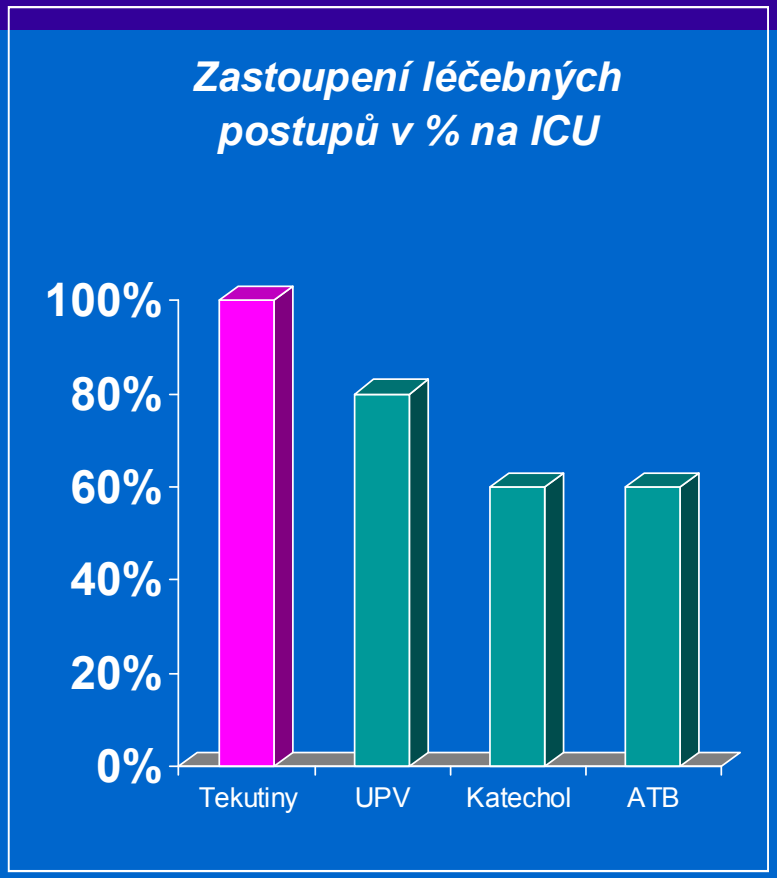
Možnosti objemové náhrady v intenzivní péči

Igor Sas

KARIM FN Brno

Tekutiny – základní součást všech léčebných postupů

- Tekutiny
- UPV
- Katecholaminy
- ATB
- Ostatní farmaka a postupy



Cíl tekutinové resuscitace

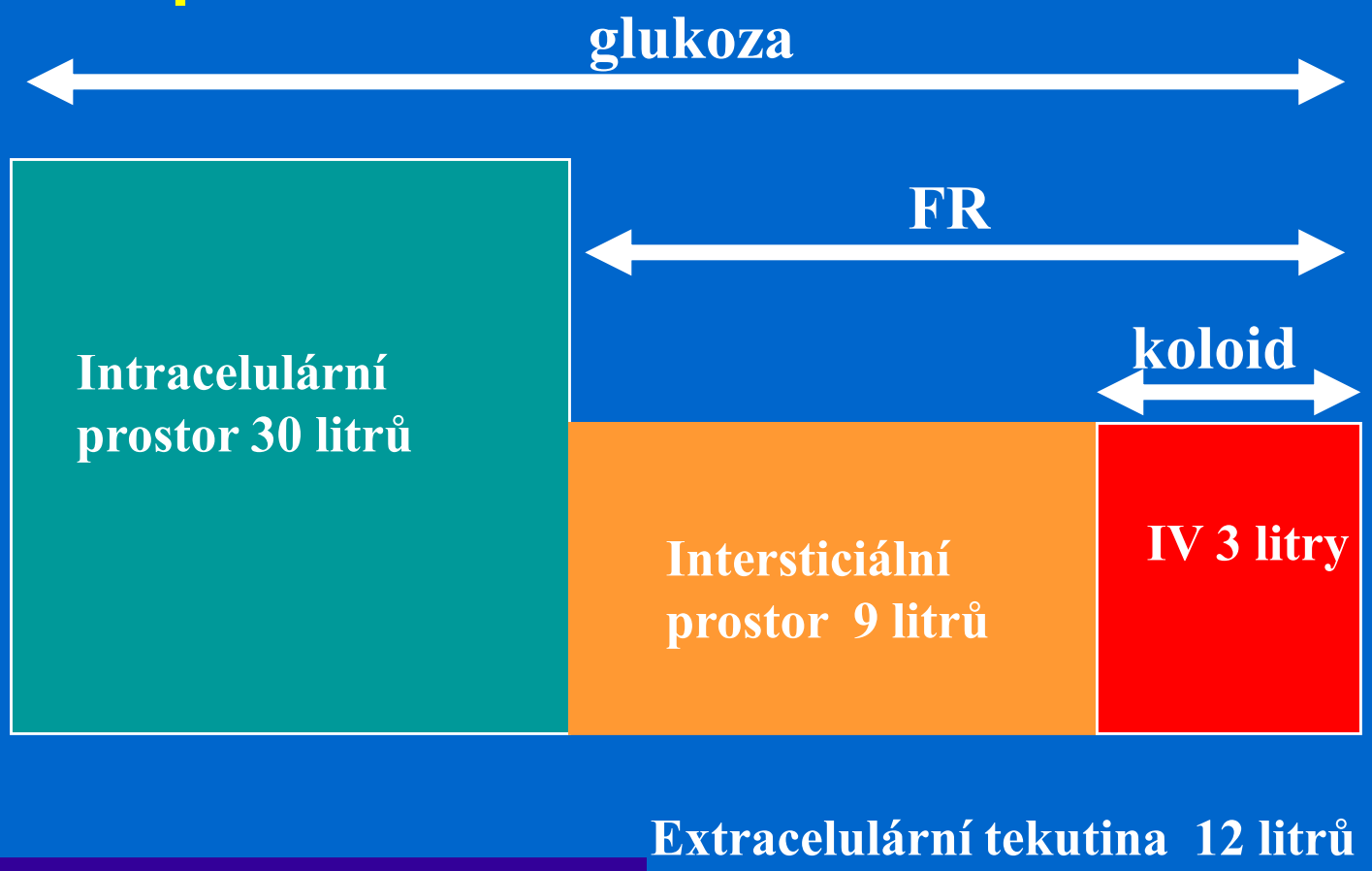
- Obnovení cirkulujícího objemu
- Udržení orgánové perfuze
- Obnovení rovnováhy mezi potřebou a dodávkou kyslíku tkáním

