

KOLLOIDOK OLDATOK KERINGÉSI DINAMIKÁJA

Kaszaki József Ph.D.

**Szegedi Tudományegyetem
Sebészeti Műtéttani Intézet
Szeged**

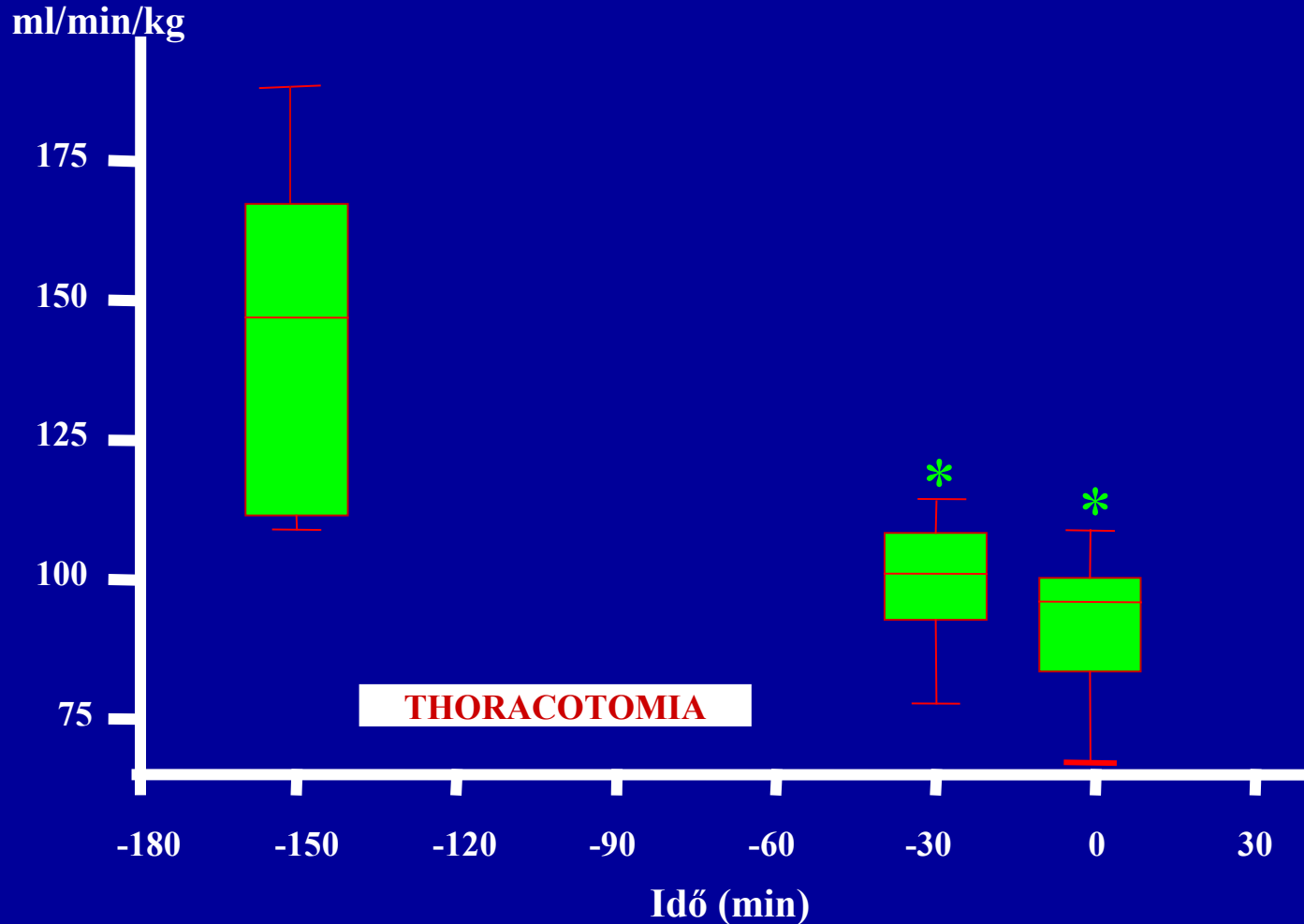
A volumen terápia legfőbb célja:

A celluláris oxigenizáció lehetőség szerinti biztosítása;

Az infúziós kezelés akkor biztosítja a szövetek igény szerinti oxigén ellátását, ha:

- 1. kellő mennyiségű folyadék van az érpályában → Volumen**
- 2. e folyadéknak nyitva kell tartania a teljes érpályát → Nyomás**
- 3. a folyadék áramlása megfelelő → Perctérfogat**

A sebészi trauma hatása a perctérfogat változására



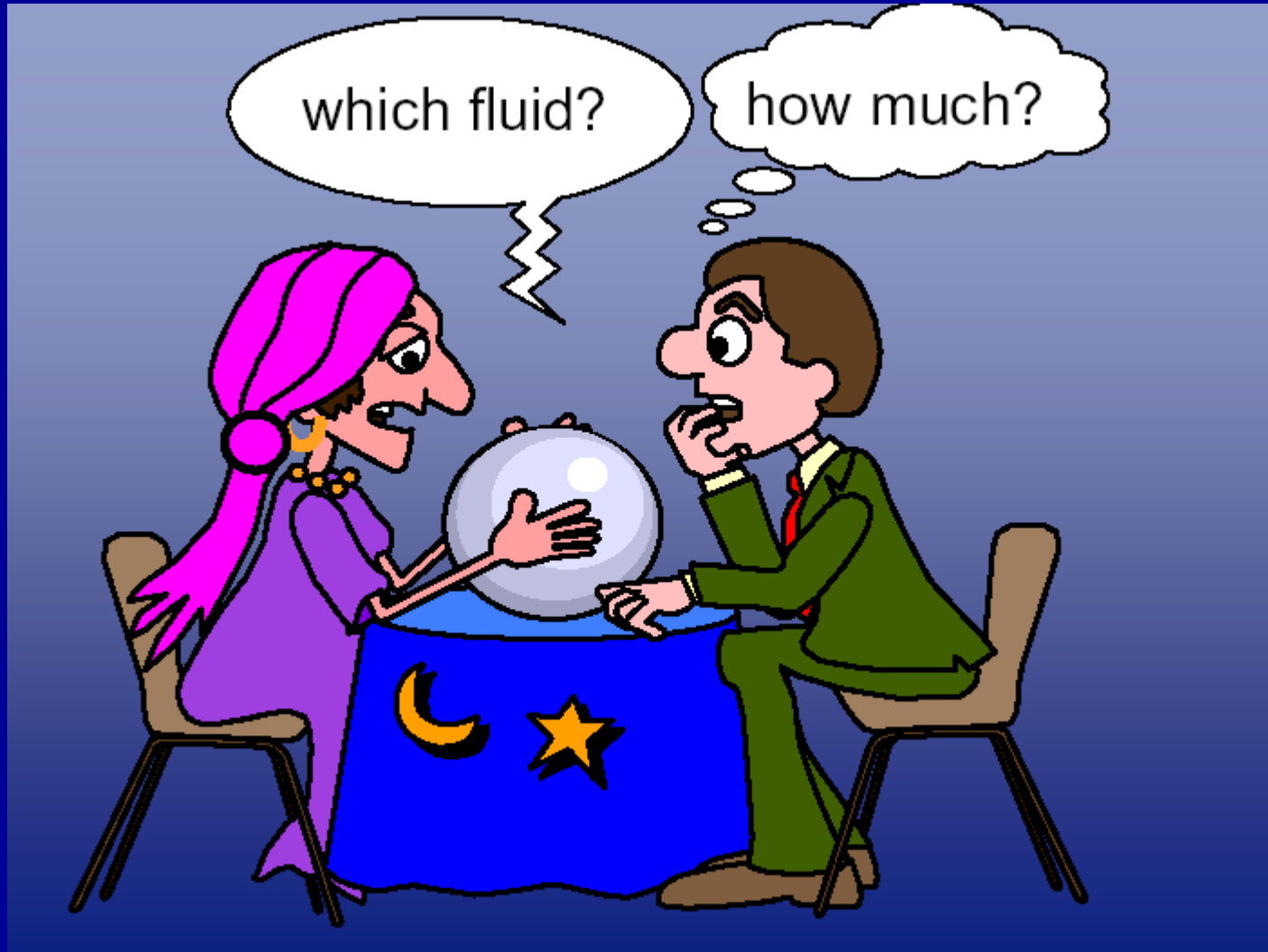
Az „ideális” volumenpótló szer:

???

- Helyreállítja a normovolaemiát és ezáltal a hemodinamikai, makrokeringési stabilitást
- Javítja mikrocirkulációt és biztosítja az adekvát szöveti oxigenizációs viszonyokat
- A gyulladásos következményeket képes befolyásolni
- csekély mellékhatása van (véralvadás zavar)

Kolloidok

- A különböző makromolekula tartalmuk miatt sokkal nagyobb mértékben maradnak benn az intravasalis térben, mint a kristalloidok, így volumennövelő hatásuk is lényegesen jelentősebb.
- A molekulák mérete miatt nincs kapilláris membrántranszport;
- Nagyobb molekulásúlyú komponensek eliminálása/ degradációja MPS (mononuclear phagocytic system, korábban RES) által történik; A kisebb (vese küszöb alatti) molekulásúlyú kolloidokat a vese eliminálja;
- Tulajdonságaikban, hatástartamukban lényeges eltérés található még azonos kolloidcsoporton belül is.



Volumen terápia lehetőségei



Természetes kolloidok

MONODISZPERZ oldat

Molekulasúly 66-69 kD;

5 és 20%-os kiszerezés

**4-5 %-os oldat izo-onkotikus;
20-25%-os oldatok hiperonkotikusak;**

Hatástartama 4-6 óra.

**Növeli a plazmakolloid ozmotikus
nyomását, ezzel vizet visszatartva növeli
az intravasalis térfogatot.**

Vízköti képesség: 18 ml/g

[\(click here\)](#)

Human albumin

Globular protein
Molecular weight 66 kD



Fokozott kapilláris permeabilitás esetén jelentős része kiáramlik az intersticiumba, növelve a kötőszöveti ödéma képződést.

Az utóbbi években elvégzett metaanalízisek egymásnak ellentmondó eredményt adtak, azonban a jobban megtervezett vizsgálatok eredményei alapján albumin adása előnyösnek tűnt a hypoalbuminaemiás betegek körében.

Akut légzési elégtelenségben szenvedő, hypoproteinaemiás betegeknek adott albumin és furosemid adása javuló folyadékkegyensúlyt, jobb oxigenizációt és stabilabb hemodinamikát eredményezett.

A súlyosan septicus betegek körében egy előnyösebb tendencia volt megfigyelhető az albuminnal kezelt betegek javára.

Mesterséges kolloidok

Zselatin

Állati alapanyagból készült polypeptid,

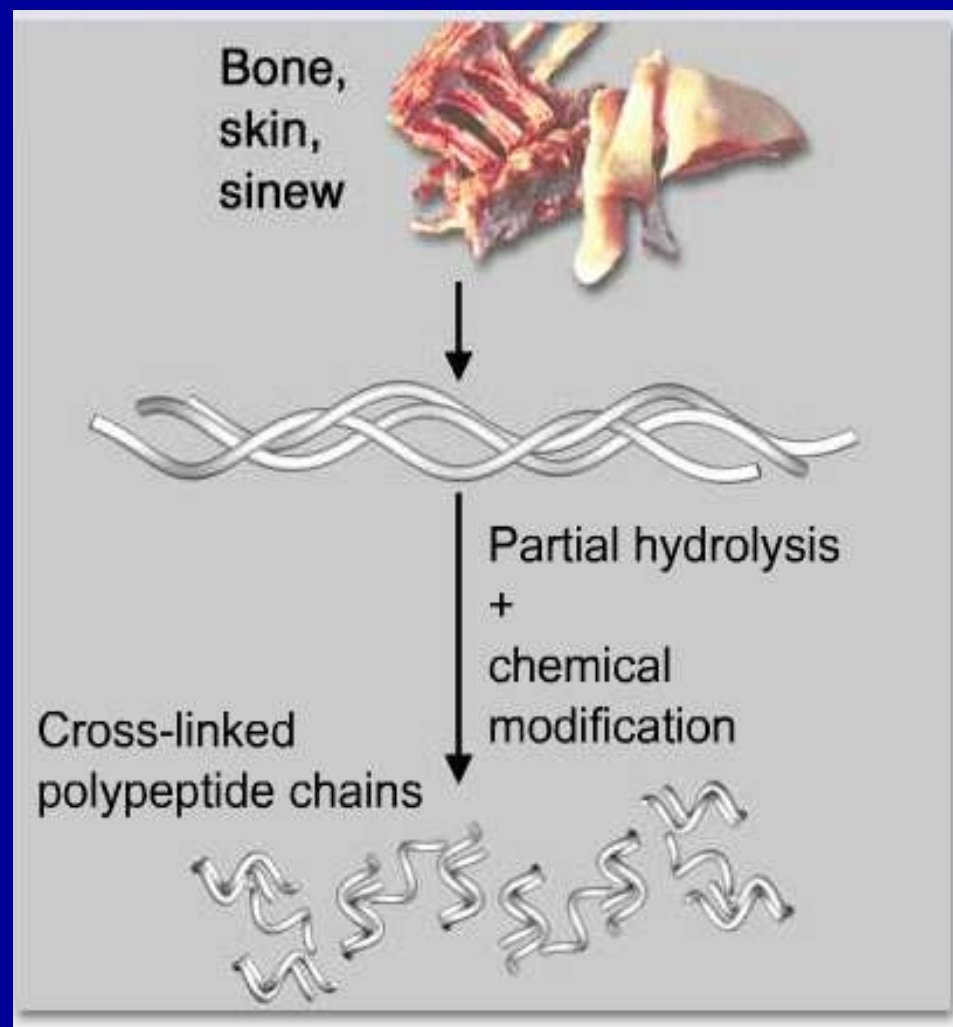
3-5 % oldatok;

Molekulasúly: 30-35 kD;

Vízkötő képesség: 14 ml/g

Kockázati veszélyt jelenthet az állati eredet;

Allergizáló hatás lehetséges;



Szarvasmarhából származó, átlagosan 35 000 D tömegű polipeptid.

Nagy mennyiségben tartalmaz alacsonyabb molekulású összetevőket, melyek szabadon kiáramlanak az extravascularis térbe, ezért intravascularis volumennövelő hatása 70-80 %, csupán 1-2 óra.

Relatív kevés mellékhatással rendelkezik (nagyobb dózisban gátolja a thrombocyta funkciót és rontja a véralvadék minőségét), de ezt ellensúlyozza a fokozottabb anafilaxiás reakció kockázata, valamint a szarvasmarha szivacsos agyvelőgyulladás átvitelének elméleti lehetősége.

Felhasználása Európában is egyre inkább háttérbe szorul.

Mesterséges kolloidok

Dextrán

Bakteriális eredetű, glükóz molekulák láncolatából felépülő, elágazó láncú poliszacharidok

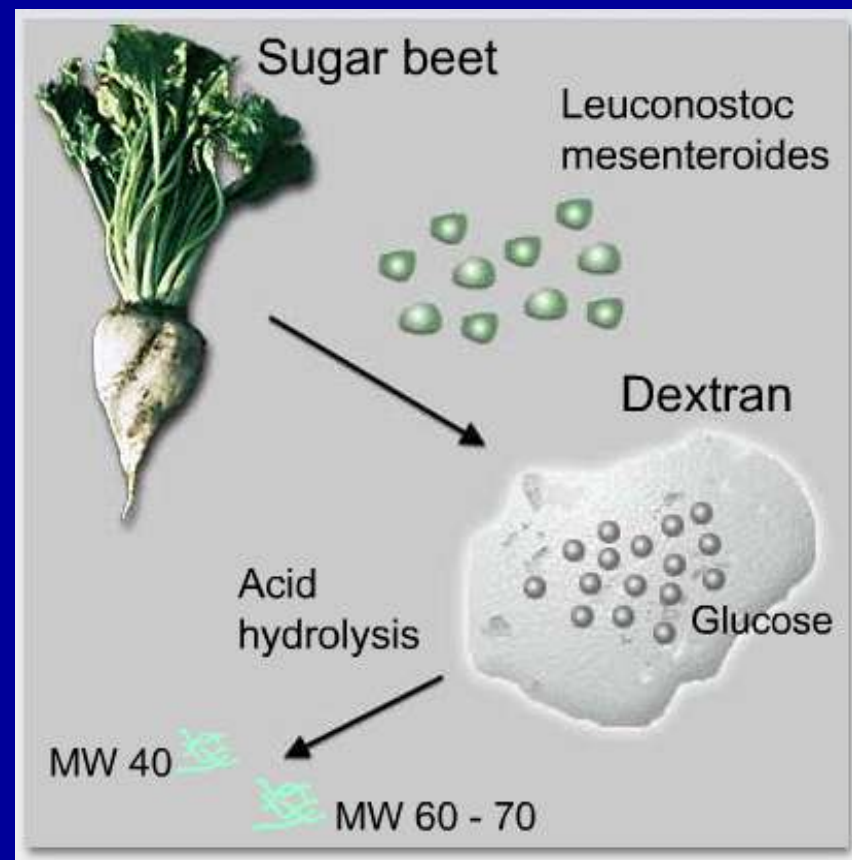
POLIDISZPERZ POLIMER

Magas vízkötő kapacitás (25 ml/g)

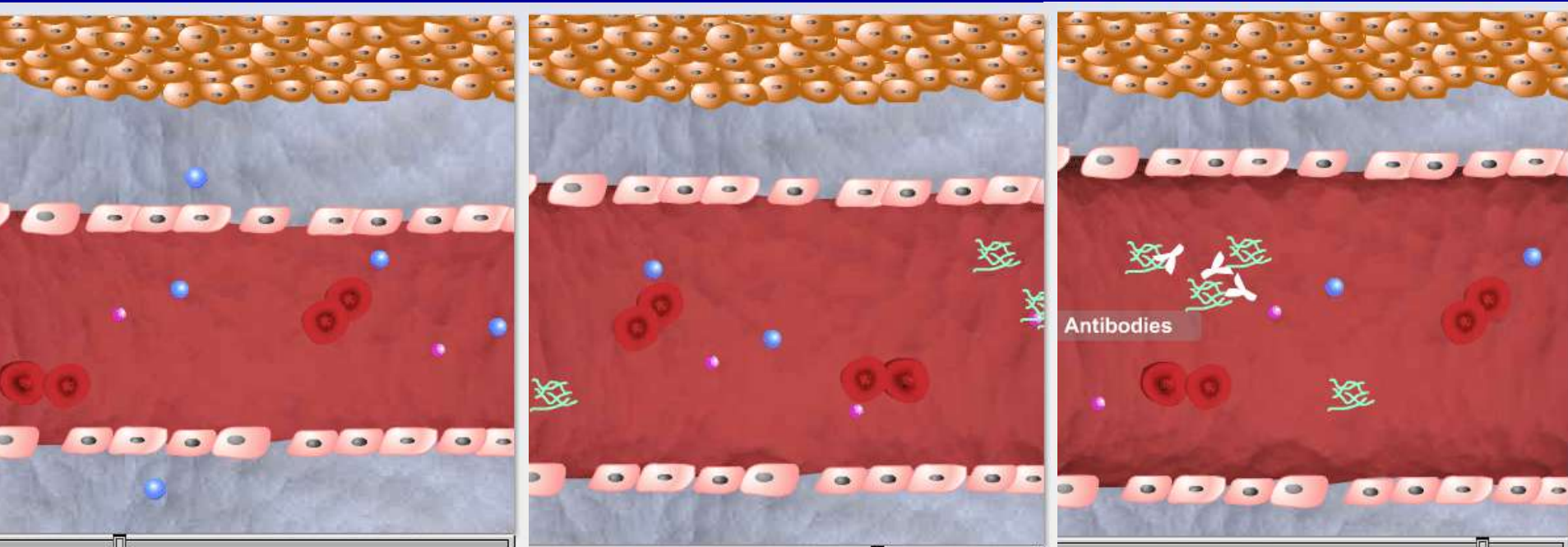
70 kDa és 40 kDa átlagos molekulasúllyal kerülnek forgalomba:

Megfelelő kezdeti volumen expanziós hatásuk van,

Intravasalis volumennövelő hatásuk 3-6 óráig tarthat.



