidroksietilkrakmolo dariniai, blokuodami endotelio ląstelių aktyvaciją, slopina uždegimo reakciją, mažina kapiliarų pralaidumą, o želatinos tirpalai kapiliarų pralaidumo nekeičia. Be to, želatinos tirpalai gali bloginti leukocitų fagocitozę, formuodami kompleksus su fibronektinu, ir pakeisti cirkuliuojančių polimorfonuklearų ir monocitų fagocitozinį aktyvumą. Tačiau šie tyrimai dar tebevyksta (22, 23).

Indikacijos želatinos tirpalų vartojimui įvairiose klinikinėse situacijose ir jų veikimo palyginimas su kitais infuziniais tirpalais

Želatinos tirpalai netrukdo nustatyti kraujo grupės, todėl gali būti skiriami ūminio kraujavimo urgentiniam gydymui, kol dar nepaimta kraujo nustatyti kraujo grupei. Be to, juos galima lašinti kartu su kraujo preparatais, nes juose mažai kalcio. Nors yra hipotezė, jog želatinos tirpalai, turintys kalcio, skiriami kartu su kraujo preparatais, galėtų skatinti trombo formavimąsi, tačiau T. Coats ir M. Heron duomenimis, nepriklausomai nuo kalcio kiekio želatinos tirpaluose jų įtaka krešumui nepatvirtinta (1, 2, 24).

Želatinos dariniai neturi poveikio krešumo ar fibrinolitinei sistemai, tik sukelia hemodiliuciją, o modifikuota skysta želatina pasižymi mažiausiu poveikiu krešumo sistemai lyginant su visais kitais koloidais (1, 25). D. Fries ir kitų klinikistų atliktuose randomi-

zuotuose tyrimuose, tiriant želatinos tirpalų poveikį hemostazei (ilgesnis kraujavimo laikas, antihemofilinio faktoriaus ir von Willebrand faktoriaus sumažėjimas, ilgesnis dalinio aktyvuoto tromboplastino ir protrombino laikas), lyginant su kitais koloidais, nustatyta, jos želatinos derivatai turi mažą neigiamą poveikį krešumo sistemai, o hidroksietilkrakmolo preparatai, priklausomai nuo jų molekulinės masės ir rūšies, sukelia įvairaus laipsnio (nedidelius ar net grėsmingus gyvybei) kraujavimus (26, 27). Todėl D. Fries teigimu, pirmojo pasirinkimo koloidas, skiriant didelius tūrius infuzinių tirpalų, yra modifikuota skysta želatina (28). T. Ruttmann su kolegomis analizavo ir apibendrino visus 1954–2000 m. skelbtus tyrimus, mokslinius straipsnius ir tezes MEDLINE ir nustatė, kad netgi kristaloidai sukelia hiperkoaguliaciją, esant 10–30 proc. hemodiliucijai (29). Normaliai funkcionuojančiame organizme yra trombino perteklius, nes, likus tik 30 proc. pradinio trombino kiekio kraujyje, hemostazė išlieka normali. Tačiau antitrombino kiekis kraujyje yra kaip tik toks, kokio reikia normaliai antikoaguliacijai palaikyti, todėl praskiedus kristaloidais pakinta trombino ir antitrombino koncentracija plazmoje, reliatyviai labiau sumažėja antitrombino koncentracija, todėl skatinama hiperkoaguliacija. Taip pat nustatyta, jog 30 min. po vieno litro kristaloido infuzijos labai padidėja trombocitų agregacija (6). Hidroksietilkrakmolo dariniai labai didina kraujavimo tikimybę, esant 30 proc. hemodiliucijai, o želatinos derivatai krešumo sistemos beveik neveikia netgi esant 50 proc. hemodiliucijai (18). Tromboelastogramos (TEG) duomenimis, visi koloidai labiau veikia hemostazę nei kristaloidai, tačiau labiausiai krešumą mažina hidroksietilkrakmolo dariniai bei dekstranai (25).