Cíl tekutinové resuscitace

• Krevní tlak	MAP 60-70 torr
• TF	< 120/min
• Diuréza	> 0,5ml/kg/hod.
• Laktát v séru	< 2,4 mmol/l
• Oxygenace	SPO_2 > 96%
• Base deficit	< - 5

Volba roztoku

Objemová účinnost v jednotlivých kompartementech



Ideální resuscitační tekutina

- Dostatečný plazma-expanzní efekt
- Recruitment mikrocirkulace
- Protektivní vliv na endotel
- Ideální bezpečnostní profil
- Ovlivnění zánětlivé odpovědi ?

Jaké tekutiny?

- Krystaloidy
- Hypertonické krystaloidy
- Koloidy: Želatina
  Dextrany
  Albumin
  Škroby

Isotonické krystaloidy

- **distribuce hlavně do intersticia, intravasálně zůstává jen cca 20%**
- **velký objem vede k větším krevním ztrátám, zvyšuje zánětlivou odpověď, vč. aktivace neutrofilů a jejich adheze k endotelu- zvýšený kapilární únik**
- (Rizoli: J.Trauma,2003, S 82-88)

Objemová účinnost krystaloidů

1000 ml 0,9% NaCl (F1/1)

= 180 ml intravasálně

Lamme,
Resuscitation 1976

Hypertonické krystaloidy

- zvyšují hypertonicitu plazmy- mobilizace endogenní tekutiny
- tekutina je získávána z edematozních buněk endotelu a cirkulujících erytrocytů
- ve srovnání s isotonickými krystaloidy zmenšují aktivitu neutrofilů
- výsledek - zlepšení orgánové perfuze

Hypertonické krystaloidy

- Metanalýza RCT- hodnotící podání 250ml hypertonického 7,5% NaCl s podáním krystaloidů u traumatu- snížení mortality
- Nejvýznamější efekt na mortalitu u skupiny kraniocerebrálních poranění - 38 vs. 27% Wade, J.Trauma 1997, S 61

Koloidy- co máme k dispozici

- Koloidy - účinnější při substituci a expanzi plazmatického objemu proti krystaloidům
- Želatina- riziko alergických reakcí, krátký poločas < 3 hod., mírné ovlivnění koagulace (MW 30-35KD), expanzní efekt 35-50%
- Dextrany-ovlivnění koagulace, riziko alergie a renální insuficience
- Albumin-

Vývoj koloidů

Želatina
(1915)

Dextran
(1947)