A dextrán volumen expansziós hatása



**10%-os dextrán 40 hiperonkotikus;
Volumen növelő hatása kb. 200%;**

**6%-os dextrán 60/70 izoonkotikus;
Volumen növelő hatása kb. 100%**

**Renális elimináció → < 40 kD
komponensek esetében;**

**Nagyobb molekulásúlyú komponensek
degradációja MPS (mononuclear
phagocytic system, korábban RES)
által**

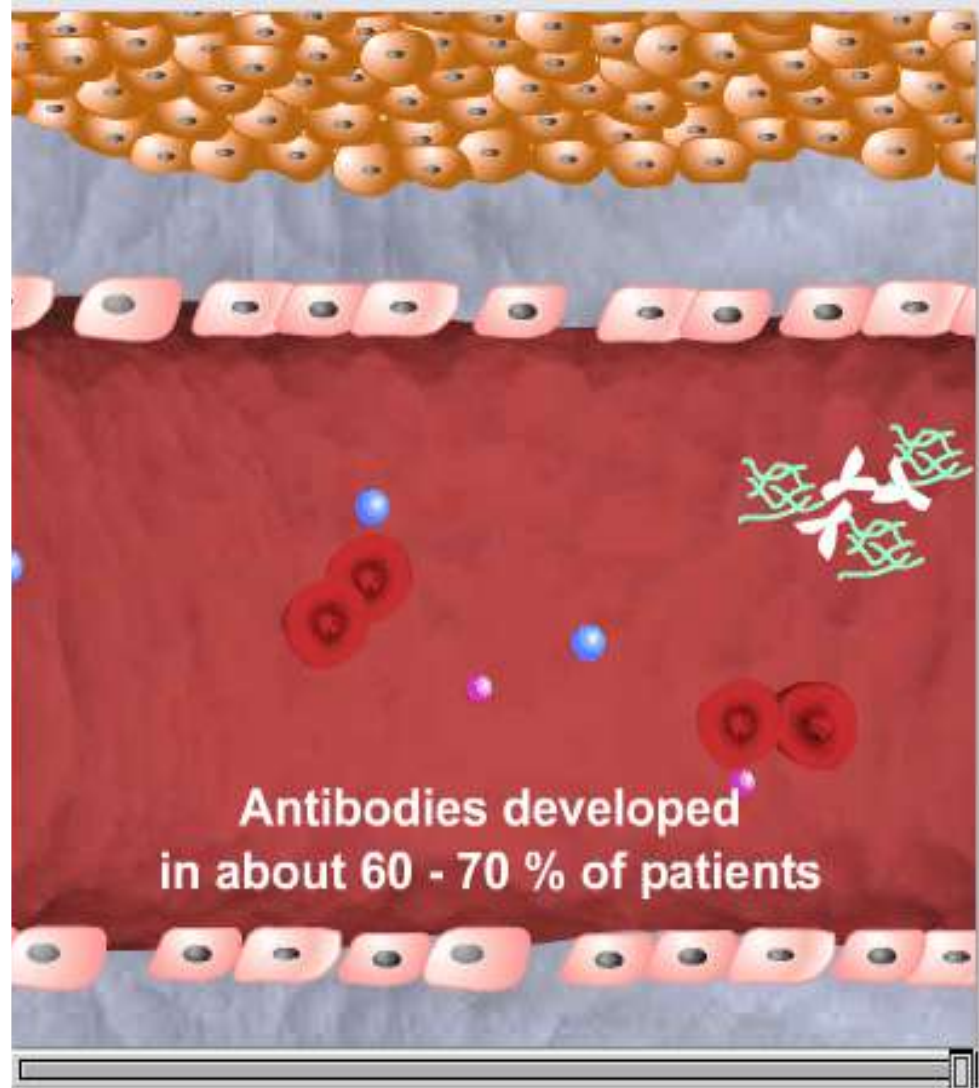
A dextrán anaphylaxiás hatása

A mesterséges kolloidok közül leggyakrabban a dextrán okoz anafilaxiás reakciót;

Antitestek a páciensek 60-70%-ában alakulnak ki;

Antitestek neutralizációja haptén (1 kD dextrán = Promit) profilaxissal csökkenti az anafilaxiás reakciók kockázatát;

Rutinszerű alkalmazásuk volumenpótlásra óvatosságot igényel,



Mellékhatások:

1,5 g/kg/nap dózis felett véralvadási zavarok, oliguriás vagy anuriás vese elégtelenséget válthatnak ki, fokozzák a terhes méh tónusát;

Speciális esetekben ki lehet használni a thrombocyta- és a leukocyta adhézióra gyakorolt kedvező hatását, valamint a gyulladáisos kaszkádrendszer túlzott aktivációjának a megelőzését.

A dextrán maximális dózisa 20 ml/kg/nap.

Alkalmazása első vonalbeli volumenpótló szerként jelentősen visszaszorult. Egy 2004-es magyarországi felmérés szerint 8%-os az alkalmazási aránya súlyos széptikus betegek körében.

Mesterséges kolloidok

Hidroxietil keményítő (HES)

Előállítása kukorica keményítóből történik;

POLIDISZPERZ molekula keverék;

HES

Hydroxyethyl starch

Hetastarch

1974 6% HES 450 / 0.7

Hexastarch

1978 6% HES 200 / 0.6

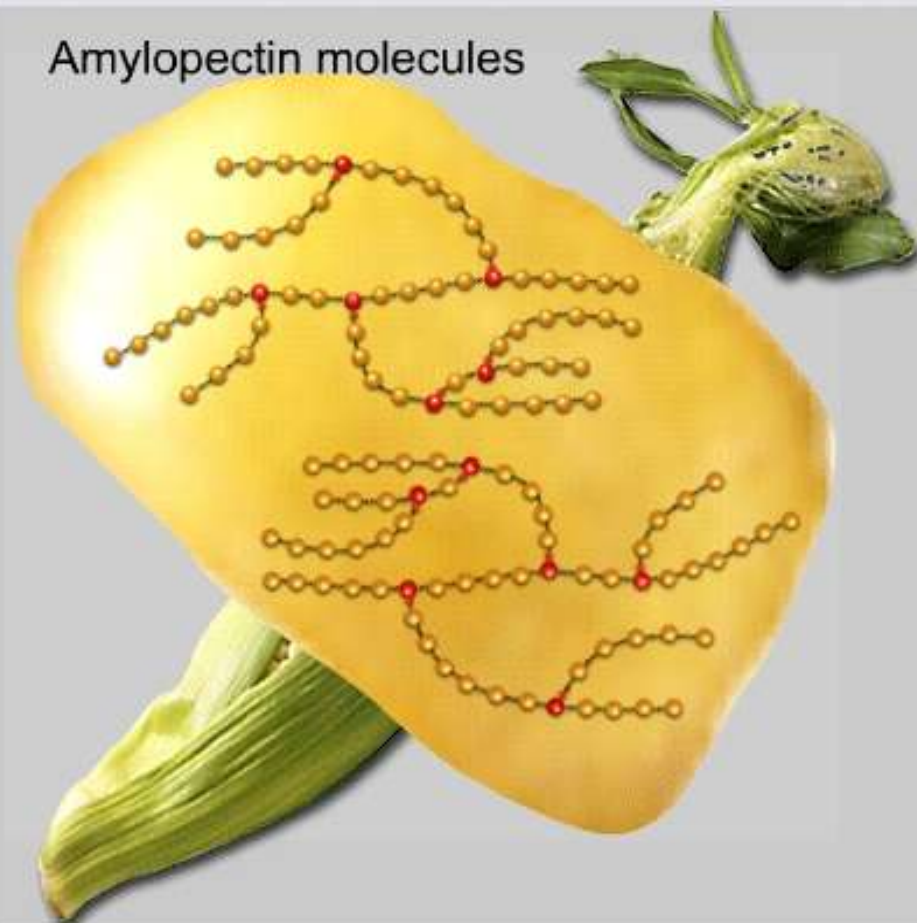
Pentastarch

1980 6% / 10% HES 200 / 0.5

Tetrastarch

1999 6% HES 130 / 0.4

Amylopectin molecules



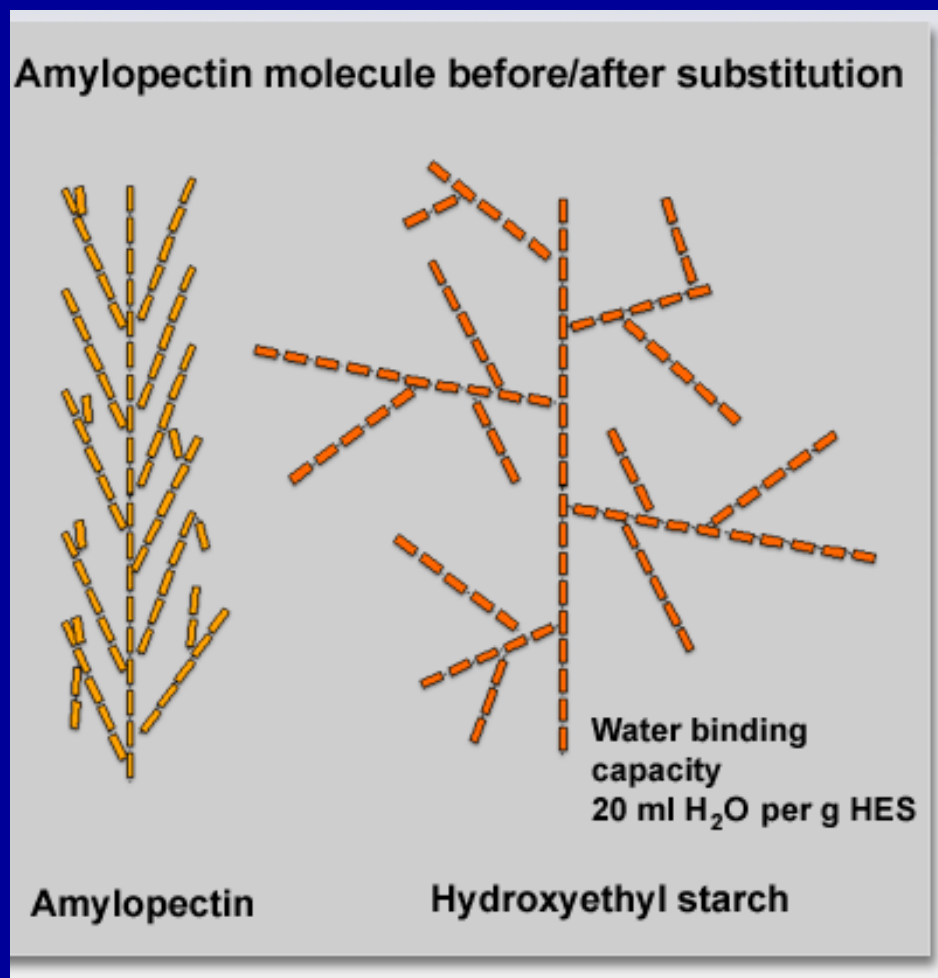
Hidroxietil keményítő

Az amilopektin molekulaszúlyát savas hidrolízissel csökkentik 130 000 – 200 000 D-ra;

A hidroxietil csoportokkal történő szubsztitúció növeli a kolloid molekula vízkötő kapacitását;

A hidroxietilálás következtében a glükóz láncok ellenállóbbak lesznek a plazmában található alfa-amiláz enzim hatásával szemben;

Hatékony plazma volumen növelő hatást eredményez;



Hidroxietil keményítő

A különböző keményítő készítmények jellemzői

Koncentráció (6 és 10%);

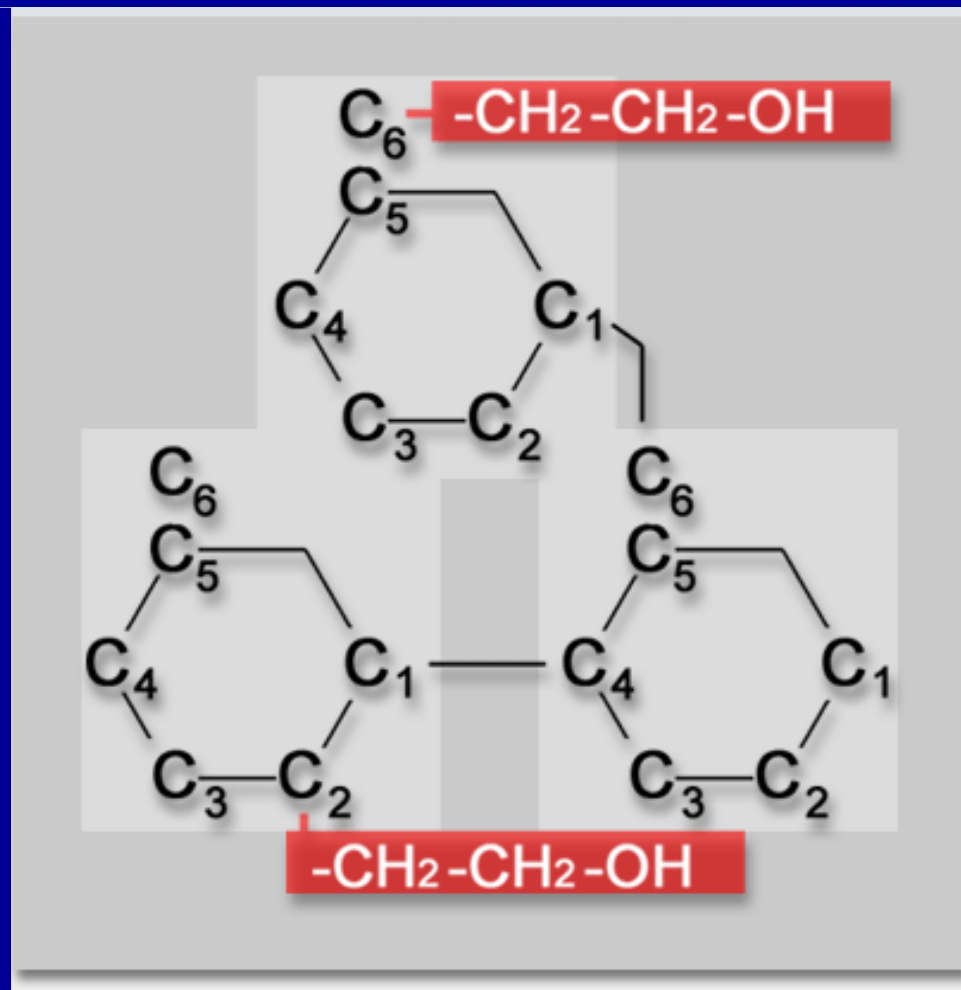
Az átlagos molekulásúly (130; 200 kD);

A moláris szubsztitúció → hidroxietil csoportok aránya az összes glükóz egységhez képest;