Bet kokio intraveninio tirpalo masyvios transfuzijos metu (50 proc. hemodiliucija per 3 valandas) didėja kraujavimo tikimybė, pakinta plazmos elektrolitų balansas, plazmos pH, osmoliariškumas. Labai svarbu ir infuzijos greitis, nes greita hemodiliucija keičia TEG duomenis (daugėja trombino ir vystosi hiperkoaguliacinė būklė). Nustatyta, jog, hematokritui esant mažiau nei 30 proc., mažėja ir trombocitų poveikis hemostazei. Prisimintina, jog hipovolemijos korekcijos efektyvumą bet kokių infuzinių tirpalų mažina ir anemija, acidozė, hipotermija (temperatūra $<35^{\circ}\text{C}$), nes mažėja krešumo sistemos fermentų aktyvumas ir blogėja trombocitų funkcija (25, 28, 30). Taigi, želatinos tirpalai neturi įtakos krešumo sistemai net po masyvių infuzijų, kai hemodiliucija siekia 50 proc., todėl jie tinkami vartoti kraujavimo ir net trombocitopenijos atveju (27).

Nustatyta, jog chirurginių operacijų atvejais, esant ūminei hemodiliucijai, kai vienas litras kraujo pakeistas vienu litru koloido, ligoniniai, gydyti želatinos derivatais, kraujavo mažiau nei gydyti kitais koloidais (26).

Taikant spinalinę ar epidurinę anesteziją, dėl vazodilatacijos (kuri įvyksta dėl preganglinių simpatinių nervų blokados) gali vystytis hipotenzija. P. Baraka randomizuoto prospektyviojo tyrimo metu atskleidė, jog, skiriant prieš anesteziją modifikuotą skystą želatiną, operacijos metu arterinis kraujo spaudimas išliko didesnis, o vazopresorių pradinė dozė sumažėjo 75 proc. palyginus su kristaloidais. Be to, skiriant želatinos derivatus hipovolemijos korekcijai, atsiradusiai spinalinės ar epidurinės anestezijos metu, centrinis veninis spaudimas didėjo žymiai greičiau negu skiriant kristaloidus (31).

Skiriant kristaloidus ekstrakorporinės kraujotakos atveju greitai mažėja KOS, dėl to vyksta skysčių ekstravazacija į intersticiumą ir formuojasi edemos. Randomizuoto kontroliuojamojo tyrimo metu P. Jansen nustatė, jog skiriant modifikuotos skystos želatinos ekstrakorporinės kraujotakos metu, pacientų būklė po operacijos buvo daug geresnė, pastebėtas mažesnis skysčių deficitas, trumpesnė endotrachėjinės intubacijos trukmė po operacijos bei trumpesnis hospitalizacijos laikas lyginant su gydymu kristaloidais (32). Sudaryta specialistų grupė, analizavusi tik randomizuotus klinikinius tyrimus MEDLINE ir COCHRANE bibliotekoje skelbtus nuo 1996 iki 2002 m. nustatė, jog, palyginus įvairius koloidus, skiriamus operacinėje ekstrakorporinės kraujotakos metu, hidroksietilkrakmolo dariniai, net neviršijus saugios dozės ribos, didino kraujavimo riziką (33). Pavienių centrų tyrimų duomenimis, didesnis pooperacinis kraujavimas pastebėtas po hidroksietilkrakmolo darinių skyrimo ir kitų operacijų metu palyginant su kitais koloidais (34).