HES (1974)
6% HES 450 / 0.7

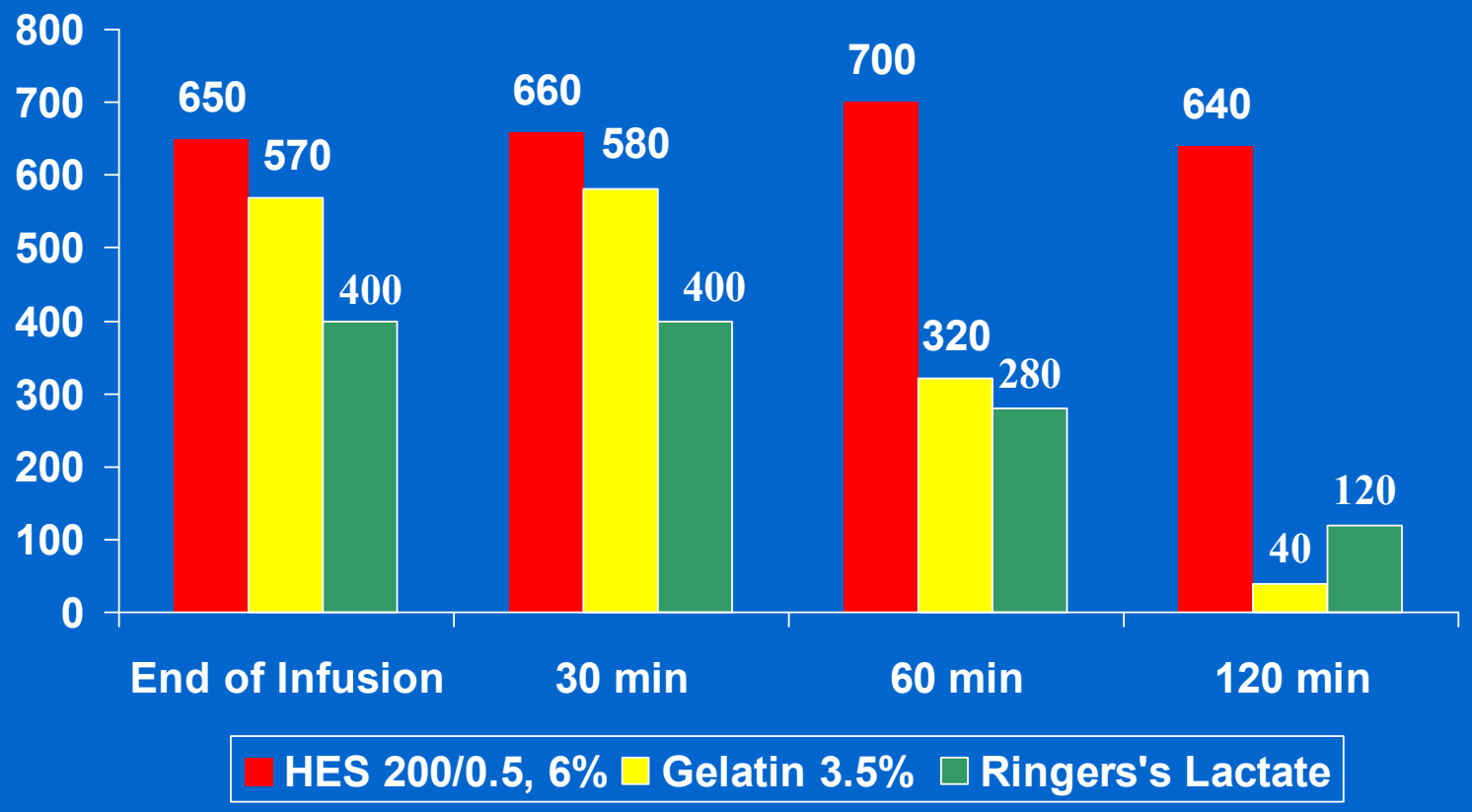
HES (1978)
6% HES 200 / 0.6

HES (1980)
6% ,10% HES 200 / 0.5

HES (1999)
6% HES 130 / 0.4

HES (2007)
6% HES 130
0.4 v
balancovaném
roztoku

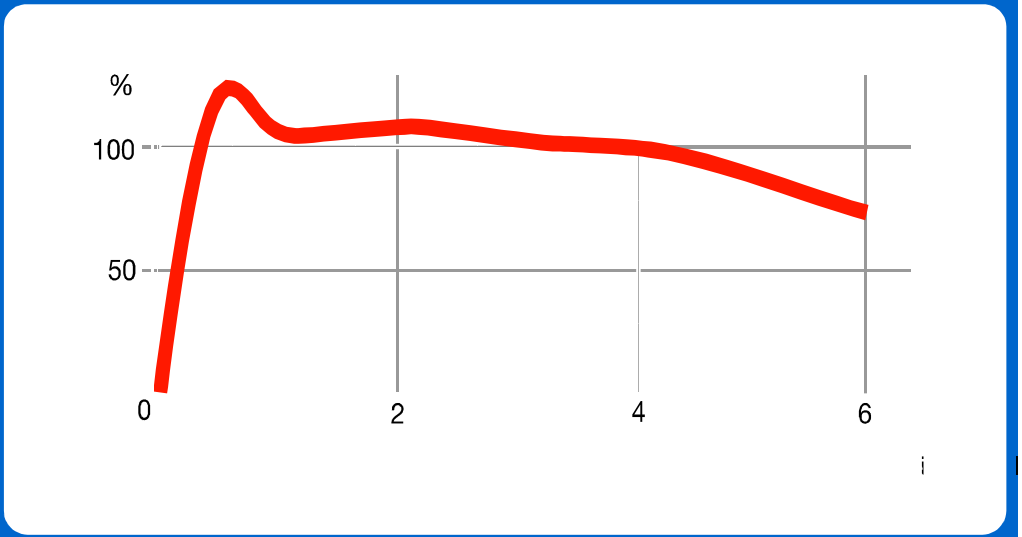
Objemový efekt HESu,želatiny a RL 2 hodiny po infúzi



Volum-expanzní efekt 6% HES 130/0.4

(Waitzinger et al., 1998)

- Volumový efekt ~100%
- Plateau efekt ~ 4 h
- Trvání expanze do 6 h



Jsou krystaloidy stejně efektivní jako koloidy?