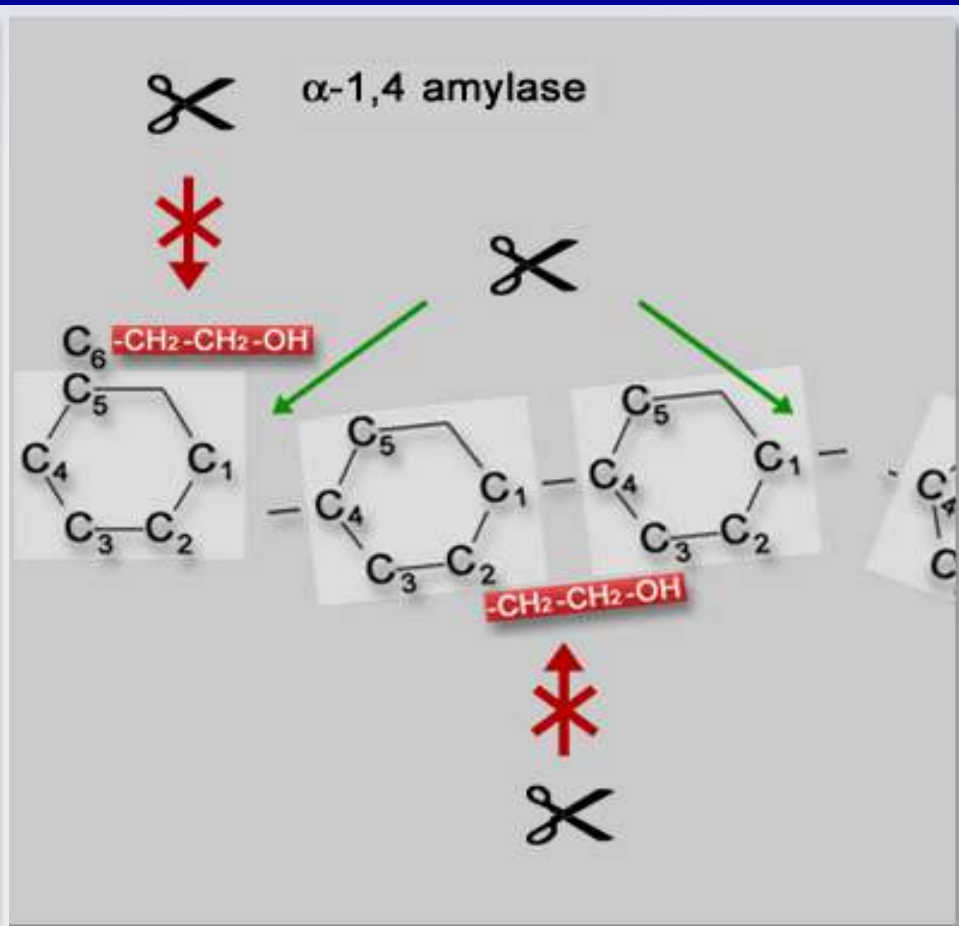
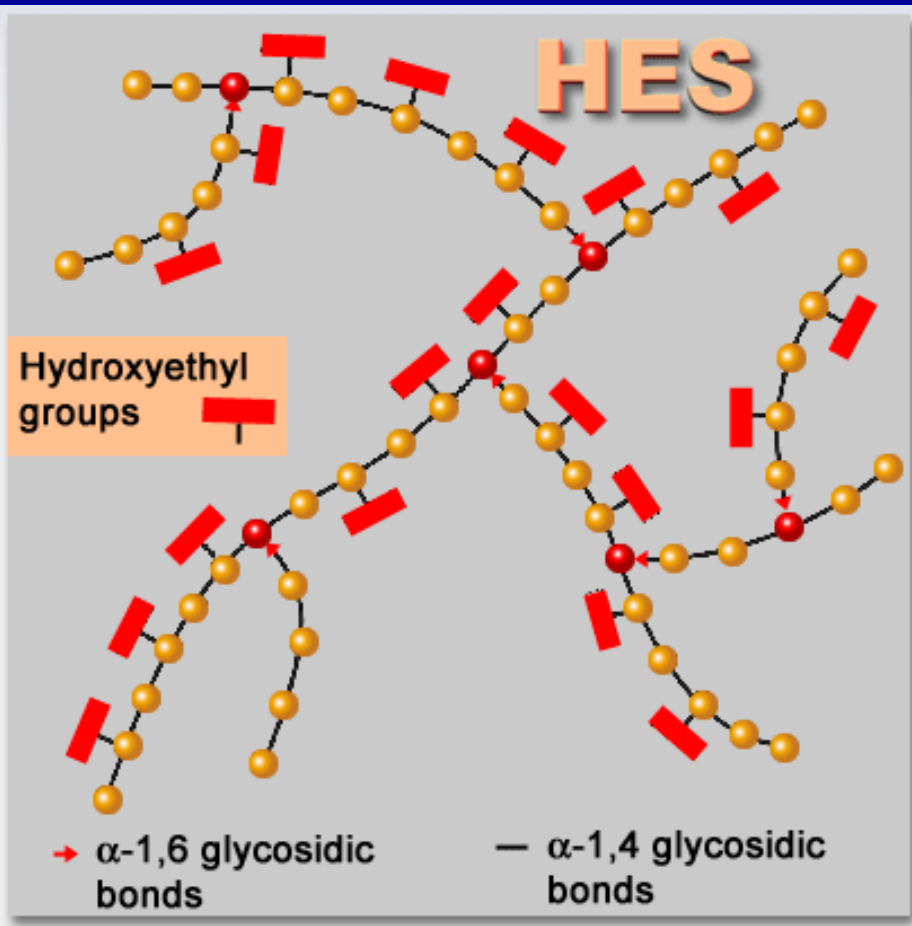
A szubsztitúció foka → a szubsztituált glükóz egységek aránya az összes glükózhoz képest (csökkenő tendencia: 0,6 → 0,4)

A C2/C6 hidroxietilálási arány (növekvő tendencia → 9:1);

Mindezek együttesen felelősek farmakokinetikai hatásokért és a mellékhatásokért

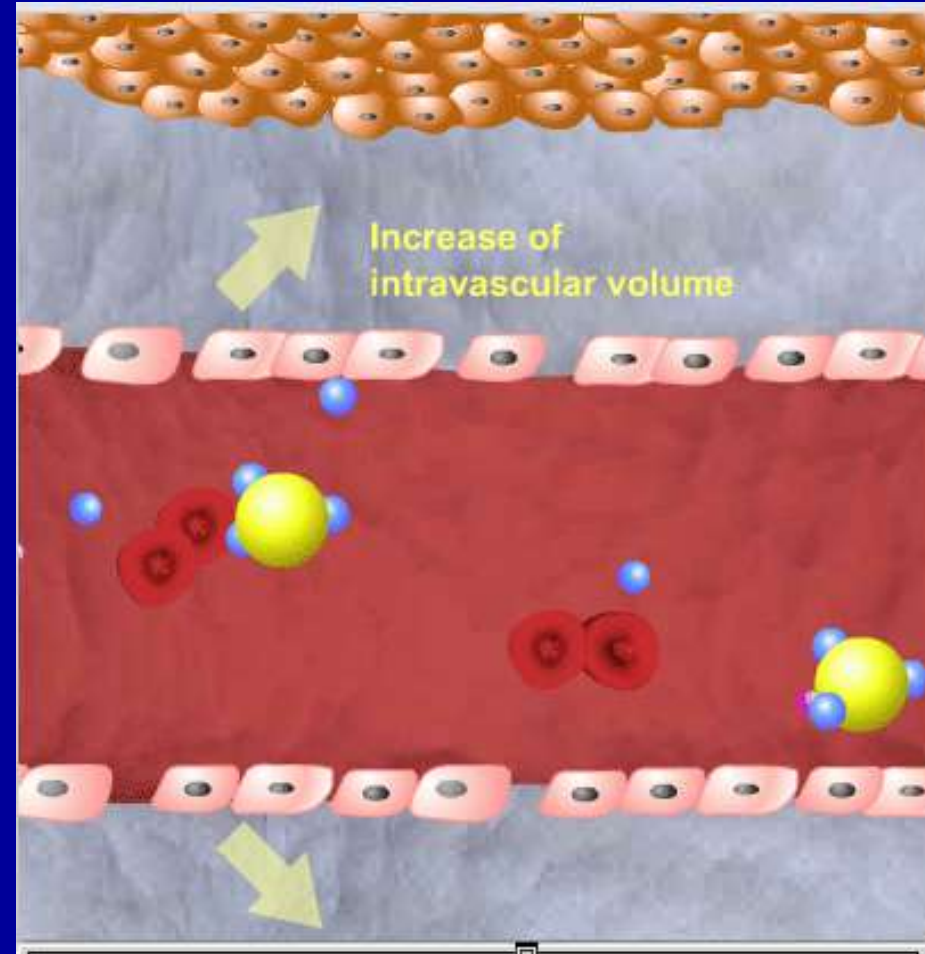
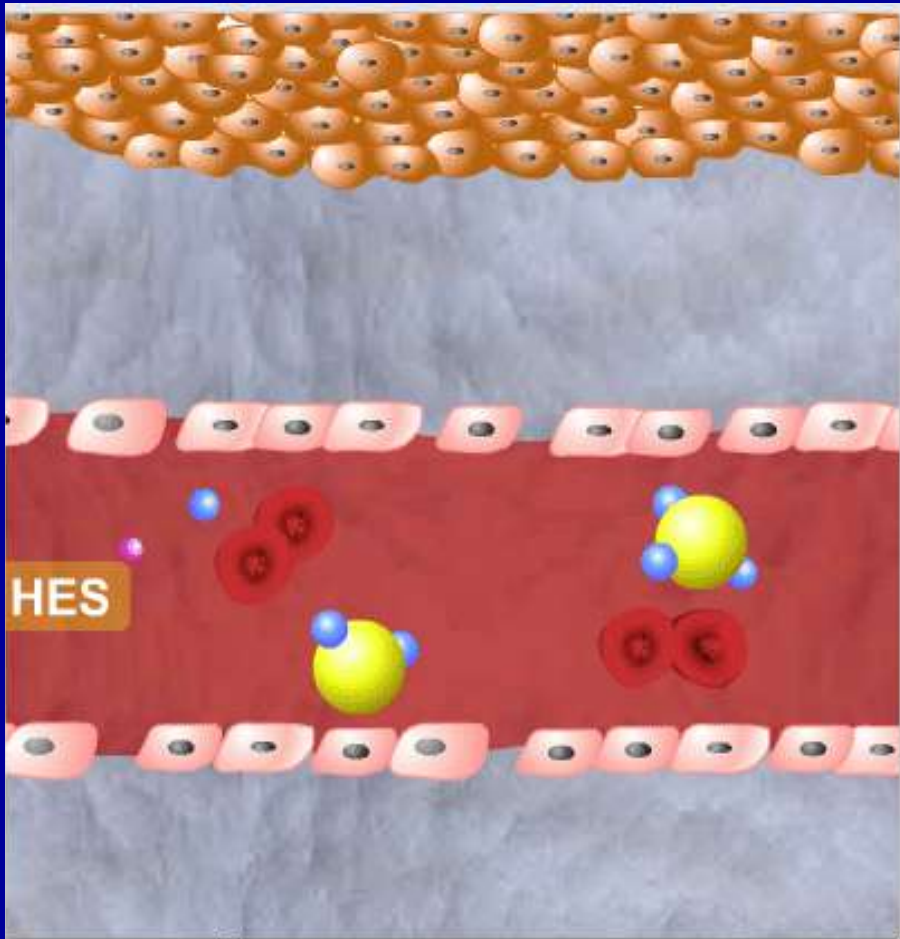


Hidroxietil keményítő



Az amiláz által történő gyors degradációt a hidroxietil csoportokkal történő szubsztitúció részlegesen gátolja;

Plazma expander hatás



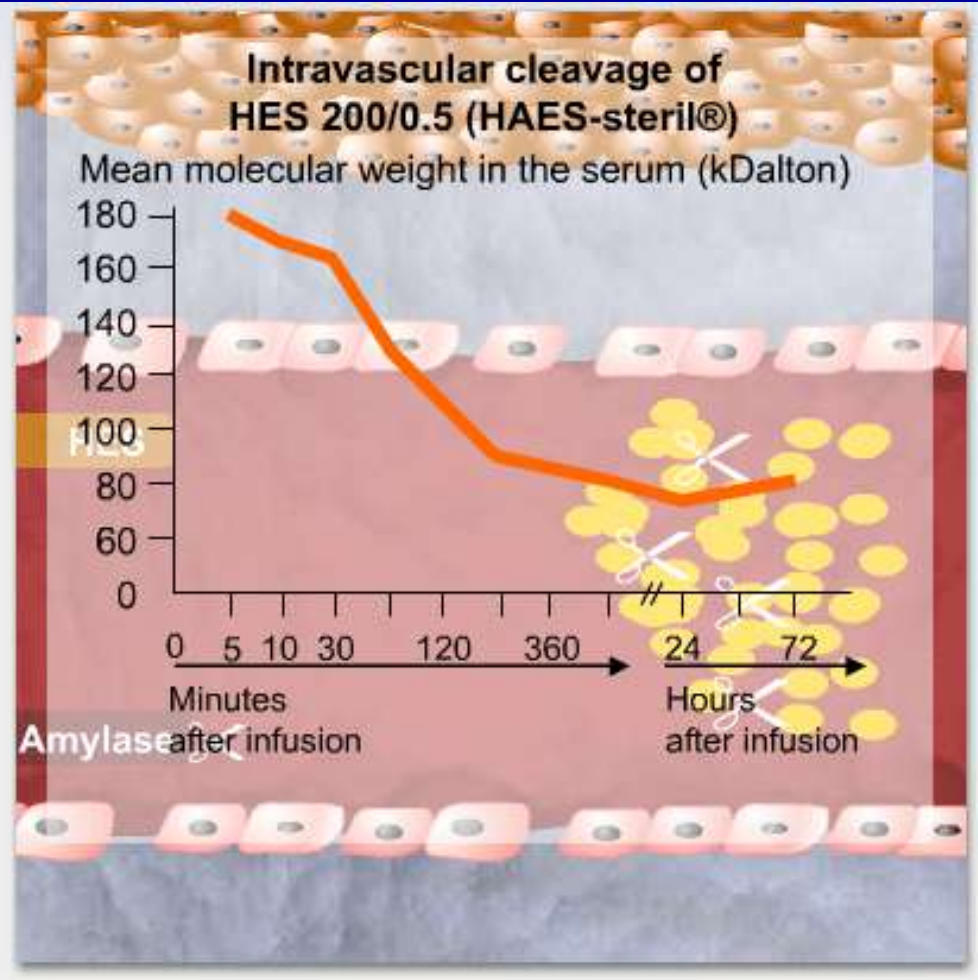
Hidroxiethyl keményítő

Characteristics of the substance

- Polydispers mixture of HES molecules with different MW
- Cleavage of α -1,4 bonds ensures the continuous supply of osmotically effective molecules from the higher molecular weight
→ plateau effect
- Renal excretion of small molecules

Next

(click here)



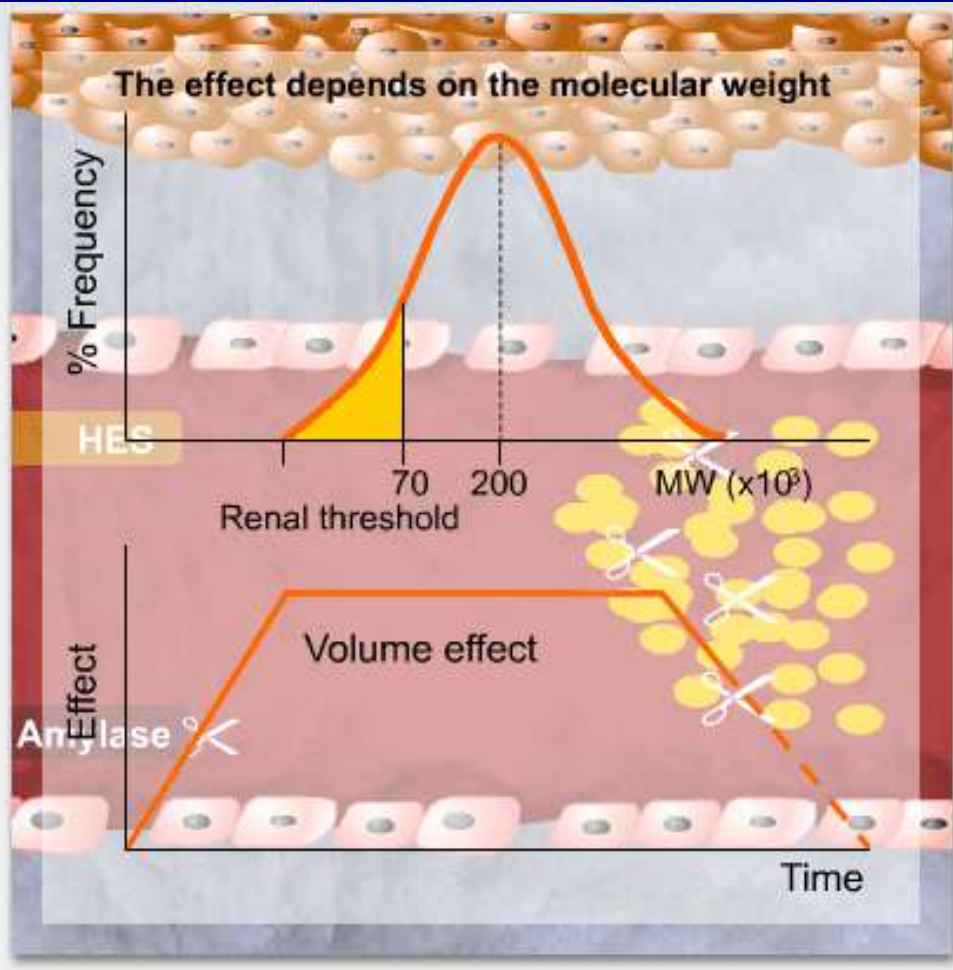
Hidroxiethyl keményítő

Characteristics of the substance

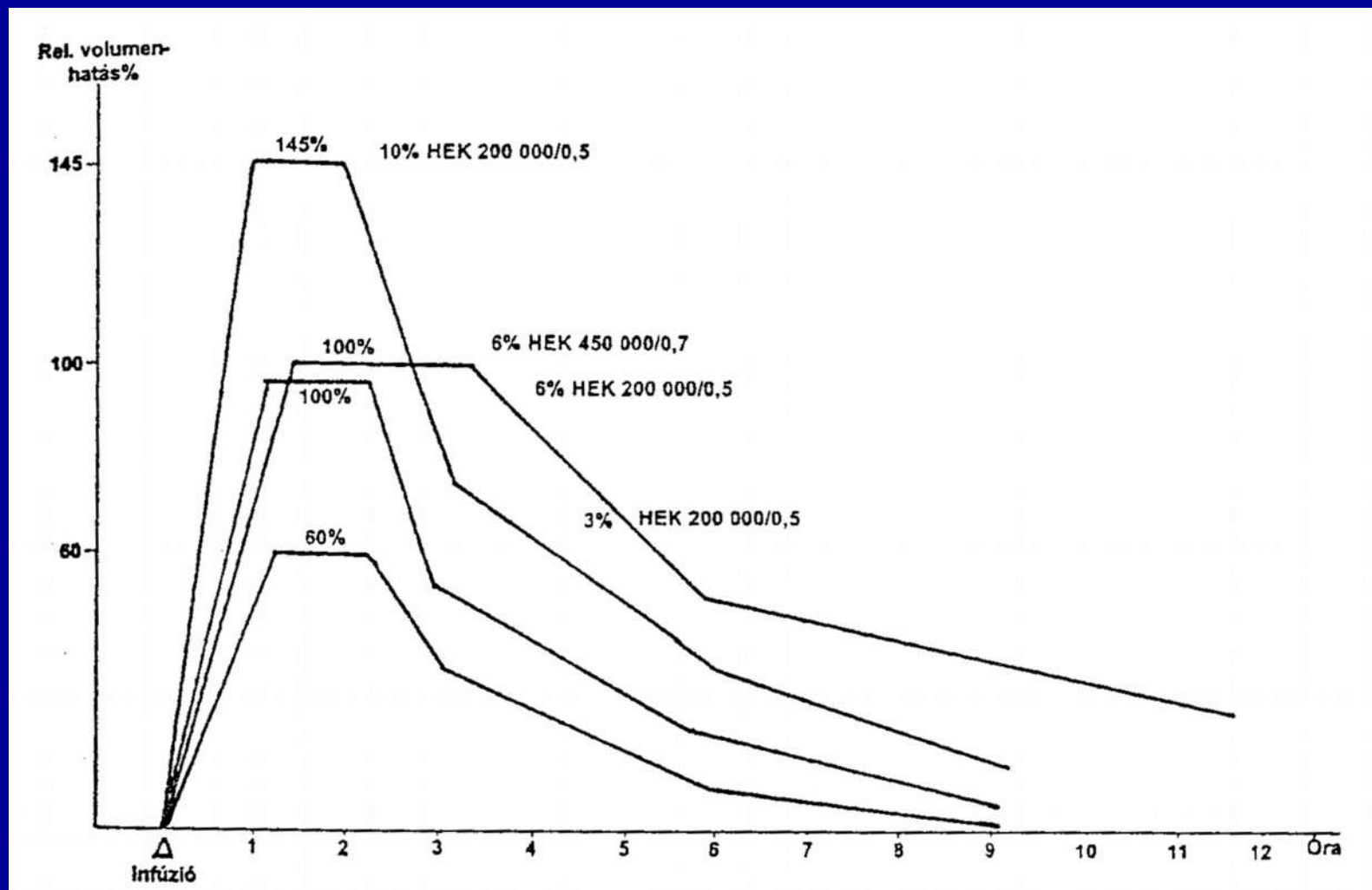
- The continuous supply of smaller molecules creates a plateau-like constant volume effect
- Molecules $< 60-70$ kD leave the intravascular space (renal threshold)