Patyrusieji traumą dažniausiai miršta nuo nukraujavimo. Todėl hipovolemijos korekcija yra labai svarbi, ypač tais atvejais, kai vyksta nekontroliuojamas kraujavimas. Hemoraginio šoko metu užtikrinus kvėpavimo takų praeinamumą, oksigenaciją ir ventiliaciją, reikia atkurti adekvačią audinių ir organų perfuziją. Laiku koregavus hipovolemiją, normalizuojama deguonies pernaša į audinius ir organus, išvengiama organų pažeidimo (35). Želatinos tirpalai yra pasirenkamieji koloidai hipovolemijai koreguoti tiek dauginės traumos, tiek galvos traumos atveju. Kadangi želatinos tirpalai neturi poveikio krešumo sistemai ir nedidina kraujavimo rizikos, jie tinkamiausi įvykus hemoraginiam šokui ar galvos smegenų traumai. Efektyviai didindami plazmos tūrį, želatinos tirpalai

didina minutinį širdies tūrį, širdies indeksą, pleištinį plaučių kapiliarų slėgį ir deguonies pristatymą be žalingo poveikio kvėpavimo funkcijai. Želatinos derivatai žymiai geriau koreguoja hipovolemiją pacientams, patyrusiems traumą ar neurogeninį šoką, didina centrinių veninių spaudimą (CVS) ir *a. pulmonalis* spaudimą bei audinių oksigenaciją esant 50 proc. hemodilucijai nei Ringerio laktatas. Sustabdyti kraujavimą, normovolemijai palaikyti koloidinių tirpalų dažniausiai skiriama kartu su kristaloidais (36, 37).

Įvykus sepsiui, gali išsilaivinti labai daug uždegimo mediatorių, kurie sukelia vazodilataciją bei generalizuotą kapiliarų pralaidumo didėjimą, o dėl mažo onkotinio slėgio, sukelto pačios ligos bei praskiedimo kristaloidais formuojasi periferinės edemos. Visa tai sukelia hipovolemiją, kuri yra sunkiai koreguojama. Vien kristaloidai neužtikrina efektyvios kraujo tūrio korekcijos, nes dėl padidėjusio kapiliarų pralaidumo kristaloidai greitai pereina į ekstravaskulinį tarpą, todėl hemodinamikai užtikrinti ir palaikyti sepsio metu jų reikia žymiai daugiau nei kitais atvejais. Sulašinus didelį kiekį kristaloidų, gali didėti ir uždegimo reakcija (didėja neutrofilų superoksidadės aktyvumas, aktyvinami citokinai, interleukinai IL-1, IL-6, naviko nekrozės faktorius) bei vystytis hiperkoaguliacinė būklė (38). Sepsio atveju koloidai, koreguojant hipovolemiją, greičiau ir mažesnėmis dozėmis normalizuoja cirkuliuojančio kraujo tūrį (37).

30–40 proc. ligonių, įvykus sepsiui, prasideda ūminis plaučių pažeidimas ar respiracinis distreso sindromas. Tai įvyksta dėl alveolokapiliarinio barjero disfunkcijos, sumažėjusio KOS, todėl galima plaučių edema, ypač intensyvesnės infuzinės terapijos metu koreguojant hipovolemiją, atsparią gydymui (39). Vis dar svarstoma, kuris iš plazmos pakaitalų tinkamiausias hipovolemijos korekcijai sepsio metu, nors Z. Molnar ir kt. randomizuoto prospektyviojo kontroliuojamojo tyrimo metu nustatė, jog sepsio metu esant ūminiam plaučių pažeidimui, tiek hidroksietilkrakmolo dariniai, tiek ir modifikuota skysta želatina gerai koregavo hipovolemiją, didino širdies indeksą bei deguonies pristatymą į audinius ir organus, neblogindami plaučių funkcijos (11).

Dauguma autorių rekomenduoja sepsio metu hipovolemijai koreguoti skirti kristaloidus kartu su koloidais, nes tada ne tik optimaliai koreguojama hipovolemija ir užtikrinamas reikiamas hidrostatinis bei KOS, bet ir sumažinama plaučių ir kitų audinių edemos tikimybė (11, 33, 35–37, 39).