- Distribuce do IV (20-25%) a intersticiálního prostoru (75-80%)
- Koloidy – distribuce v IV prostoru, působení koloidně onkotického tlaku
- Krystaloidy nemění (nezvyšují) COP, spíše dochází vlivem diluce ke snížení COP
- Při velkých objemech krystaloidů velké riziko rozvoje tkáňového edému

Jsou krystaloidy stejně efektivní jako koloidy?

- Většina doporučení však považuje krystaloidy i koloidy za rovnocené
- Schopnost obnovit orgánovou perfuzi a mikrocirkulaci výrazně menší při použití masivní náhrady krystaloidy
- Ve studiích septického šoku na zvířatech:

  - prokázán pokles otoku bb. endotelu a orgánového postižení při použití HESu proti krystaloidům
  - při stejných parametrech hemodynamiky prokázán vzestup tkáňové dodávky O_2 ve skupině HESu
  - dokumentován negativní vliv krystaloidů na zánět, stupeň aktivace endotelu, capillary leakage a edém

Je albumin lepší než ostatní plazmaexpandery?

- Doporučován k léčbě hypalbuminemie nebo hypovolemie
- Nosným roztokem je FR- vysoký obsah Cl!
- Nebyla prokázána výhodnost albuminu pro volumovou náhradu vzhledem k mortalitě nebo závažným nežádoucím účinkům(krvácení…)
- Zvýšená mortalita u pac. s kraniocerebrálním poraněním
- Náhrada 20% albuminem spojena se zvýšeným rizikem ren. dysfunkce a zvýš. mortalitou na ICU

Je albumin lepší než ostatní plazmaexpandery?

- Albumin – výborná vazebná kapacita, významný transportní protein pro bilirubin,hormony, léky
- Předpokládaný význam HA jako zametače volných O2 radikálů a potenciálně toxických substancí (volné mastné kyseliny) –role v patogenezi sepse
- T.č. nejsou data prokazující benefit HA na morbiditu a mortalitu

Jsou všechny koloidy stejné?

- Ve většině doporučení jsou koloidy považovány za homogenní skupinu
- Liší se efektivitou volumové náhrady a dobou hemodynamické stabilizace= dobou trvání účinku
- Koloidy by měly kromě efektu volumové náhrady vykazovat pozitivní vliv na orgánovou perfuzi, mikrocirkulaci,aktivaci endotelu a kapilární únik
- Jen málo studií na efekty dextranu a želatiny
- Pozitivní efekt prokázán opakovaně u HESu- zdá se přímý efekt molekuly HES, specifický efekt na endotel a leukocyty

Potenciální problémy HES

- Ovlivnění renálních funkcí
- Ovlivnění koagulace a krvácení
- Kumulace ve tkáních
- Pruritus
- Alergie

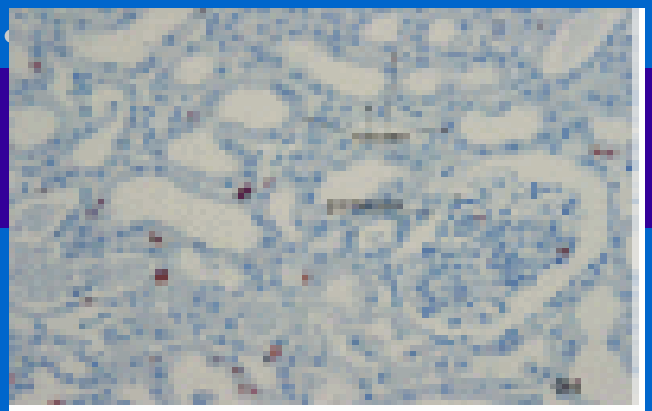
Ovlivnění renálních funkcí

- Řada studií prokazuje vyšší incidenci ARF při používání HES ve srovnání s krystaloidy - VISEP, Schortgen ….
- Používány škroby s vyšší m.hm., HES 200/0,62..0,5
- Ke srovnání používány ostatní koloidy a želatina, které mají také negativní účinky na renální funkce, krátká observační doba apod.
- Nové škroby s menší m.hm.- menší potence k rozvoji ARF