Summary

(click here)



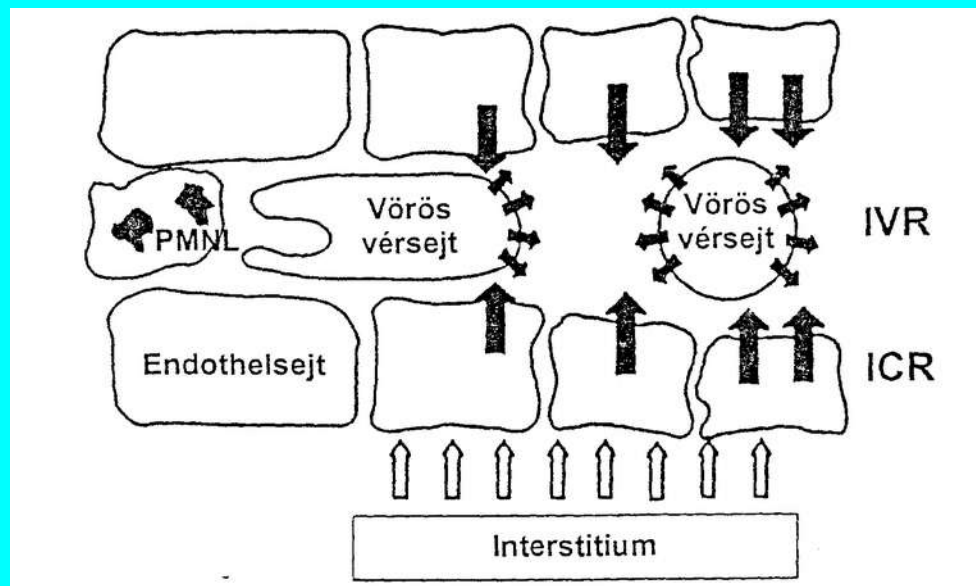
Különböző HES oldatok volumen növelő hatása és időtartama



Hipertóniás kolloidok posztoperatív hatása

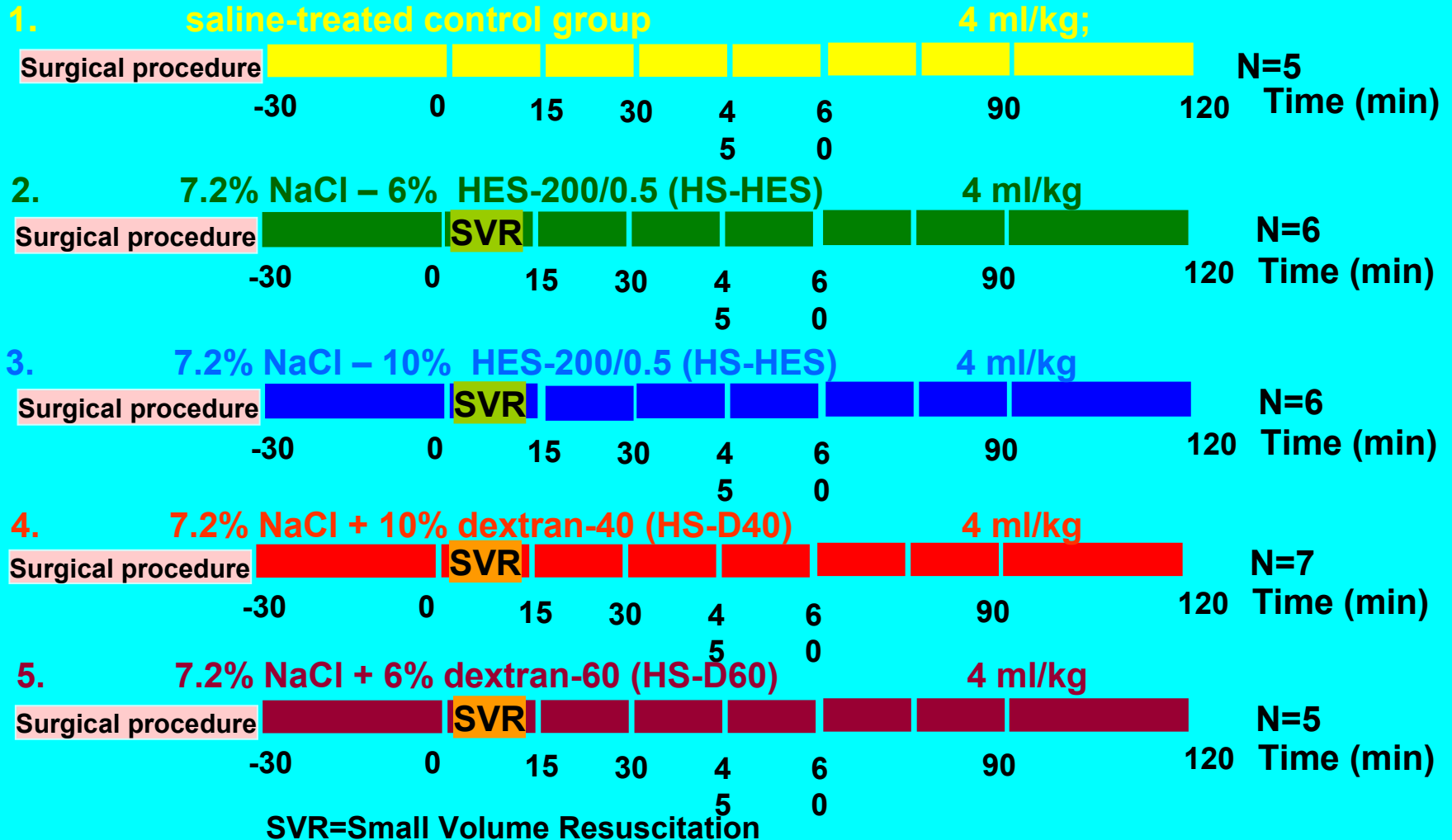
Small Volume Resuscitation

Hypertonic saline + Dextran
Hypertonic saline + HES



A „small-volume resuscitation” hatásmechanizmusa

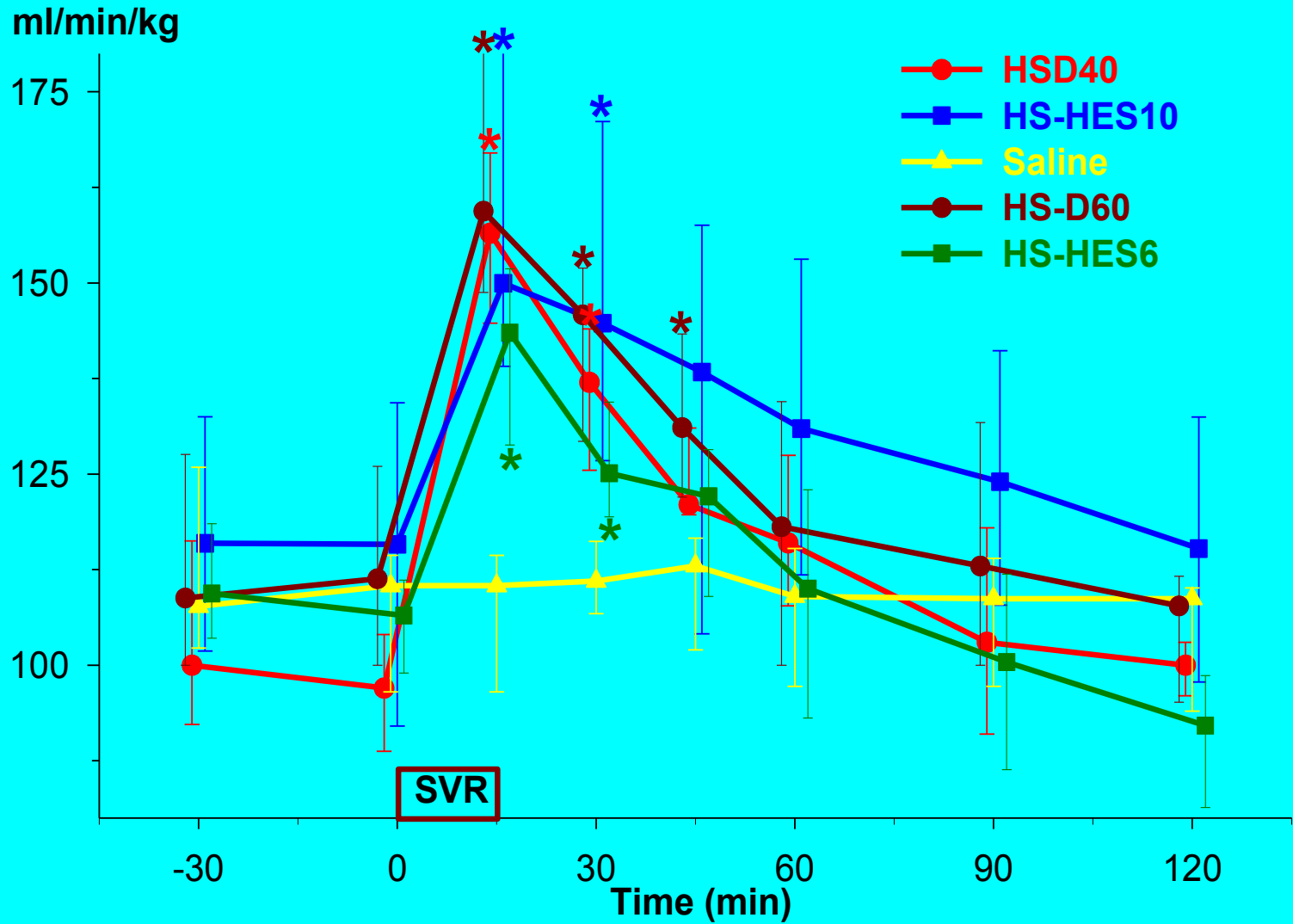
EXPERIMENTAL GROUPS AND SETUP



Statistical analysis:

- Within group: **Friedmann + Dunn test** * p < 0.05
- Between groups: **Kruskal-Wallis + Dunn test** # p < 0.05