F. Schortgen ir kt. randomizuoto prospektyviojo tyrimo metu nustatė, jog sepsio metu ūminis inkstų funkcijos nepakankamumas buvo 2,6 karto dažnesnis hipovolemijos korekcijai skiriant hidroksietilkrak-

molo darinius palyginus su želatinos derivatais, be to, adekvačiam kraujo tūriui palaikyti hidroksietilkrakmolo darinių reikėjo daugiau. Tie patys autoriai kito multicentrinio prospektyviojo tyrimo metu nustatė, jog skiriant hidroksietilkrakmolo darinius ligoniams, sergantiems sepsiniu šoku, inkstų funkcijos pažeidimas nustatytas 42 proc. pacientų, o skiriant želatinos derivatus – 23 proc. pacientų, oligurija nustatyta 56 proc. pacientų skyrus hidroksietilkrakmolo darinius, o tik 37 proc. gydant želatinos tirpalais, taip pat kreatinino serumo maksimali koncentracija buvo žymiai didesnė gydant hidroksietilkrakmolo dariniais (225 mmol/l) nei želatinos tirpalais (169 mmol/l) (10).

C. Legendre ir kolegos, remdamiesi daugiacentriniais randomizuotais tyrimais, teigia, jog inkstų funkcijos pažeidimas sepsio metu dažniau įvyksta gydant hidroksietilkrakmolo dariniais: tiriamiesiems labiau padidėja kreatinino ir šlapalo koncentracija kraujyje, dažniau reikia hemodializių (40).

Ligoniams, sergantiems sepsiu bei ūminiu inkstų funkcijos nepakankamumu, hemodializės metu pašalinus dalį kraujo plazmos, greitai mažėja periferinių kraujagyslių pasipriešinimas ir hemodinamika gali tapti nestabili arba didėja vazopresorių poreikis. Nustatyta, jog želatinos tirpalai yra tinkamiausi cirkuliuojančio kraujo tūriui palaikyti hemodializės procedūros metu, hemodinamika išlieka daug stabilesnė nei skiriant kitus koloidus. Be to, želatinos derivatai nesikaupia organizme netgi esant inkstų funkcijos nepakankamumui, todėl jie yra pasirenkamieji koloidai, kai inkstų funkcija nepakankama (37).

P. Asfar su kolegomis tyrė makrocirkuliaciją ir mikrocirkuliaciją parenchiminiuose organuose ir skrandyje sepsio metu. Tyrėjai nustatė, jog, skyrus modifikuotą skystą želatiną, didėjo skrandžio sulčių kiekis bei rūgštingumas, pagerėjo mikrocirkuliacija, taigi, mažėjo skrandžio gleivinės hipoksija, su kuria siejamas stresinių opų atsiradimas. Skyrus hidroksietilkrakmolo tirpalo, blogėjo parenchiminių organų perfuzija, didėjo skrandžio gleivinės hipoksija (41).

Želatinos tirpalai gali būti vartojami kaip insulino nešėjai gydant diabetinę ketoacidozę insulinu, tik jie turi būti pradėti vartoti prieš insulino terapiją. Be to, želatinos tirpalai mažina insulino adsorbciją ant infuzinio tirpalo indo sienos ir užtikrina nuolatinį insulino patekimą į audinius. 100 ml želatinos tirpalo sumaišoma su 500 ml infuziniu tirpalu, po to – su insulinu (3, 15).

Kontraindikacijos

Želatinos tirpalus skirti draudžiama, jeigu yra padidėjęs organizmo jautrumas želatinei, taip pat visiems pacientams, kuriems yra padidėjusi histamino

atsipalaidavimo rizika; jau yra hipervolemija; hipertenzija; stemplės venų varikozinė liga; esant sunkiam širdies nepakankamumui ar neseniai įvykusiam miokardo infarktui; labai sutrikus kraujo krešumui; esant renalinei bei postrenalinei anurijai, kai gresia plaučių edema (3, 7, 15).