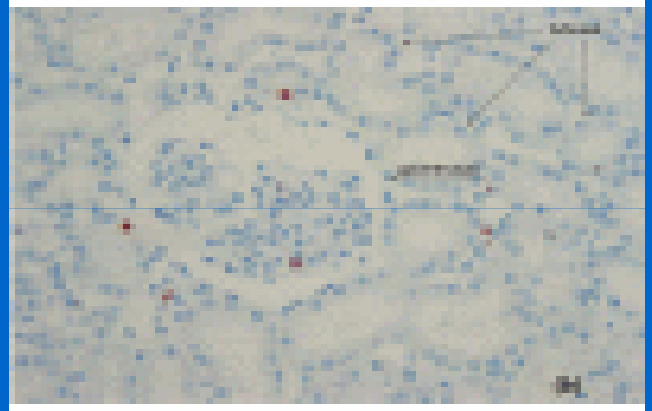
Renální funkce

- Hydroxyethylstarch impairs renal function and induces interstitial proliferation, macrophage infiltration and tubular damage in an isolated renal perfusion model
- **Lars Hüter**1et al. Critical Care 2009
- **Renální intersticiální proliferace, infiltrace makrofágy a poškození tubulů –potenciální patofyziologický mechanismus ARF**
- **HES 200/0,5 vykazuje výrazněšjí proinflamatorní efekt ve srovnání s HES 130/0,4 nebo Ringerlaktátem**

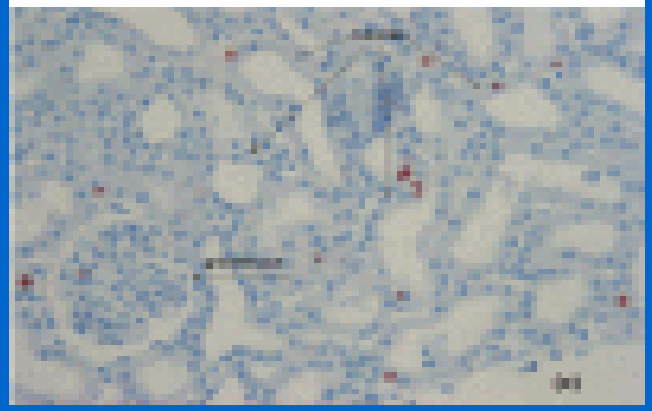
Proliferace interstisiálních a glomeruálních buněk



HES 200/0,5



HES 130/0,4



Ringerlaktát

Effects of hydroxyethyl starch administration on renal function in critically ill patients

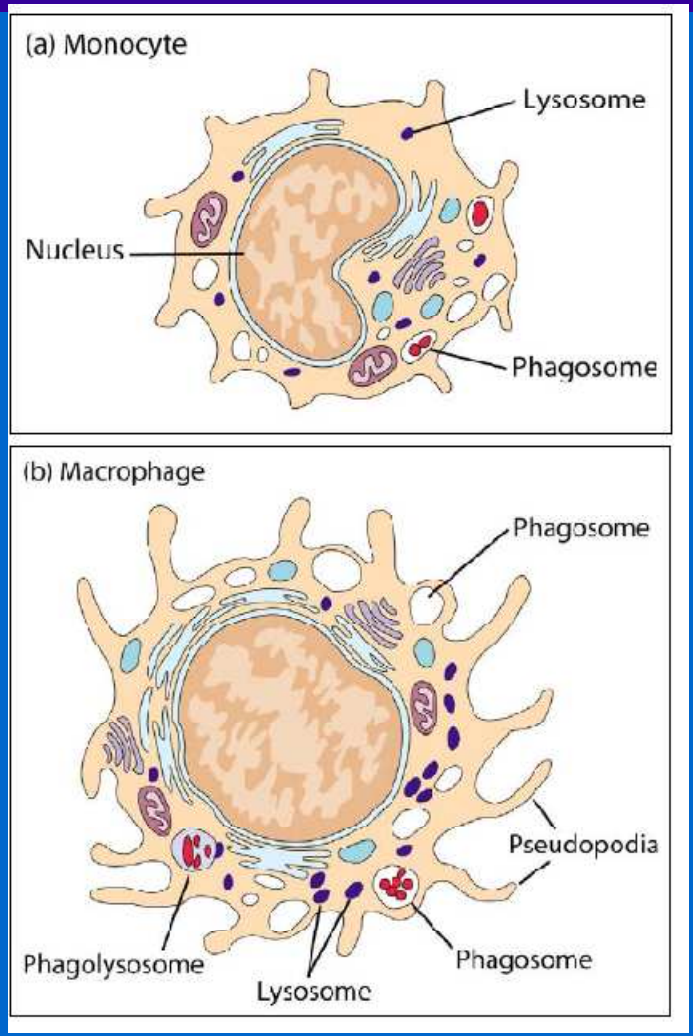
Y. Sakr, D. Payen K. Reinhart, F. S. Sipmann, E. Zavala, J. Bewley,G. Marx and J.-L. Vincent

Br J Anaesth 2007; 98: 216–241

- 3147 pacientů – efekt HESu a dalších koloidů(želatina,dextran,albumin) na renální funkce
- Renální SOFA skore stoupá během pobytu na ICU nezávisle na typu koloidu
- Podání HESu nebylo spojeno s nutností použití RRT ve srovnání s ostatními koloidy
- Nezávislé faktory potřeby RRT- hematologické malignity, srdeční selhání, sepse

Ukládání to tkání

- M-MS (RES)
- Buňky proximálního tubulu ledvin
- Játra
- Slezina
- Lymfatické uzliny
- Periferní nervy
- Endoteliální buňky



Klinický význam??