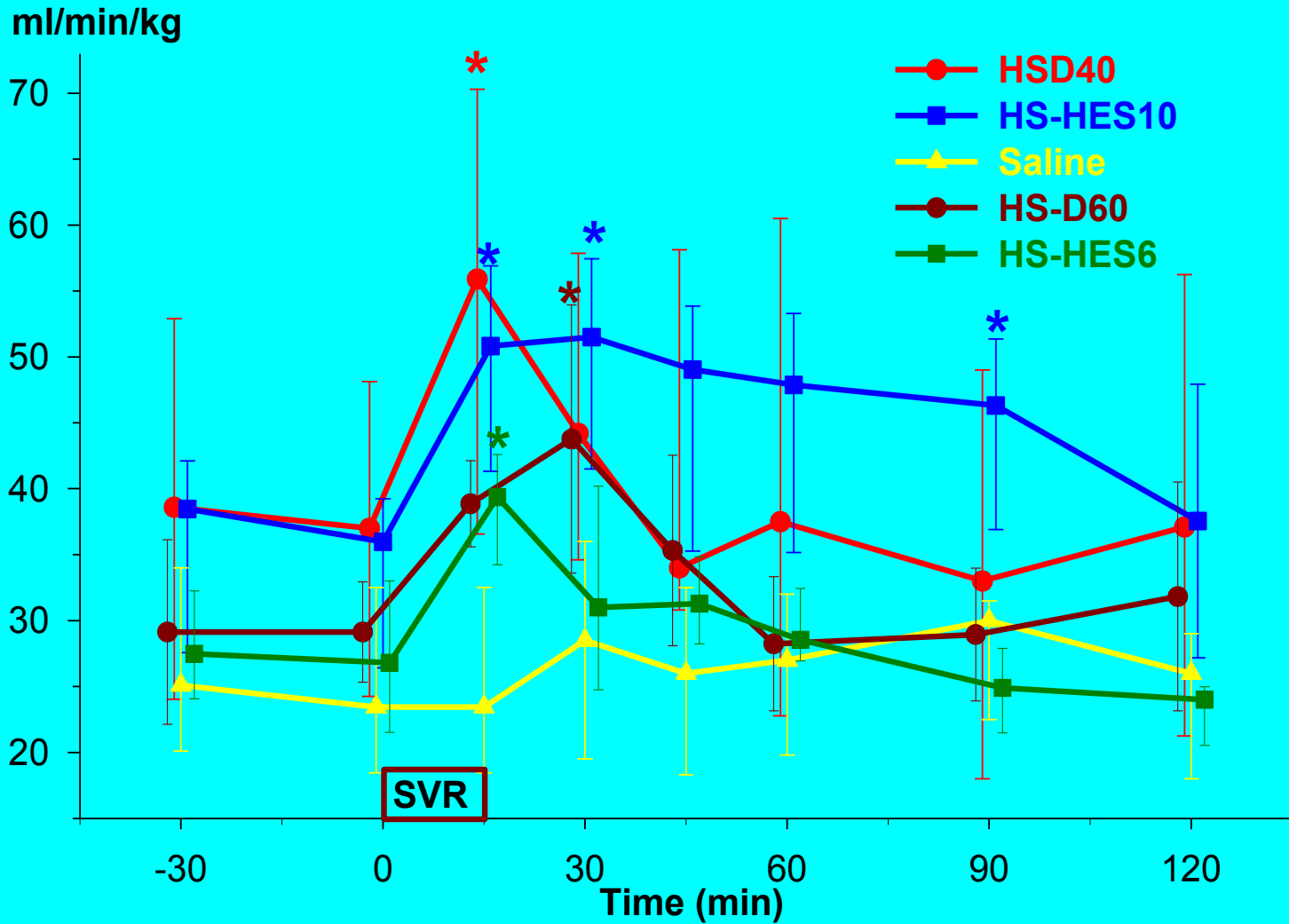
Cardiac Output



* P<0.05 vs baseline value

P<0.05 vs saline group

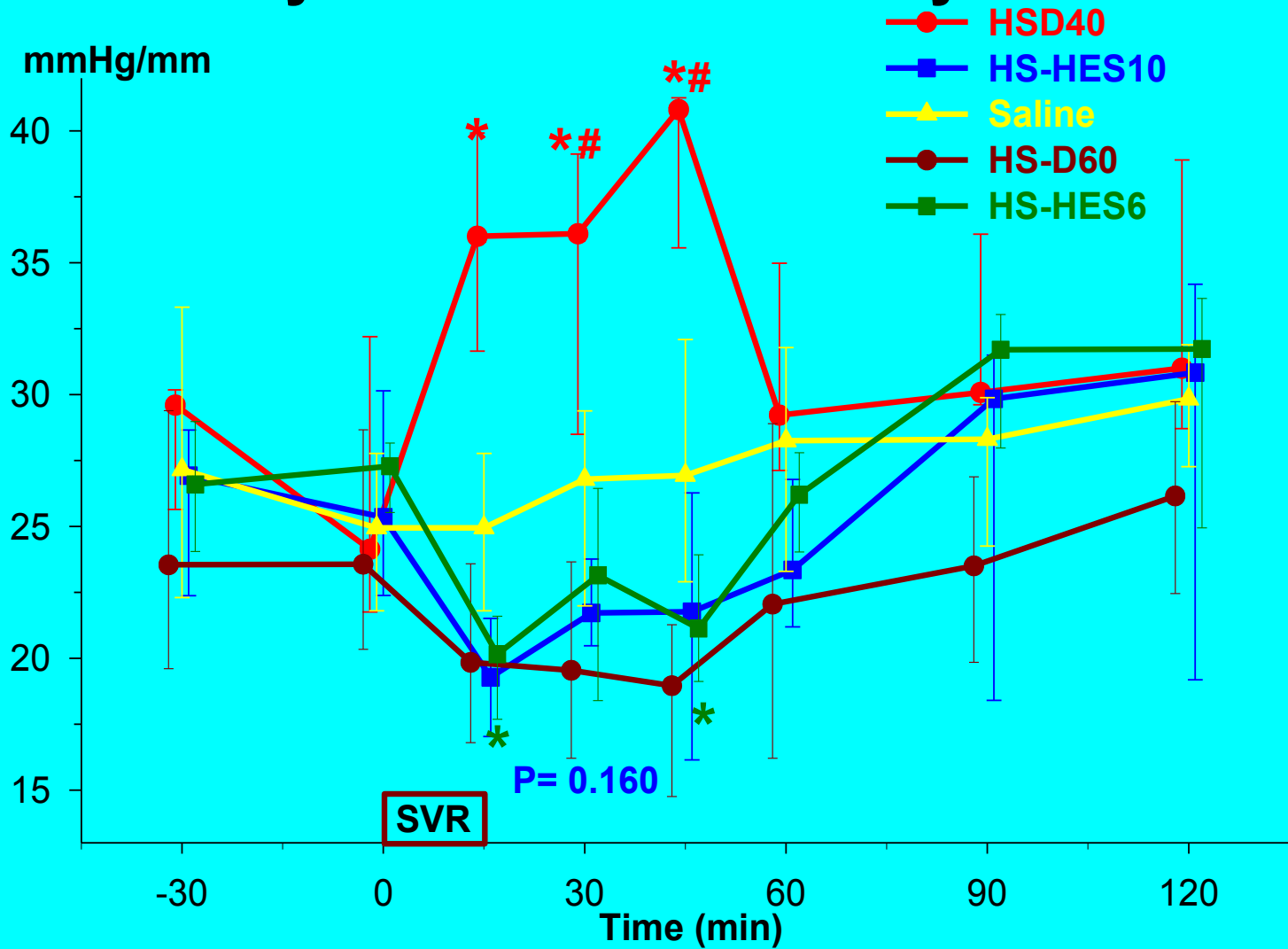
Coronary Artery Flow



* P < 0.05 vs baseline value

P < 0.05 vs saline group

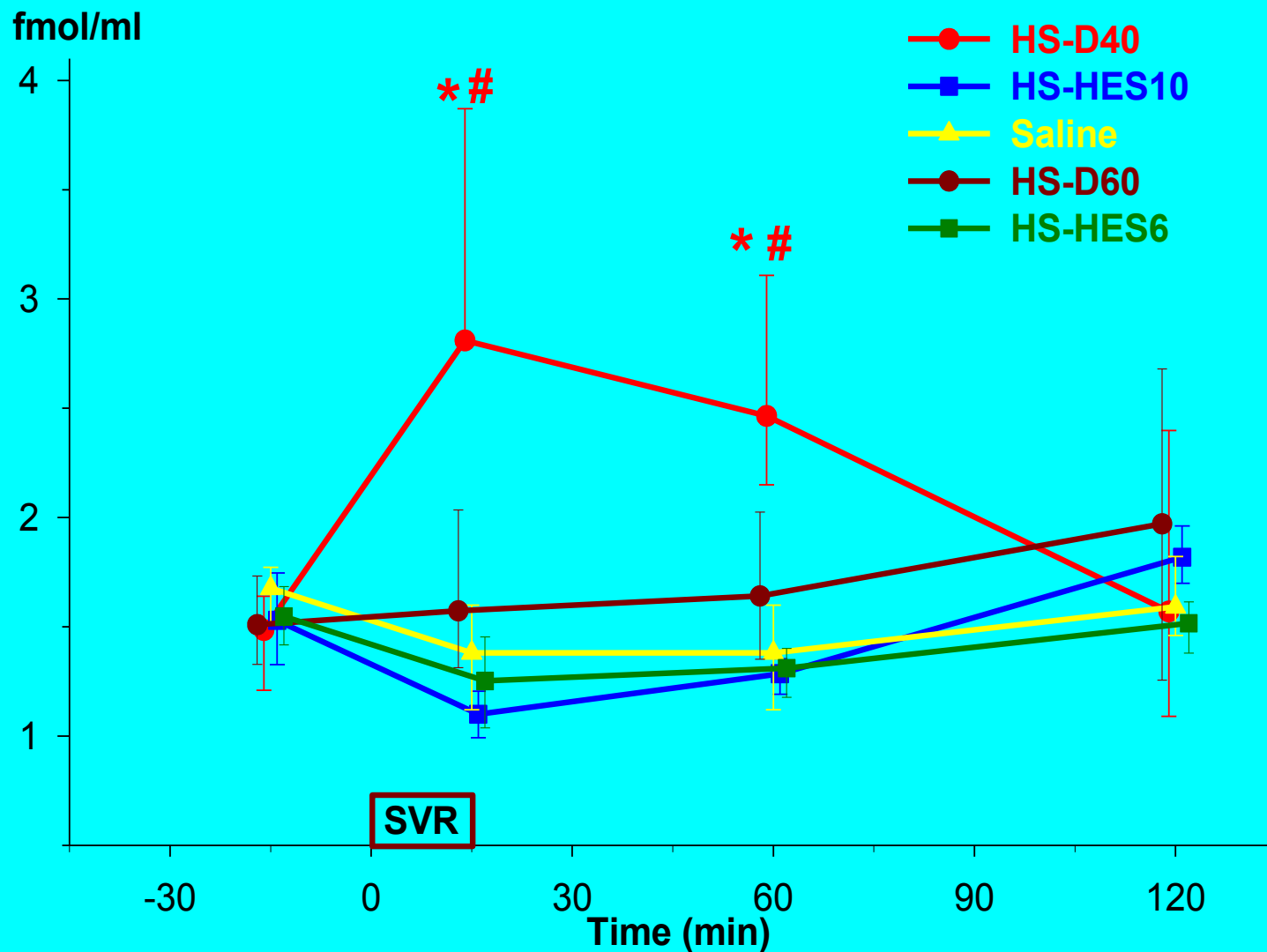
Myocardial Contractility



* P < 0.05 vs baseline value

P < 0.05 vs saline group

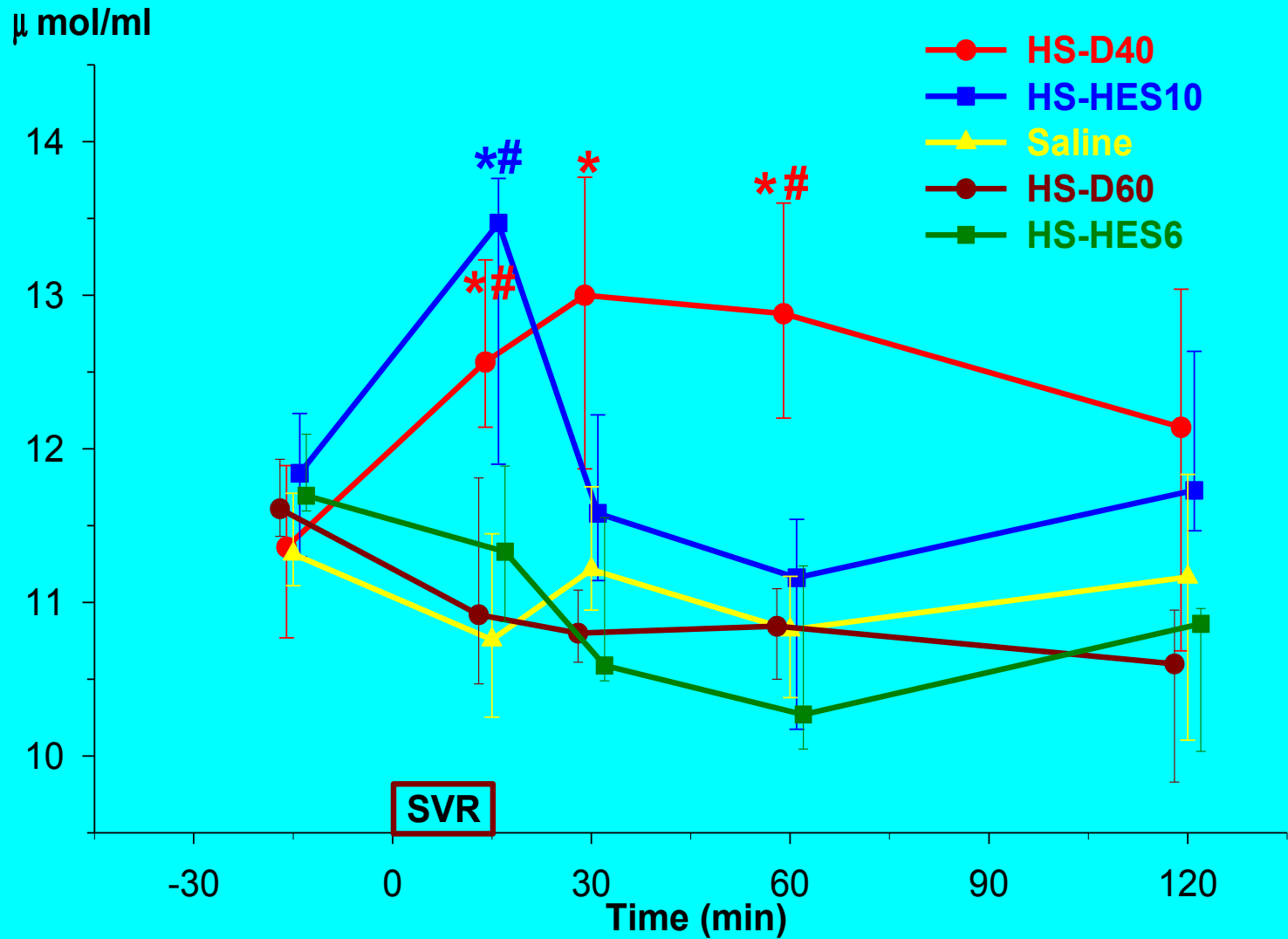
Plasma Endothelin Level



* P<0.05 vs baseline value

P<0.05 vs saline group

Plasma Nitrite/Nitrate Level



* P<0.05 vs baseline value

P<0.05 vs saline group

Volumen resuscitáció vérzéses shockban I:

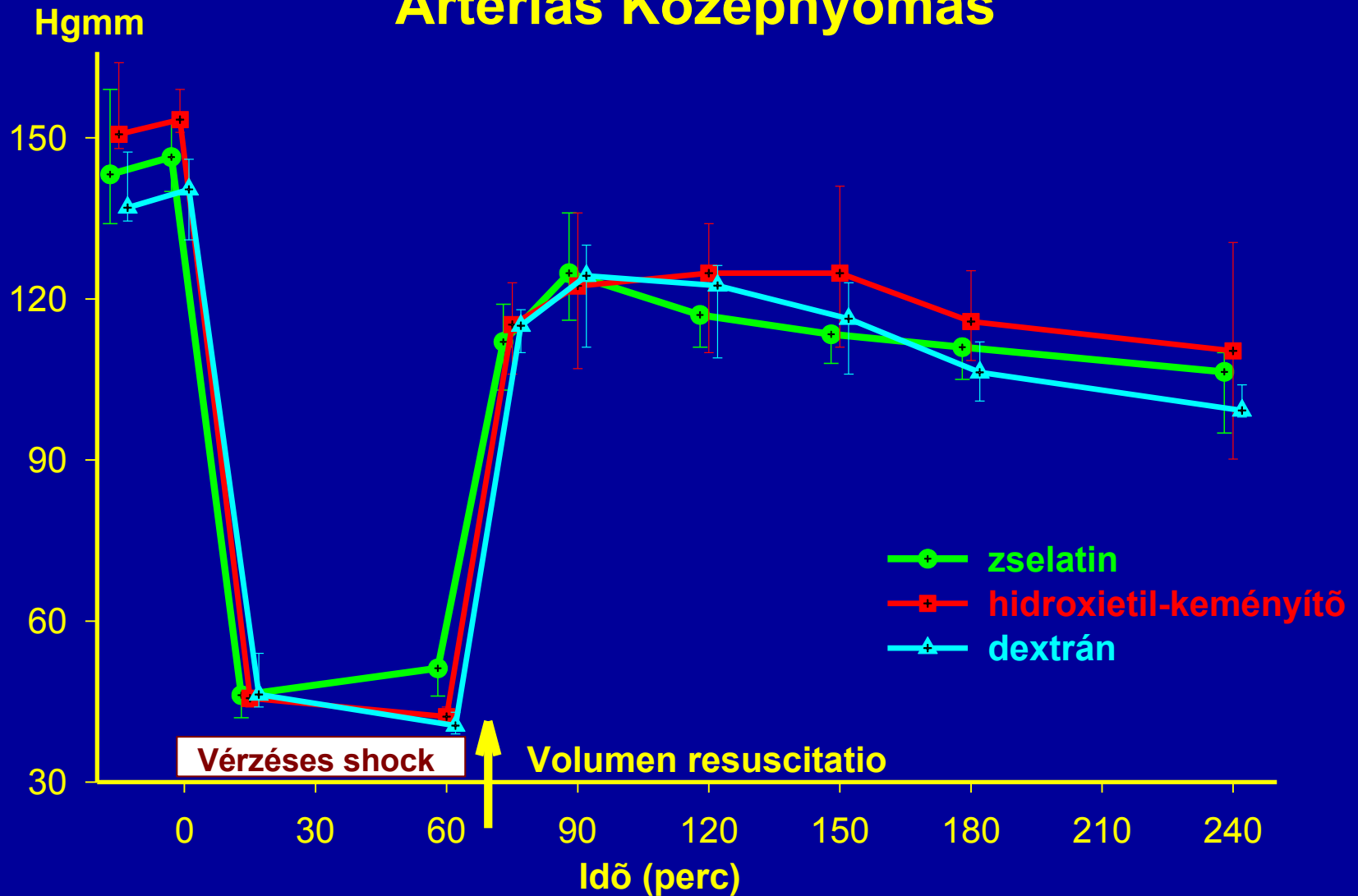
4%-os zselatin (35 kDa; Gelofusine)

6%-os hidroxietil-keményítő (HEK; 130 kDa/0.4;
Voluven)

10%-os dextrans (40 kDa; Rheomacrodex)

makrokeringés és mikrokeringés
változása;
vazoaktív hatások

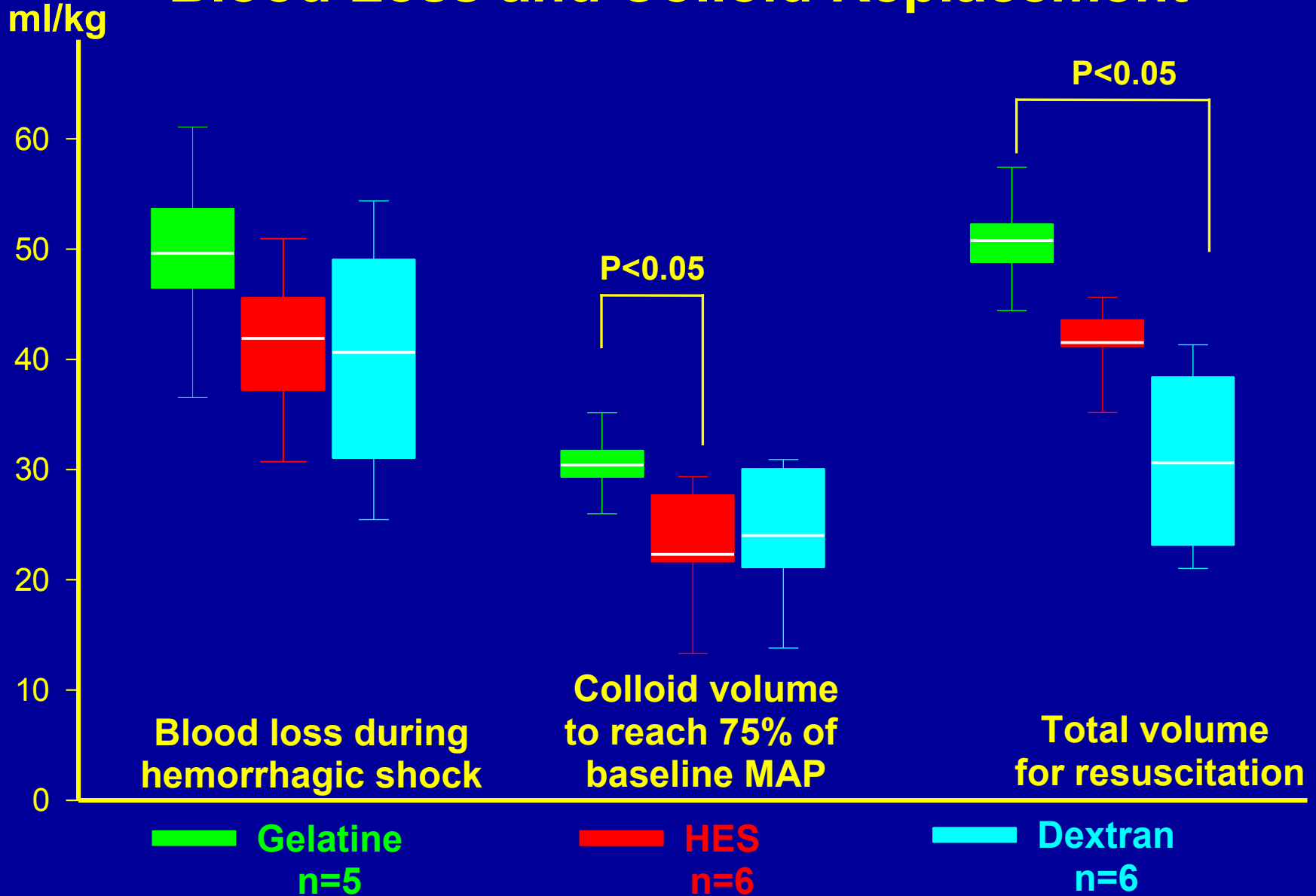
Artériás Középanyomás



* $P < 0.05$ vs kontroll érték (0 perc)