Išvados

Želatinos tirpalai yra pasirenkamieji sintetiniai

gyvulinės kilmės koloidai infuzinei terapijai tiek urgentinių, tiek neurgentinių būklių metu. Jų dozavimas priklauso nuo klinikinės būklės ir kraujo atskiedimo. Priešingai nei kitus koloidus juos saugu vartoti ūminio kraujavimo ir inkstų funkcijos nepakankamumo atvejais, taip pat esant kraujo krešumo sutrikimams. Nepageidaujamų reakcijų dažnis mažesnis už kitų koloidų sukiamų reakcijų dažnį, ypač modifikuotos skystos želatinos tirpalo.

Infusion solutions of gelatin derivatives

Dalia Adukauskienė, Sandra Mažeikienė¹, Audronė Veikutienė², Kęstutis Rimaitis³

Department of Intensive Care, Kaunas University of Medicine, ¹Kaunas University of Medicine,

²Department of Cardiac, Thoracic, and Vascular Surgery,

³Department of Anesthesiology, Kaunas University of Medicine, Lithuania

Key words: colloids; gelatin derivatives; indications.

Summary. Besides crystalloids, colloids are used for the treatment of hypovolemia and shock. They are high-molecular-weight proteins of bovine origin with properties of more rapid replacement of circulating blood volume. Iso-oncotic character provides the volume effect ($\approx 100\%$) close to the volume intravenously infused with the duration of action for 2–4 hours. Gelatin solutions are excreted with urine and feces in unchanged form without prolonged fixation in organism. Even in case of acute renal failure, gelatin peptides do not accumulate due to increased activity of proteolytic enzymes; therefore, they are the first-choice colloids. Gelatin solutions do not change coagulation as other colloids; just they may cause hemodilution as crystalloids do, so they are safe in case of hemorrhage and thrombocytopenia. There is a decreased risk of bleeding when gelatin solutions are used in surgery as compared with other colloids; in addition, they protect from hypotension due to vasodilatation in epidural or spinal analgesia. Gelatin solutions may cause compensatory hyperemia and increase of cardiac output, cardiac index, myocardial contractility, mean arterial blood pressure, and diuresis; in addition, oxygen delivery to the tissues improves. The dosage depends on clinical condition of a patient, and it is suggested to be 100–2000 mL and even more, for isovolemic hemodilution – 20 mL/kg of body weight. Adverse reactions such as anaphylactoid or anaphylactic to gelatin derivatives are rare and similar to other colloids.

Correspondence to S. Mažeikienė, Department of Intensive Care, Kaunas University of Medicine, Eivenių 2, 50009 Kaunas, Lithuania. E-mail: s.mazeikiene@gmail.com

Literatūra

1. Losada A. Coloides. *Rev Col Anesth* 2005;33:115.
2. Roberts JS, Bratton SL. Colloid volume expanders: problems, pitfalls and possibilities. *Drugs* 1998;55(5):621-30.
3. Roberts J, Nightingale P. Properties and use of gelatins. In: Webb AR, editor. *Intravenous fluid therapy*. Vienna: Aesculap Acad; 2004. p. 45-52.
4. Grocott MP, Hamilton MA. Resuscitation fluids. *Vox Sanguinis* 2002;82:1-8.
5. Rodriguez P. Coloides. *Emerg Catastroph* 2000;4:211-4.
6. Boonstra PW, Gu YJ. Priming fluids for cardiopulmonary bypass. In: Kay PH, Munsch CM, editors. *Techniques in extracorporeal circulation* 4th Ed. London: Arnold; 2004. p. 99-107.
7. New Zealand medicines and medical devices safety authority. Data sheet. Available from: URL: <http://www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/h/Haemacceleinf.htm>
8. Williams EL, Hildebrand KL, McCormick SA, Bedel MJ. The effect of intravenous lactated Ringer's solution versus 0.9% sodium chloride solution on serum osmolarity in human volunteers. *Anesth Analg* 1999;88:999-1003.
9. Barron ME, Wilkes MM, Navickis RJ. A systematic review of the comparative safety of colloids. *Arch Surg* 2004;139: 552-63.
10. Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, Cattaneo I, Hemery F, Lemaire F, et al. Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet* 2001;357:911-6.
11. Molnár Z, Mikor A, Leiner T, Szakmány T. Fluid resuscitation with colloids of different molecular weight in septic shock. *Intensive Care Med* 2004;30:1356-60.