Ukládání to tkání (Bepperling et al. 1999)

Total body 14C-HES in % of infused dosage

Design studie

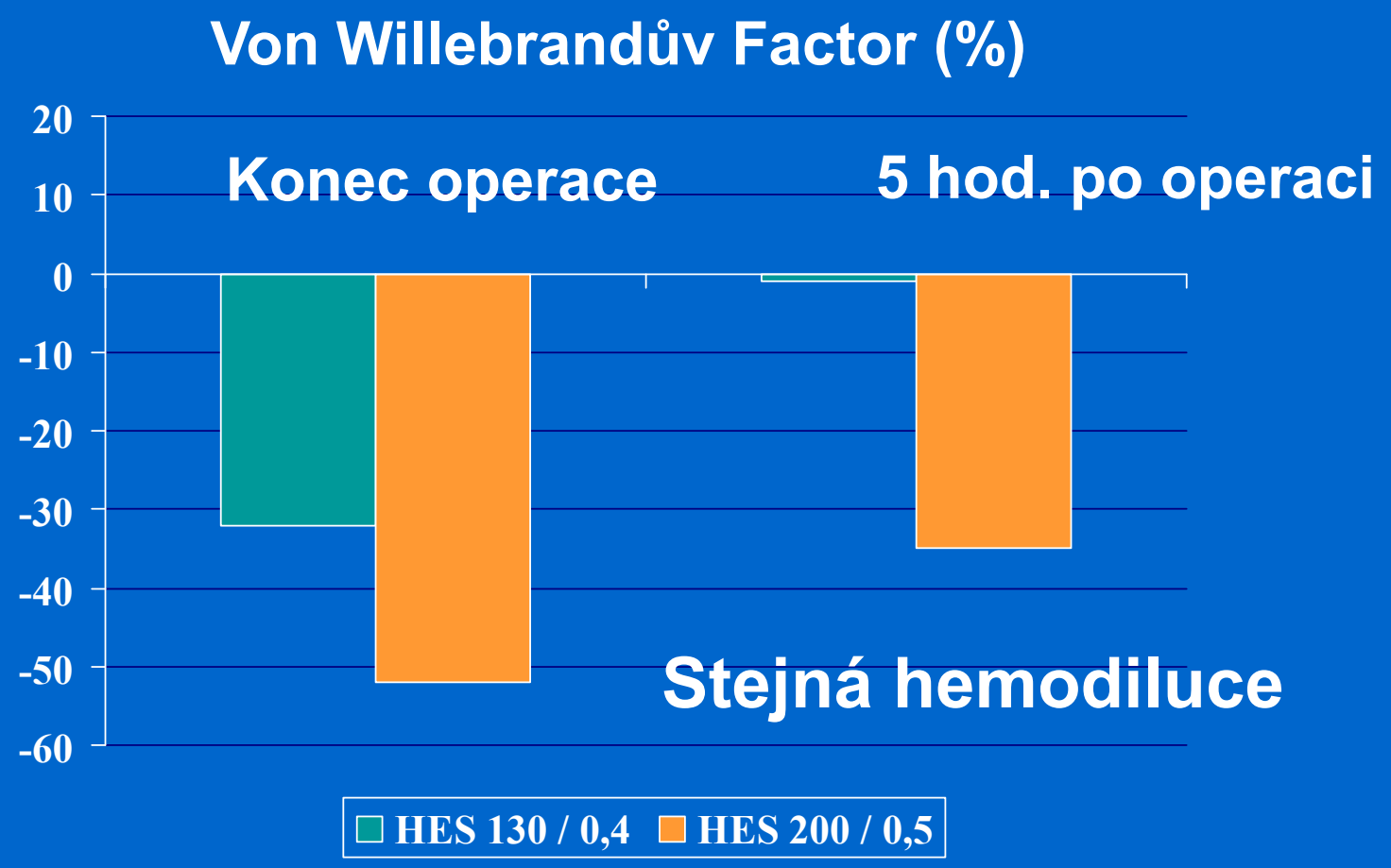
Denní infúze 0,7 g/kg
HES 130/0.4 (14C- labelled) 18 dní
(≈ 12,6 g HES/kg)
Kontrola: HES 200/0.5 (14C labelled)
18 dní
48 potkanů

Výsledek studie
o 75% méně ukládání u HES 130/0,4 (0.64% podané dávky), HES 200/0.5 = 2,4% podané dávky

Ovlivnění koagulace

- Mechanismus ovlivnění koagulace HES není přesně známý
- Pokles f VII a von Willebrandova faktoru, ovlivnění funkce trombocytů – prodloužení PTT a aPTT
- Boldt et al.- HES 130/0,4 v nižších kumulativních dávkách vykazuje stejný efekt jako albumin 5% nebo RL
- V dávkách 50ml/kg vykazuje HES 130kD menší ovlivnění koagulace než HES 200kD
- Vliv hemodiluce