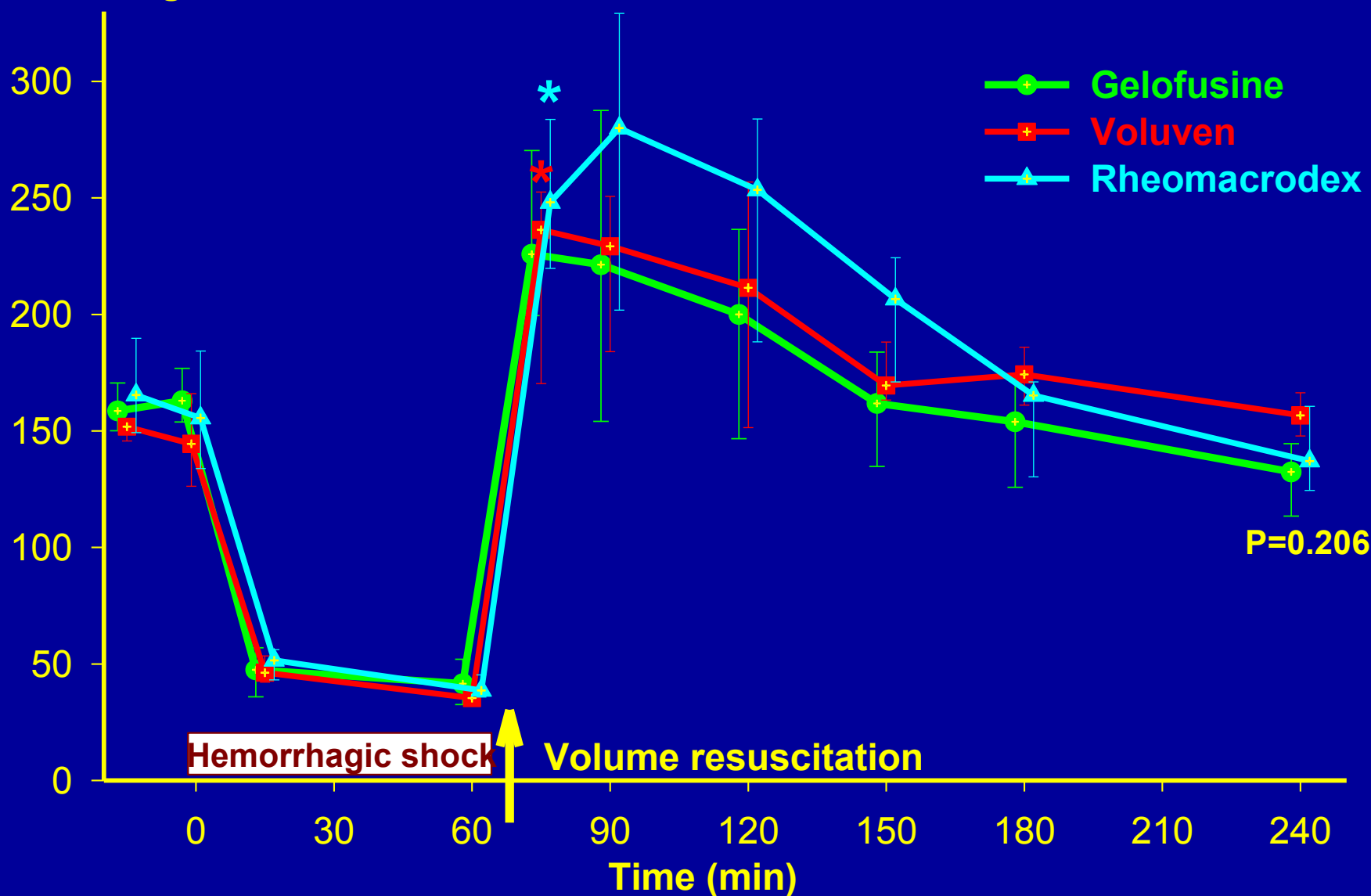
A volumen reszuszcitáció végpontja: a kontroll MAP 75%-ának elérése,
max. 50 ml/kg kolloid infúzió;

Blood Loss and Colloid Replacement



Cardiac Output

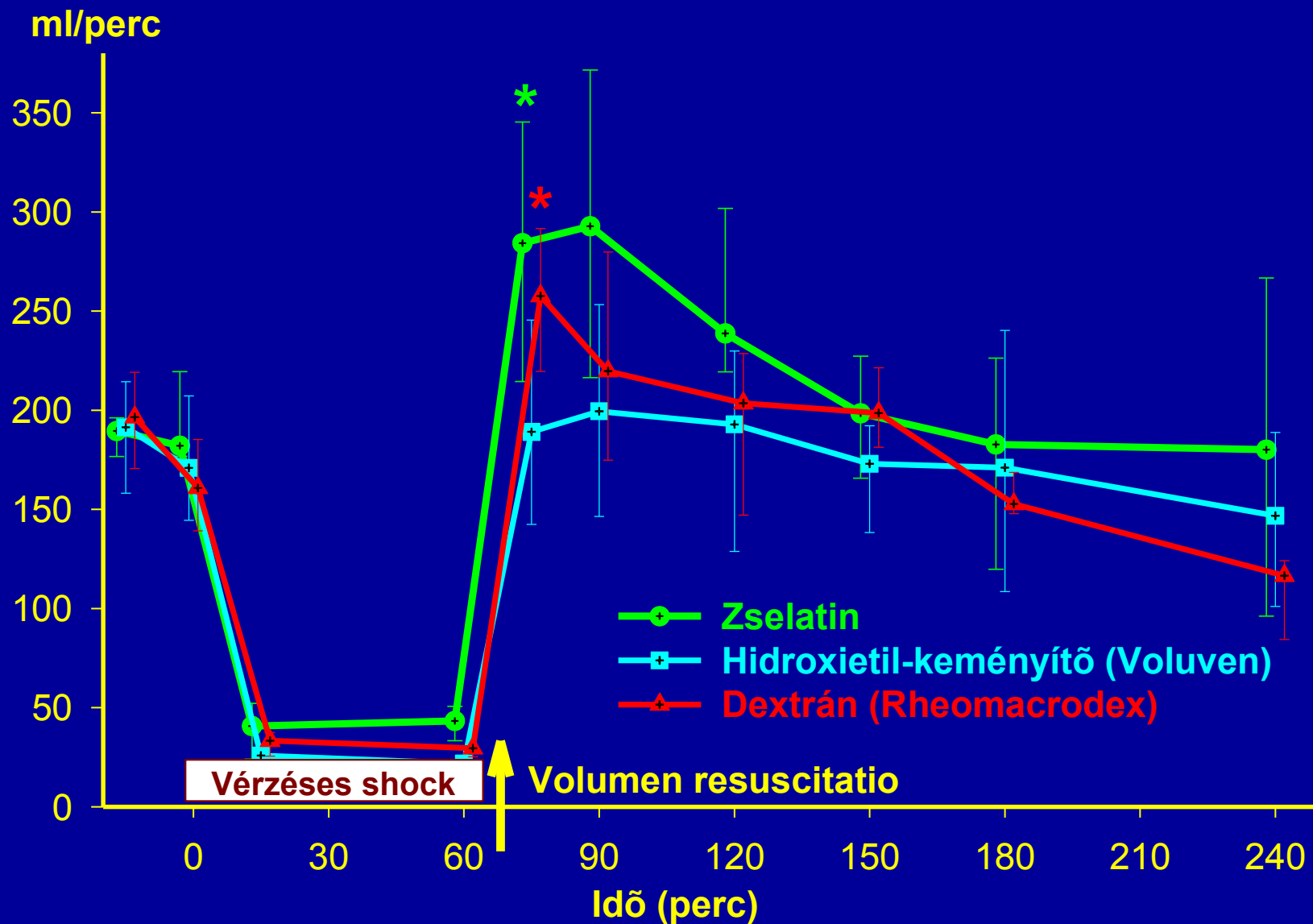
ml/min/kg



P=0.206

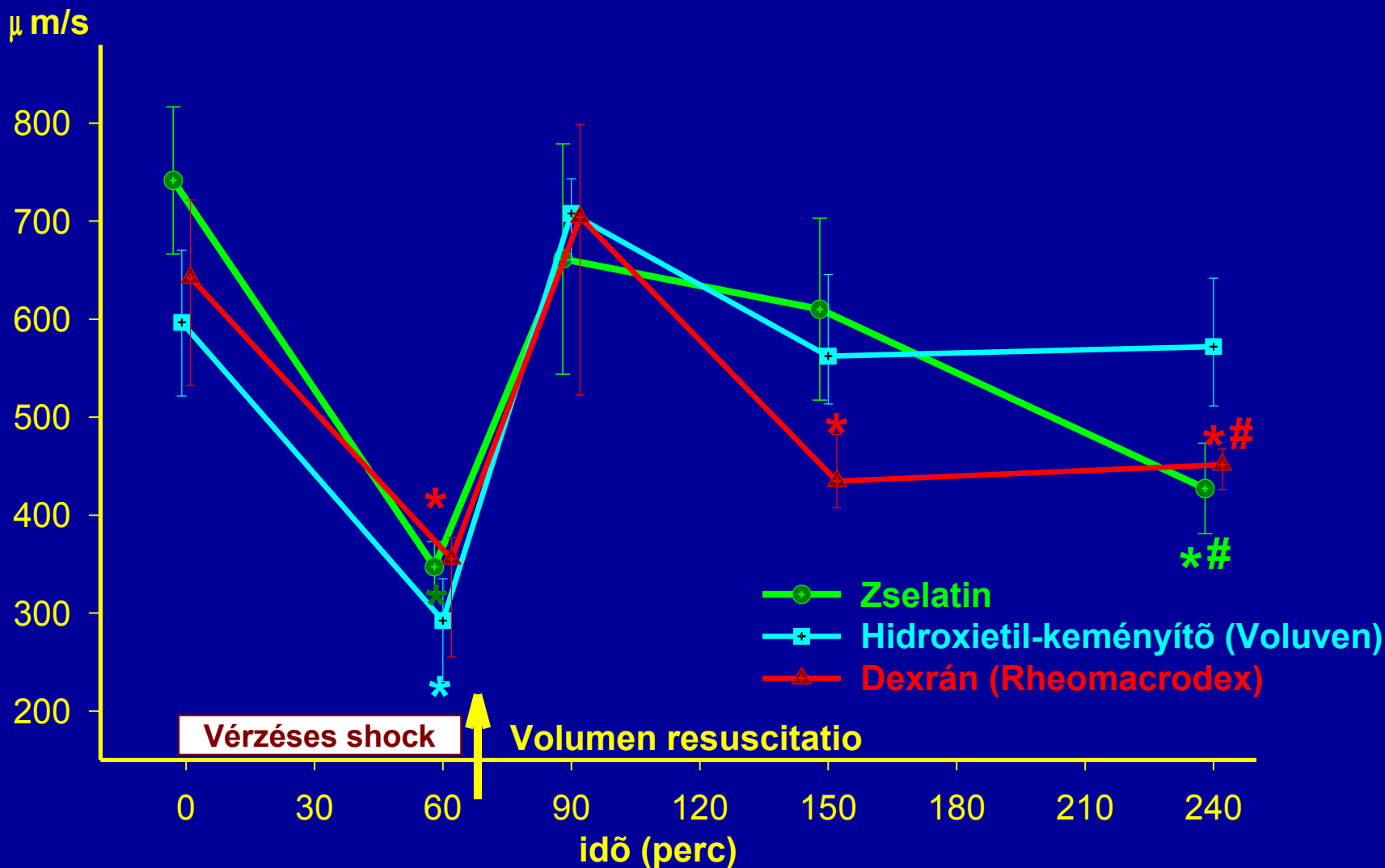
* P<0.05 vs baseline value (0 min)

Arteria Mesenterica Superior Véráramlás



* $P < 0.05$ vs kontroll érték (0 perc)

Vörösvértest Áramlási Sebesség a Villusokban



* P<0.05 vs konroll érték (0 perc) # P<0.05 vs Voluven csoport

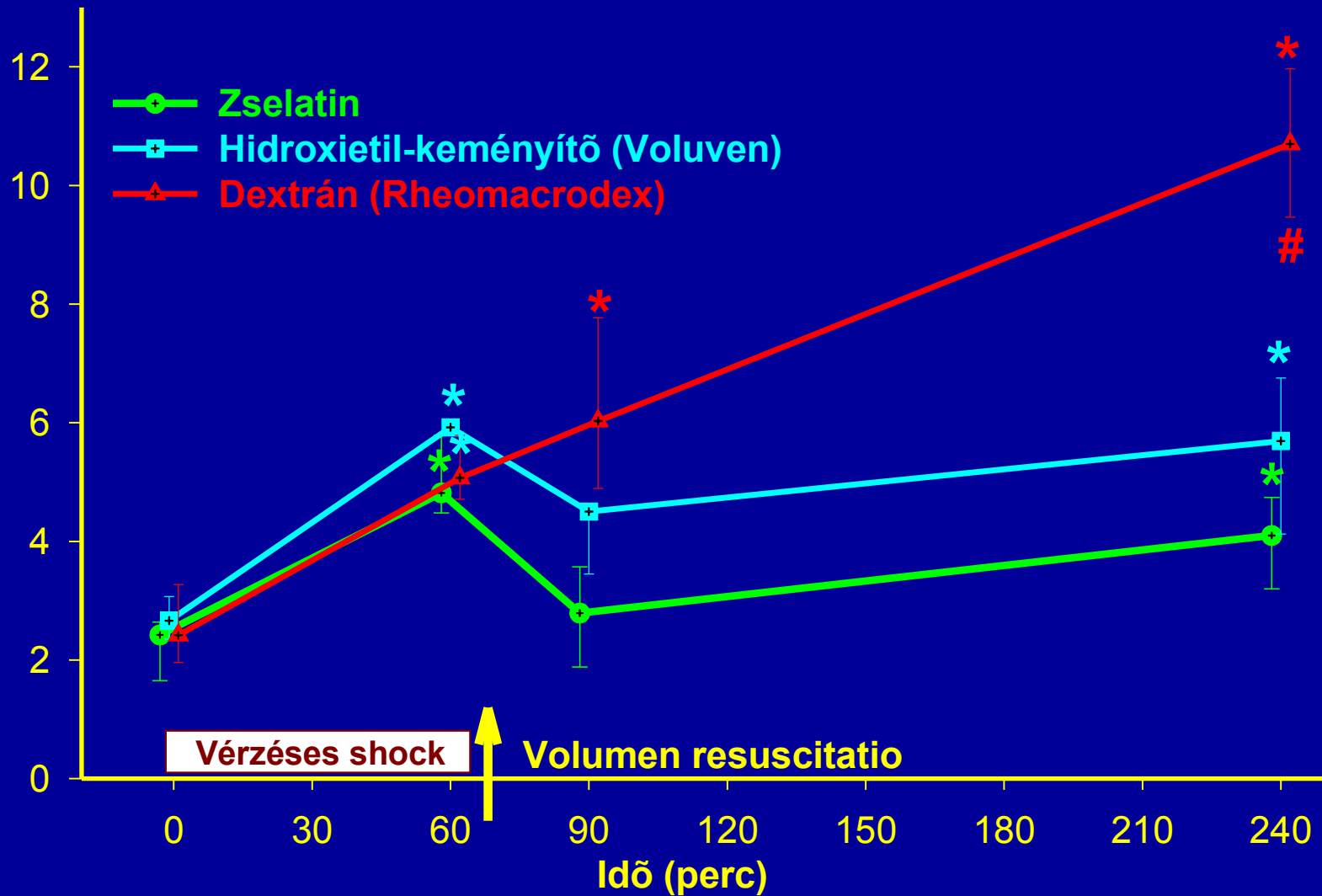
VAZOAKTIVITÁS

Vazokonstriktor és vazodilatátor
molekulák egyensúly zavara



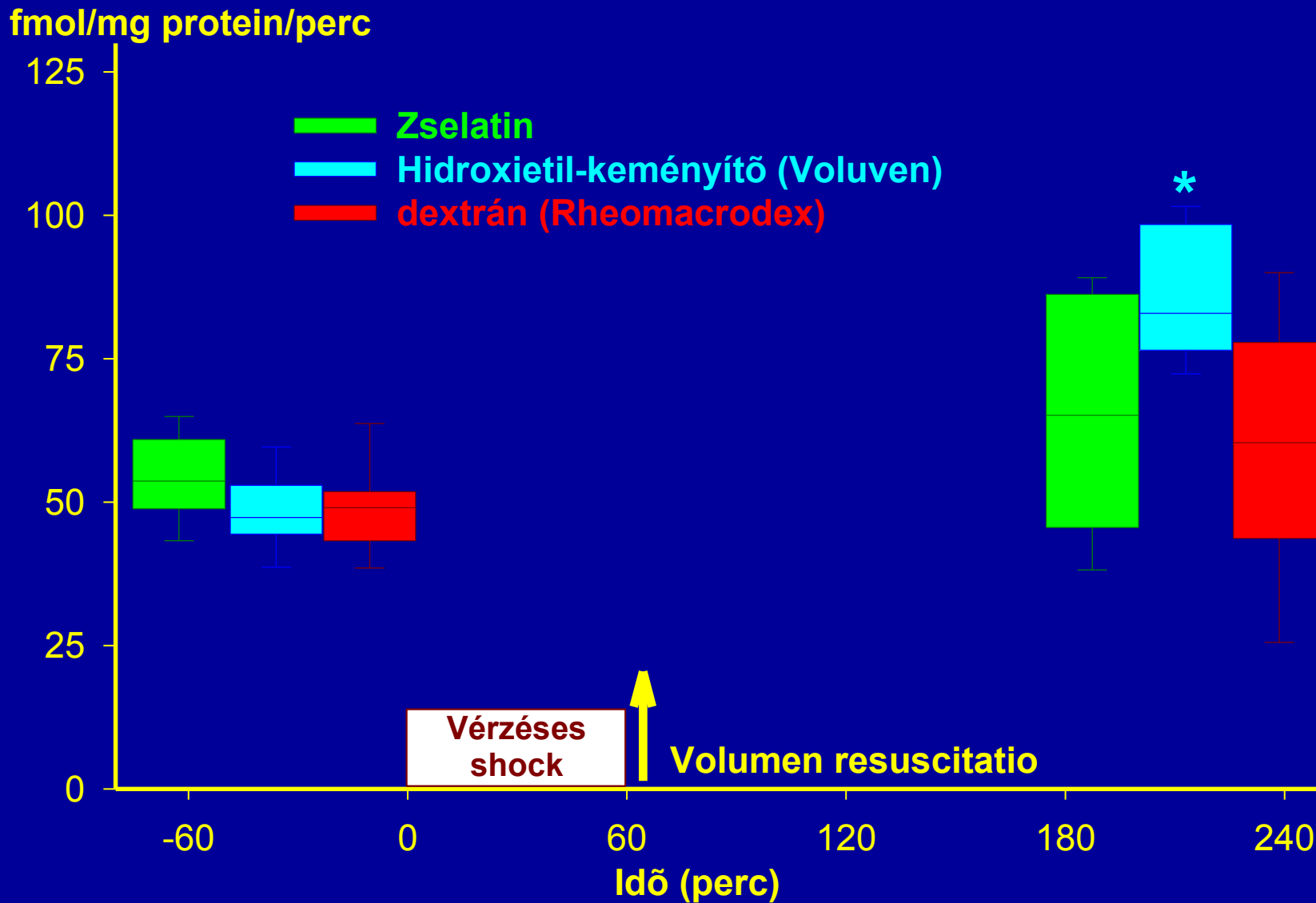
Plasma Endothelin

fmol/ml



* P<0.05 vs kontroll érték (0 perc) # P<0.05 vs Voluven csoport

Vékonybél Konstitutív NOS Aktivitása



Volumen resuscitáció vérzéses shockban II:

5 %-os albumin (69 kDa)

6%-os hidroxietil-keményítő (HEK; 130 kDa/0.4;
Voluven)

6%-os dextrans (60 kDa; Macrodex)

makrokeringés és mikrokeringés
változása;
vazoaktív hatások

Kísérleti protokoll

1. Álműtött (n=7)



2. Vérzéses shock + albumin (max. 25 ml/kg) (n=7)



3. Vérzéses shock + hidroxietil-keményítő (max. 25 ml/kg) (n=7)

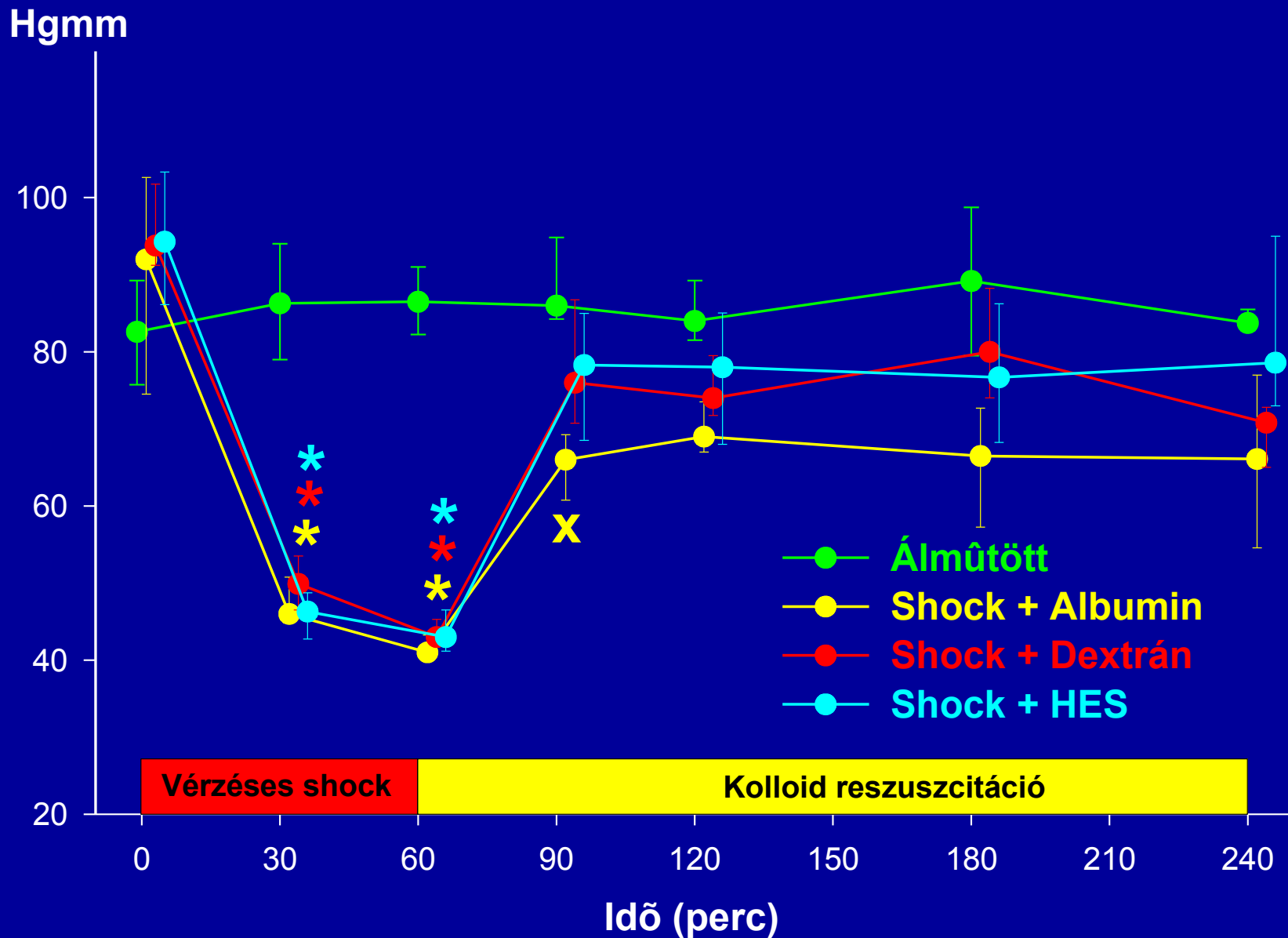


4. Vérzéses shock + dextrans (max. 25 ml/kg) (n=7)



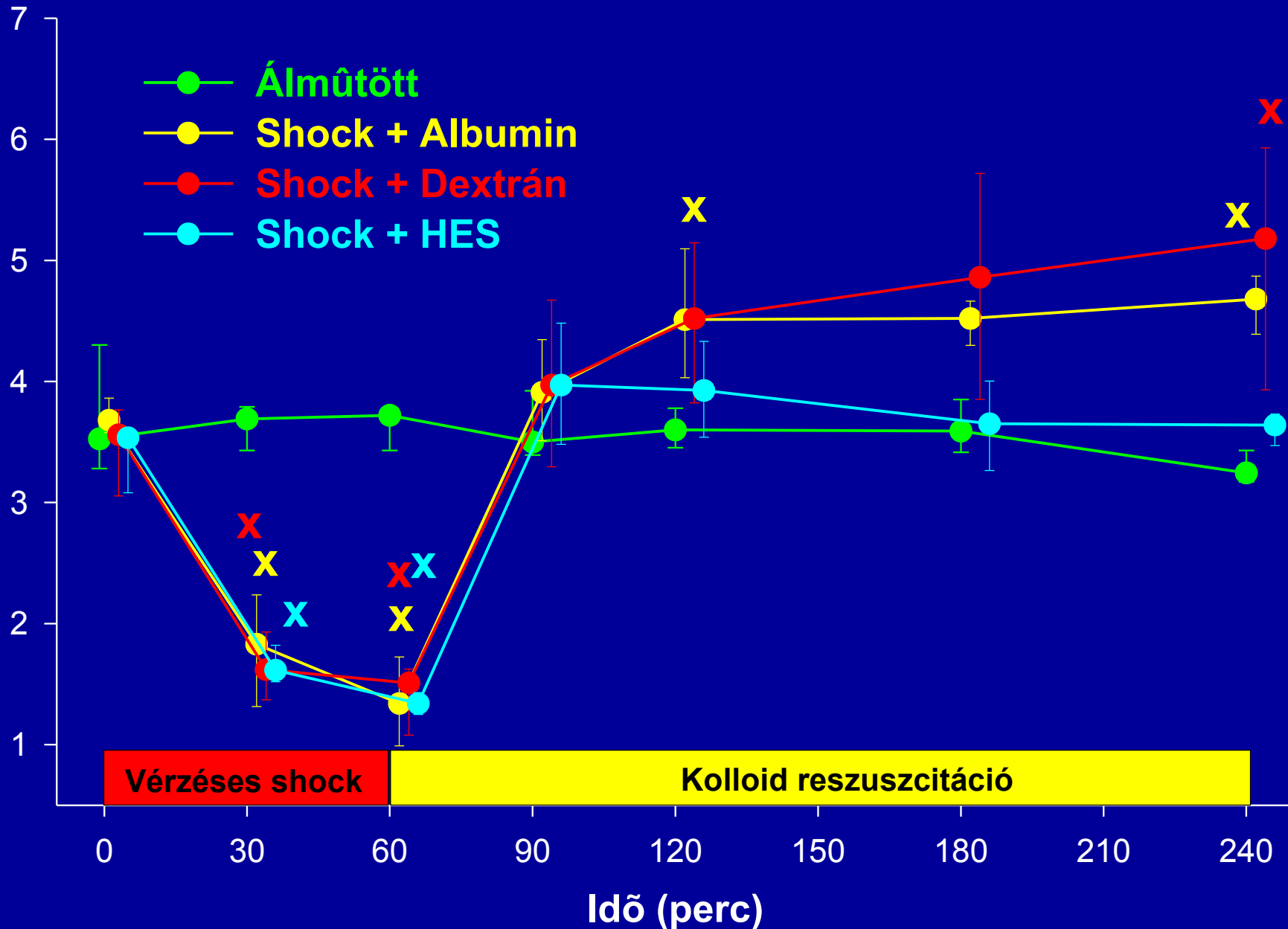
A volumen reszuszcitáció végpontja: a kontroll MAP 75%-ának elérése

Az artériás középnyomás változása

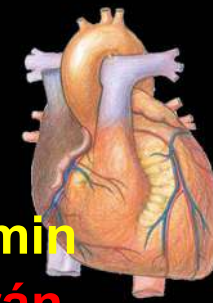


A szívindex változása

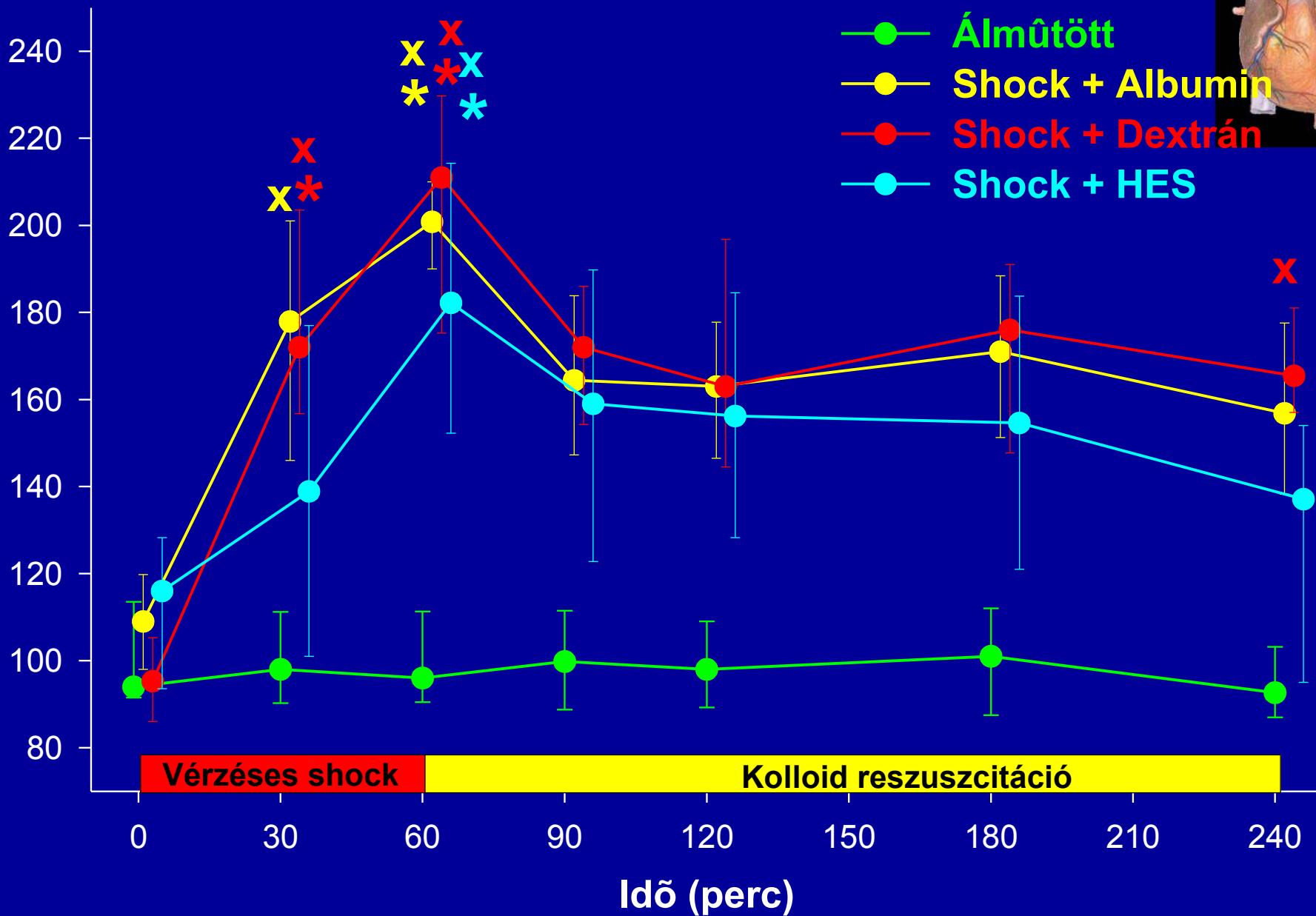
l/perc/m²



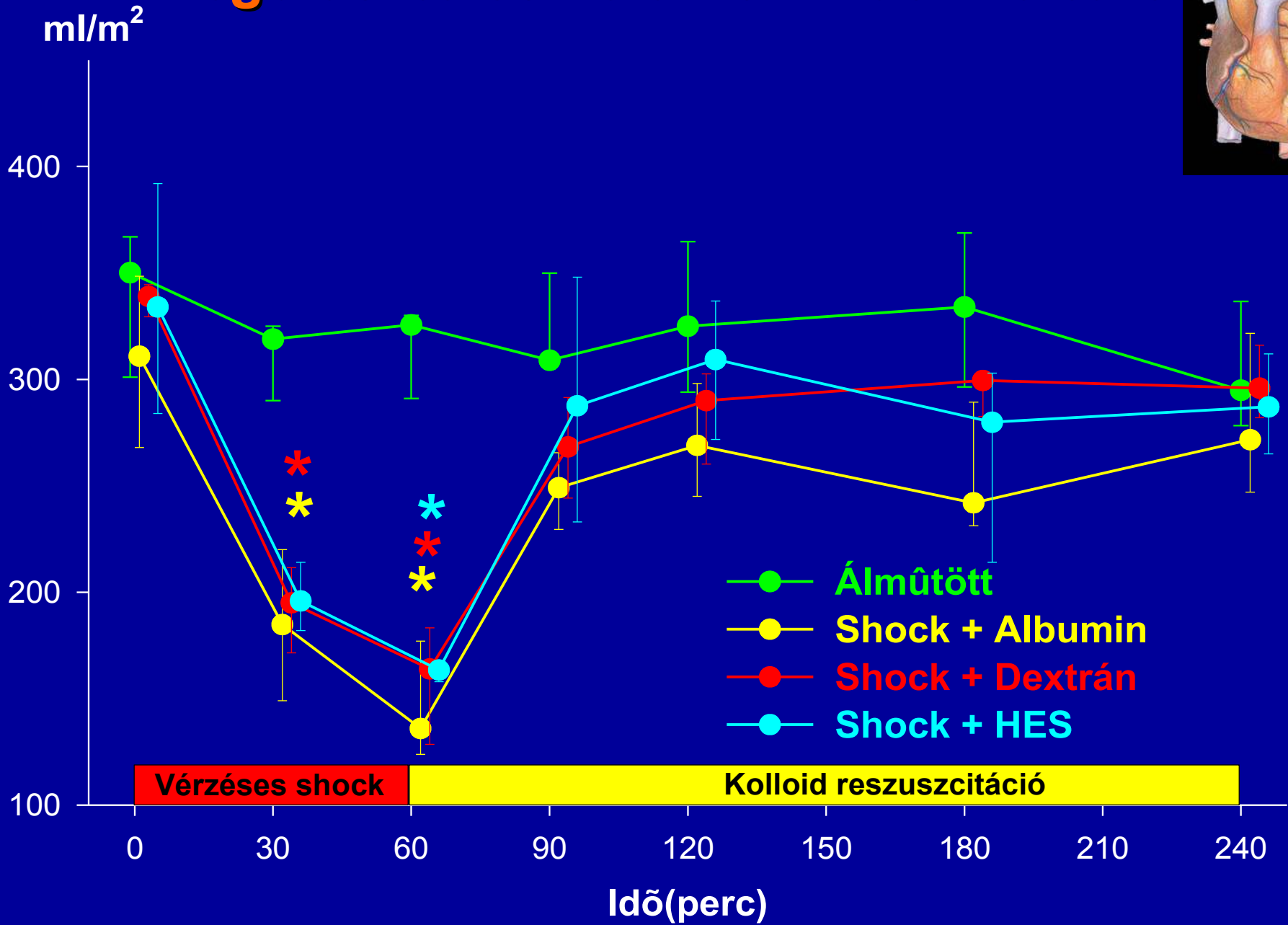
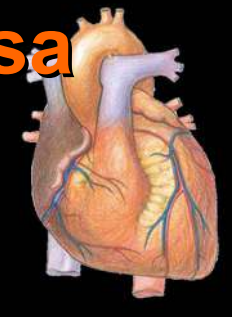
A szívfrekvencia változása