12. Schortgen F, Bastugi-Garin S, Deye N, Brochard L. Impact of fluid choice on renal function in critically ill patients with shock. *Intensive Care Med* 2004;30(suppl 1):S149.
13. Beards SC, Watt T, Edwards JD, Nightingale P, Farragher EB. Comparison of the hemodynamic and oxygen transport responses to modified gelatin and hetastarch in critically ill patients: a prospective randomized trial. *Crit Care Med* 1994;22:600-5.
14. Wilkes N, Woolf R, Mutch M, Mallett SV, Peachey T, Stephens R, et al. The effects of balanced versus saline-based hetastarch and crystalloid solutions on acid-base and electrolyte status and gastric mucosal perfusion in elderly surgical patients. *Anesth Analg* 2001;93:811-6.
15. Receptiniai vaistai. 100 metų vaistinė. (Prescription drugs. A 100-year-old pharmacy.) Available from: URL: http://www.100metu.lt/112/1537/receptiniai_vaistai/vaistai_is_g_raides/Gelofusin
16. Laxenaire MC, Charpentier C, Feldmann L. Anaphylactoid reactions to colloid plasma substitutes: incidence, risk factors, mechanisms. A French prospective multicentre study. *Ann Fr Anesth Reanim* 1994;13:301-10.
17. Apostolou E, Deckert K, Puy R, Sandrini A, Leon MP, Douglass JA, et al. Anaphylaxis to Gelofusine confirmed by in vitro basophil activation test: a case series. *Anesth* 2006; 61:264-8.
18. Kreimeier U, Christ F, Kraft D, Lauterjung L, Niklas M, Peter K, et al. Anaphylaxis due to hydroxyethyl starch reactive antibodies. *Lancet* 1995;346:49-50.
19. Laxenaire MC, Mertes PM, Groupe d'Etudes des Réactions Anaphylactoides Peranesthésiques. Anaphylaxis during anaesthesia. Results of two-year survey in France. *Br J Anaesth* 2001;87:549-58.
20. Wu J, Huang MS, Tang GJ, Kao WF, Shih HC, Su CH, et al. Hemodynamic response of modified fluid gelatin compared with lactated Ringer's solution for volume expansion in emergency resuscitation of hypovolemic shock patients: preliminary report of a prospective, randomized trial. *World J Surg* 2001;25:598-2.
21. Gijbels K, Coster J, Bossuyt X. Interference by Gelatin based plasma substitutes in capillary zone electrophoresis. *Clinic Chem* 2004;50:1473-5.
22. Collis R, Collins P, Gutteridge C. The effect of hydroxyethyl starch and other plasma volume substitutes on endothelial cell activation: an in vitro study. *Intensive Care Med* 1994; 20:37-41.
23. Boldt J, Muller M, Heesen M, Neumann K, Hempelmann G. Influence of different volume therapies and pentoxifylline infusion on circulating soluble adhesion molecules in critically ill patients. *Crit Care Med* 1996;24:385-91.
24. Coats T, Heron M. Does calcium cause the different effects of Gelofusine and Haemaccel on coagulation? *Emerg Med J* 2006;23:193-4.
25. Petroianu G, Liu J, Maleck W, Mattinger C, Bergler W. The effect of in vitro hemodilution with gelatin, dextran, hydroxyethyl starch or Ringer's solution on Thrombelastograph. *Anesth Analg* 2000;90:795-800.
26. Haisch G, Boldt J, Krebs C, Kumle B, Suttner S, Schulz A. The influence of intravascular volume therapy with a new hydroxyethyl starch preparation (6% HES 130/0.4) on coagulation in patients undergoing major abdominal surgery. *Anesth Analg* 2001;92:565-71.