Objemový účinek a redukce ovlivnění koagulace při použití HES 130/0.4



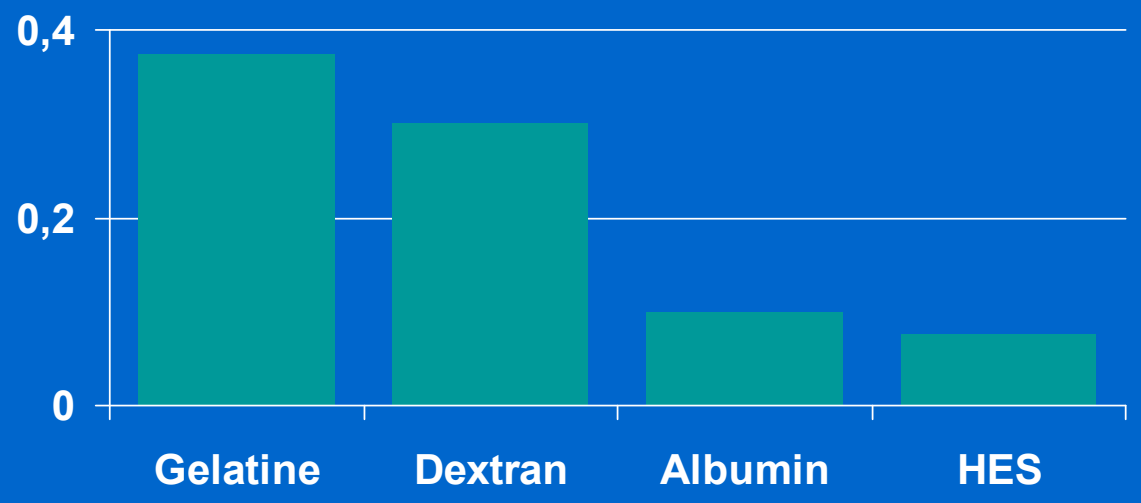
Pruritus

- Odpovídá při chronickém podávání HES ukládání do kůže
- Míra výskytu odpovídá stupni ukládání HES, klesá s klesající m.hm.

Alergické reakce

Laxenaire et al (1994)

Alergické reakce po podání koloidních roztoků %



Prospektivní multicentrická studie (~ 20.000 patients)

Koncept balancované infúzní terapie

- krystaloidní a koloidní roztoky nejsou „fyziologické“
- iontové složení roztoků způsobuje:
- Dysbalanci acidobazické rovnováhy
- Hyperchloremickou metabolickou acidosu /HCMA/
- Negativní ovlivnění funkce ledvin
- Negativní ovlivnění krevní srážlivosti

Electrolytes [mmol/l]	human plasma	0.9% NaCl	Venofundin®	Ringerfundin®	Tetraspan®
		NEBALANCOVANÉ		BALANCOVANÉ	
Na^+	142	154	154	140	140
K^+	4.5	-	-	4	4
Ca^{2+}	2.5	-	-	2.5	2.5
Mg^{2+}	1.25	-	-	1.0	1.0
Cl^-	103	154	154	127	118
HCO_3^-	24	-	-	-	-
Lactate	1.5	-	-	-	-
Acetate	-	-	-	24	24
$Malate^{2-}$	-	-	-	5	5
Theoretical Osmolarity [mOsm/l]	280	308	309	296	296

Koncept balancované infúzní terapie

- The influence of a balanced volume replacement concept on inlammation, endothelial activation and kidney integrity in elderly cariac surgery patients J.Boldt ICM 2008
- RCT – 50 pacientů nad 75 let - kardiochirurgický výkon
- 1. skupina- balancovaný roztok HES 130/0,42 a balancovaný krystaloid 2750 +- 640ml HESu
- 2. skupina- nebalancovaný HES 130/0,4 a FR 2820ml +-550ml HESu

The influence of a balanced volume replacement concept……

- BE- signifikantní pokles ve skupině nebalancovaných roztoků
- IL-6 signifikantní nárůst ve skupině nebalancovaných roztoků 277 +- 48 vs. 186+-42 pg/ml
- Renální funkce- menší ovlivnění v balancované skupině (hladiny alfa-glutathiontransferazy a NGAL – neutrophil gelatinase-associated lipocalin)
- Role chloridů spočívá v modulaci vasokonstrikční odpovědi na angiotensin II, vasopressin a fenylefrin- renální vazokonstrikce a pokles GFR

The influence of a balanced volume replacement concept……Summary

- Balancovaná terapie přináší mírný pozitivní vliv:
- na stupeň zánětlivé aktivace a aktivace endotelu
- krátkodobou integritu renálních funkcí
- Minimální ovlivnění AB rovnováhy

Koncept balancované infúzní terapie

- 1. Hyperchloremická acidoza má prokázaný vliv na orgánové funkce (oběh, ledviny,splanchnikus, zánětlivá reakce)
- 2. Balancované roztoky by měly být vždy preferovány, zejména u …

… velké objemové náhrady

… pacientů s rizikem renálního selhání

… pacientů s rizikem tkáňové hypoperfuze

Indikace náhradních roztoků

- Základní rozvaha- potřebujeme
- objemovou náhradu nebo
- náhradu tekutin
- Uvědomění si distribuce tekutin mezi jednotlivými kompartementy: krystaloidy 20% intravaskulárně, zbytek do ECT, koloidy 100% IV

„Doplnění“ objemu pomocí krystaloidů

- Paradoxní snaha doplnit chybějící intravaskulární objem extracelulárními tekutinami
- Výsledkem je šok nedostatečného doplnění objemu a hyperhydratace (přetížení tekutinami) s plicním edémem
- Zvýšení EVFV – zvýšení mortality
- Krystaloidy- nutný 5-násobný objem ztráty objemu, riziko diluční acidozy a hyperhydratace

„Doplnění“ objemu pomocí krystaloidů

- Náhrada objemu bez koloidů vede ke snížení COP
- Vyvolá přesun většího množství vody z IV do extravaskulárního prostoru-plicní edém
- Čím nižší je hladina albuminu, tím vyšší je přesun tekutin do EV prostoru
- IV hypervolemie z nadměrného podávání krystaloidů vyvolává přesun tekutiny s obsahem bílkovin do intersticiálního prostoru

„Doplnění“ objemu pomocí krystaloidů

- Kompartement- ACS bývá spojen s nadměrným používáním krystaloidů
- Plicní edém- zmnožení obsahu vody v intersticiu/problém s udržením COP
- Otoky tkání, zhoršené hojení ran
- Ovlivnění funkce střeva

Hyperonkotické roztoky

- Např. 10% HES
- Počáteční max. objemový účinek cca 150%
- Indikace co nejrychlejšího obnovení IV objemu při akutní (spíše než chronické) život ohrožující hypovolemii
- Přesun tekutiny z EC prostoru, při udržení koloidně-osmotického tlaku
- Tento efekt však předpokládá dostatečný intersticiální nebo IC objem

Ionizované Ca a koagulace

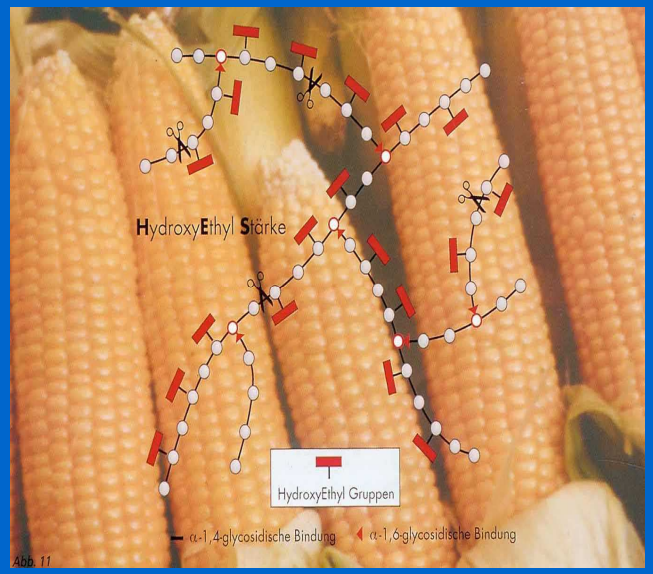
- Norm. koncentrace Ca 2,5mmol/l, polovina vázána na albumin
- Roli v koagulaci hraje ionizované (volné) Ca^{2+}(1,25 mmol/l)
- Laktát chelací snižuje Ca^{2+} o 0,05mmol/l na 1 mmol/l laktátu (při hladině laktátu 10mmol/l to znamená pokles Ca^{2+} z 1,25 na 0,75 mmol/l !
- těžká hypokalcemie - Ca^{2+} <0,9 mmol/l

Ionizované Ca a koagulace

- Doporučení:
- při akutním krvácení by se neměly podávat roztoky obsahující laktát a starší konzervy erymasy, neboť jsou odpovědné za vznik nebo zhoršení hypokalcemie
- Infuzní roztoky by měly obsahovat nejméně fyziologickou koncentraci Ca^{2+}, vyšší koncentrace (2,5mmol/l)udržují fyziologický pool kalcia vázaného na albumin

R.Zander

Co máme ze škrobů k dispozici?

- **VOLULYTE** – HES 6%, 500ml, balancovaný roztok
- + nejlepší cena
- - neobsahuje kalcium, na trhu jen 6% koncentrace a 500ml balení
- **TETRASPAN** – HES 6% a 10%, balancovaný roztok, 250 ml, 500 ml a 1000 ml
- + celá škála balení, isotonický i hypertonický, obsahuje kalcium
- - poněkud vyšší cena

Máme něco lepšího???