27. Van der Linden PJ, De Hert SG, Deraedt D, Cromheecke S, De Decker K, De Paep R, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.4 versus modified fluid gelatin for volume expansion in cardiac surgery patients: the effects on perioperative bleeding and transfusion needs. *Anesth Analg* 2005;101:629-34.
28. Fries D, Innerhofer P, Klingler A, Berresheim U, Mittermayr M, Calatzis A, et al. The effect of the combined administration of colloids and lactated Ringer's solution on the coagulation system: an in vitro study using thromboelastograph® coagulation analysis (ROTEG®). *Anesth Analg* 2002;94:1280-7.
29. Ruttman TG, James MF, Aronson I. In vivo investigation into the effects of haemodilution with hydroxyethyl starch (200/0.5) and normal saline on coagulation. *Br J Anesth* 1998;80:612-6.
30. Michelson AD, MacGregor H, Barnard MR, Kestin AS, Rohrer MJ, Valeri CR. Reversible inhibition of human platelet activation by hypothermia in vivo and in vitro. *Thromb Haemost* 1994;71:633-40.
31. Baraka AS, Taha SK, Ghabach MB, Sibaii AA, Nader AM. Intravascular administration of polymerized gelatine versus isotonic saline for prevention of spinal-induced hypotension. *Anesth Analg* 1994;78:301-5.
32. Jansen PG, te Velthuis H, Wildevuur WR, Huybregts MA, Bulder ER, van der Spoel HI, et al. Cardiopulmonary bypass with modified fluid gelatin and heparin-coated circuits. *Br J Anesth* 1996;76:13-9.
33. Bunn F, Alderson P, Hawkins V. Colloid solutions for fluid resuscitation. *Cochrane database of systematic reviews* 2002. Available from: URL: <http://www.med.monash.edu.au/public/chealth/ace/>
34. Wilkes MM, Navickis RJ, Sibbald WJ. Albumin versus hydroxyethyl starch in cardiopulmonary bypass surgery: a meta-analysis of postoperative bleeding. *Ann Thorac Surg* 2001;72:527-33.
35. Gillham M, Parr M. Resuscitation for major trauma. *Curr Opin Anesth* 2002;15:167-72.
36. Revel M, Porter K, Greaves I. Fluid resuscitation in prehospital trauma care: a consensus view. *Emerg Med J* 2002;19: 494-8.
37. American Thoracic Society. Evidence-based colloid use in the critically ill: American Thoracic Society Consensus Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1247-59.
38. Schuerholz R, Sümpelmann S, Piepenbrock M, Marx G. Ringer's solution but not hydroxyethyl starch or modified fluid gelatin enhances platelet microvesicle formation in a porcine model of septic shock. *Br J Anesth* 2004;92:716-21.
39. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Resp Crit Care Med* 1994;149:818-24.
40. Legendre C, Thervet E, Page B, Percheron A, Noel LH, Kreis H. Hydroxyethylstarch and osmotic-nephrosis-like lesions in kidney transplantation. *Lancet* 1993;342:248-9.
41. Asfar P, Kerkeni N, Labadie F, Gouëlle JP, Brenet O, Alquier P. Assessment of hemodynamic and gastric mucosal acidosis with modified fluid versus 6% hydroxyethyl starch: a prospective randomized study. *Intensive Care Med* 2000;26: 1282-7.

Straipsnis gautas 2008 03 19, priimtas 2009 01 06
Received 19 March 2008, accepted 6 January 2009