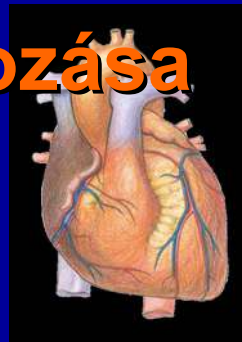
1/perc



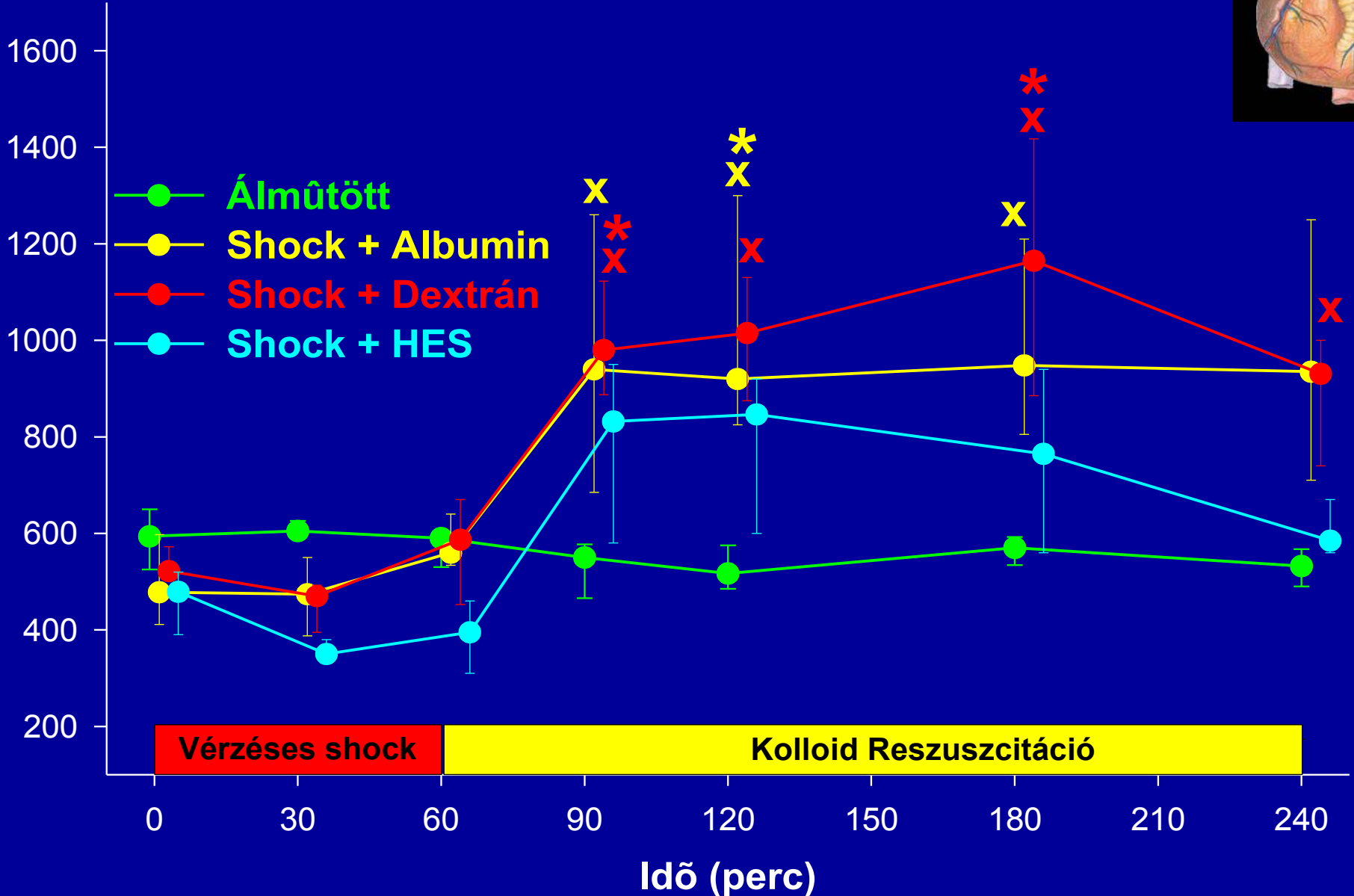
A végdiasztolés volumen index változása



A bal kamra kontraktilitási indexének változása



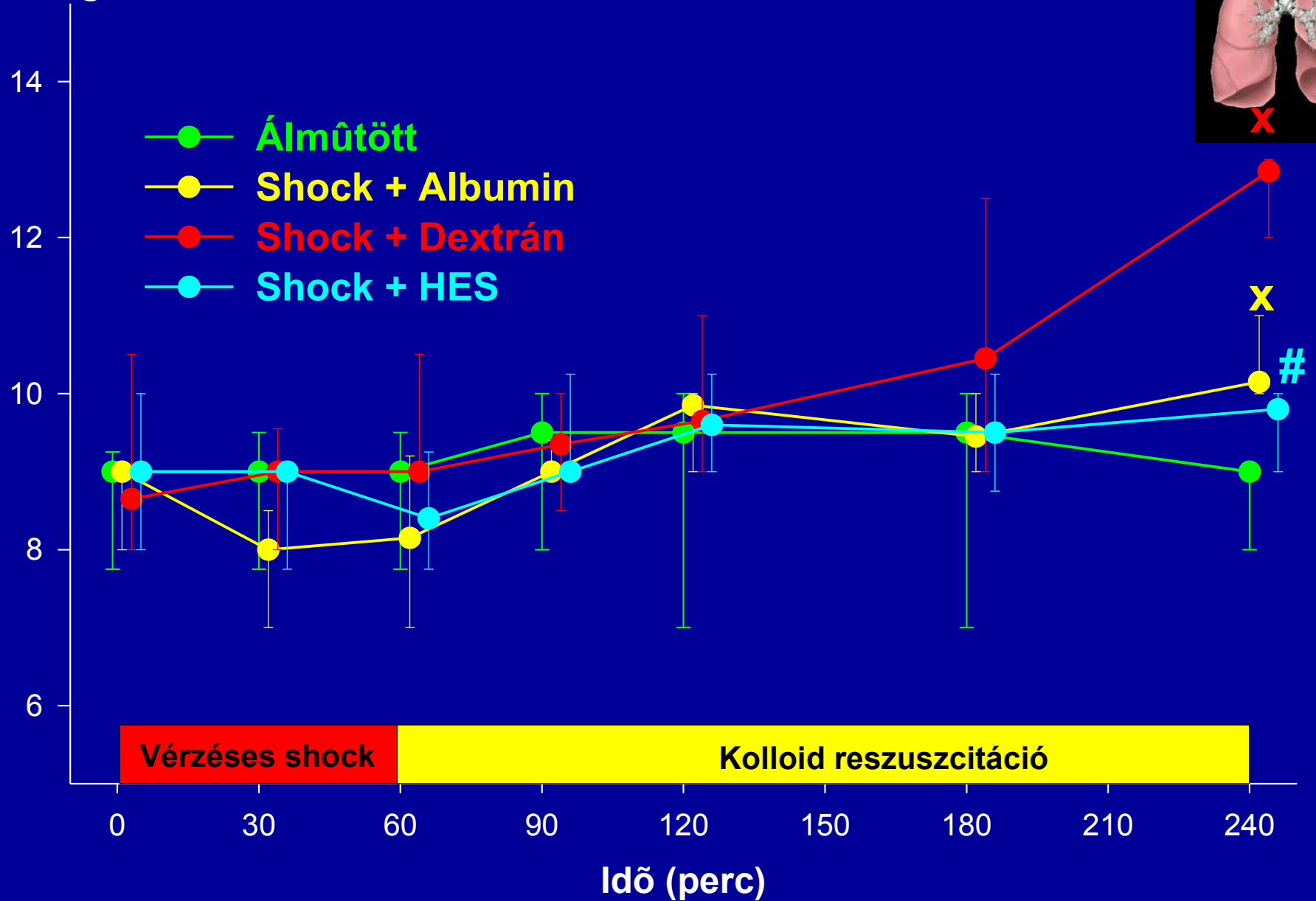
Hgmm/s



Az extravaszkuláris tüdővíz index változása



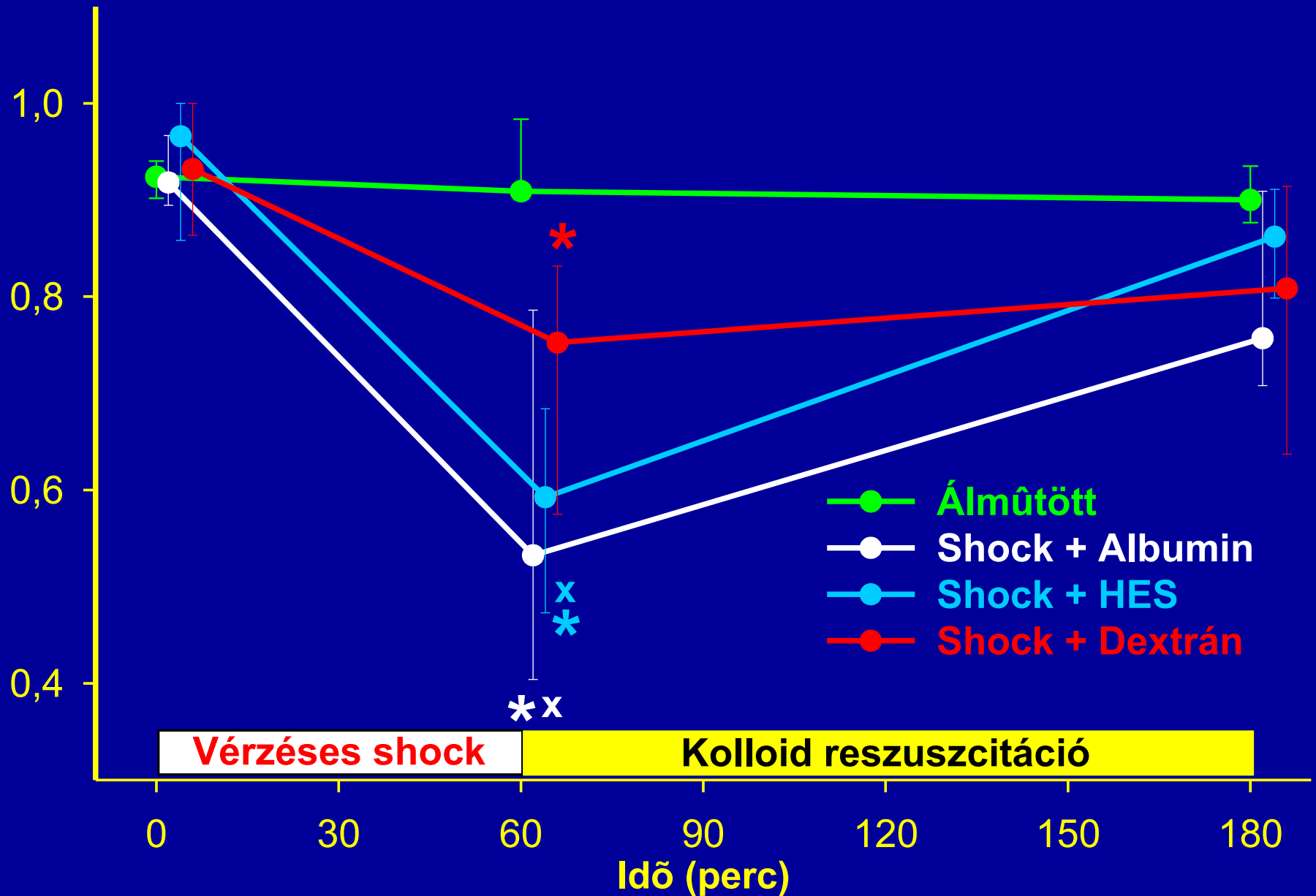
ml/kg



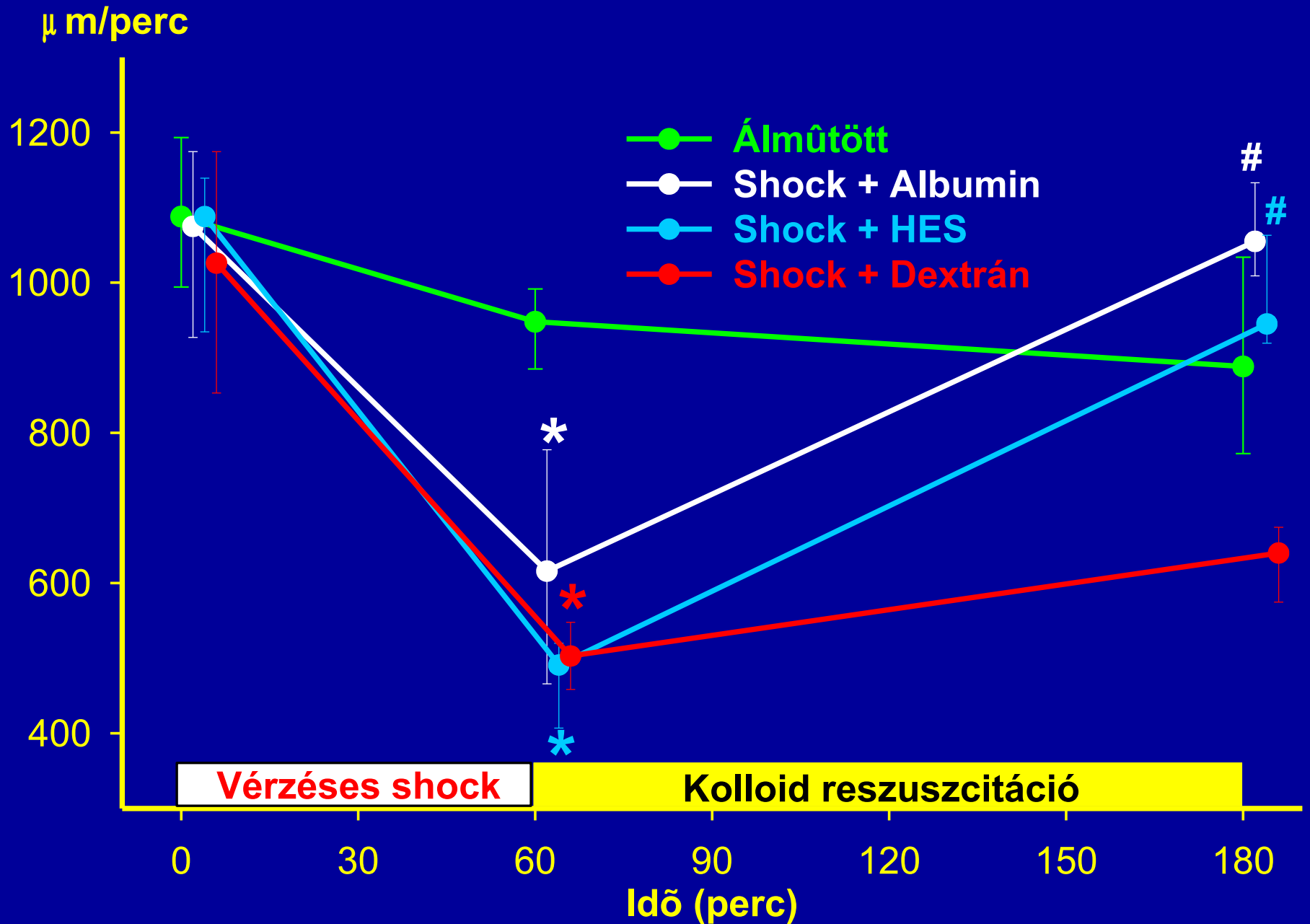
A nyelv alatti mucosa mikrokeringése Kontroll és shockos állapotban



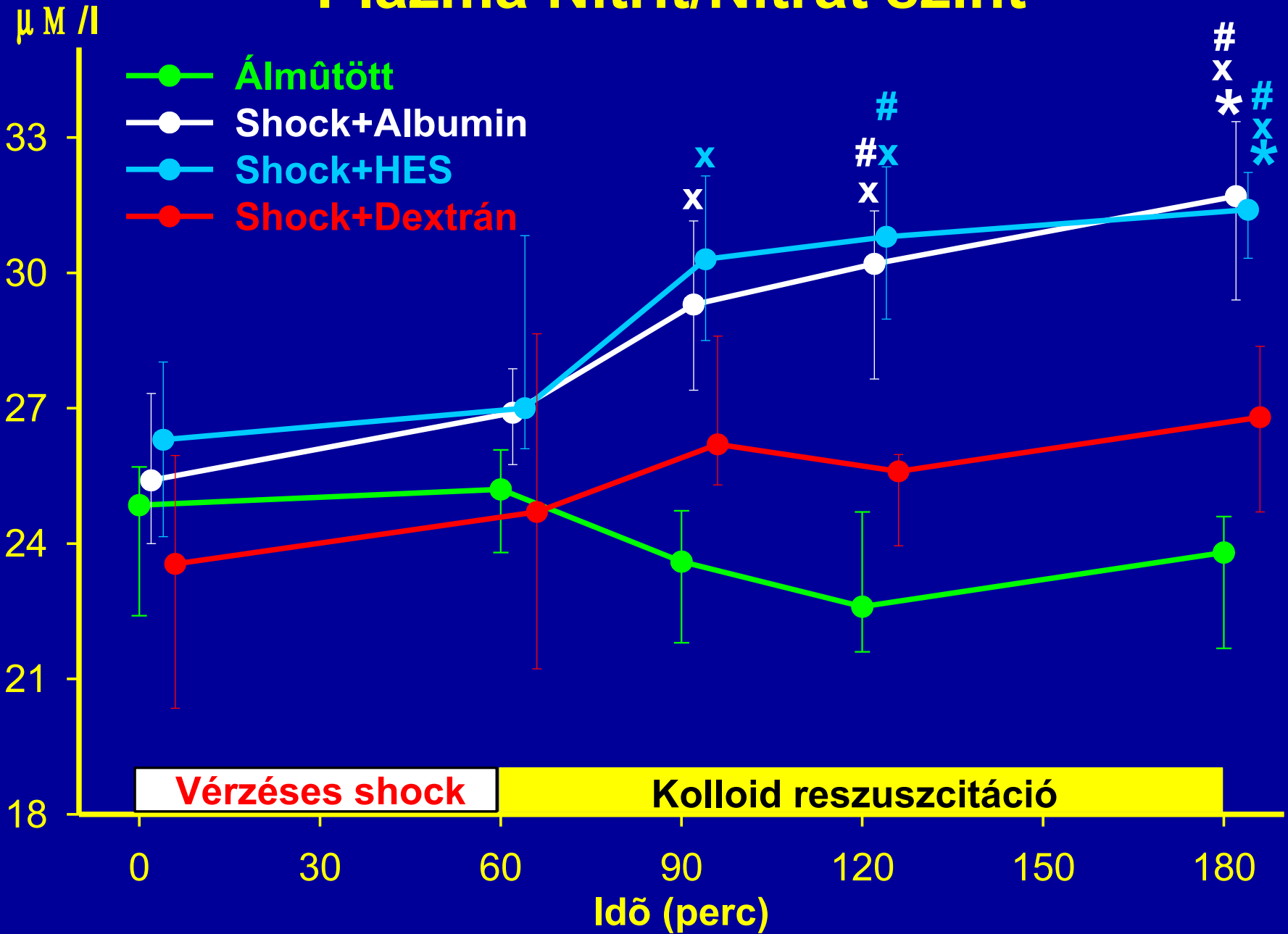
A kapilláris perfúziós ráta változása



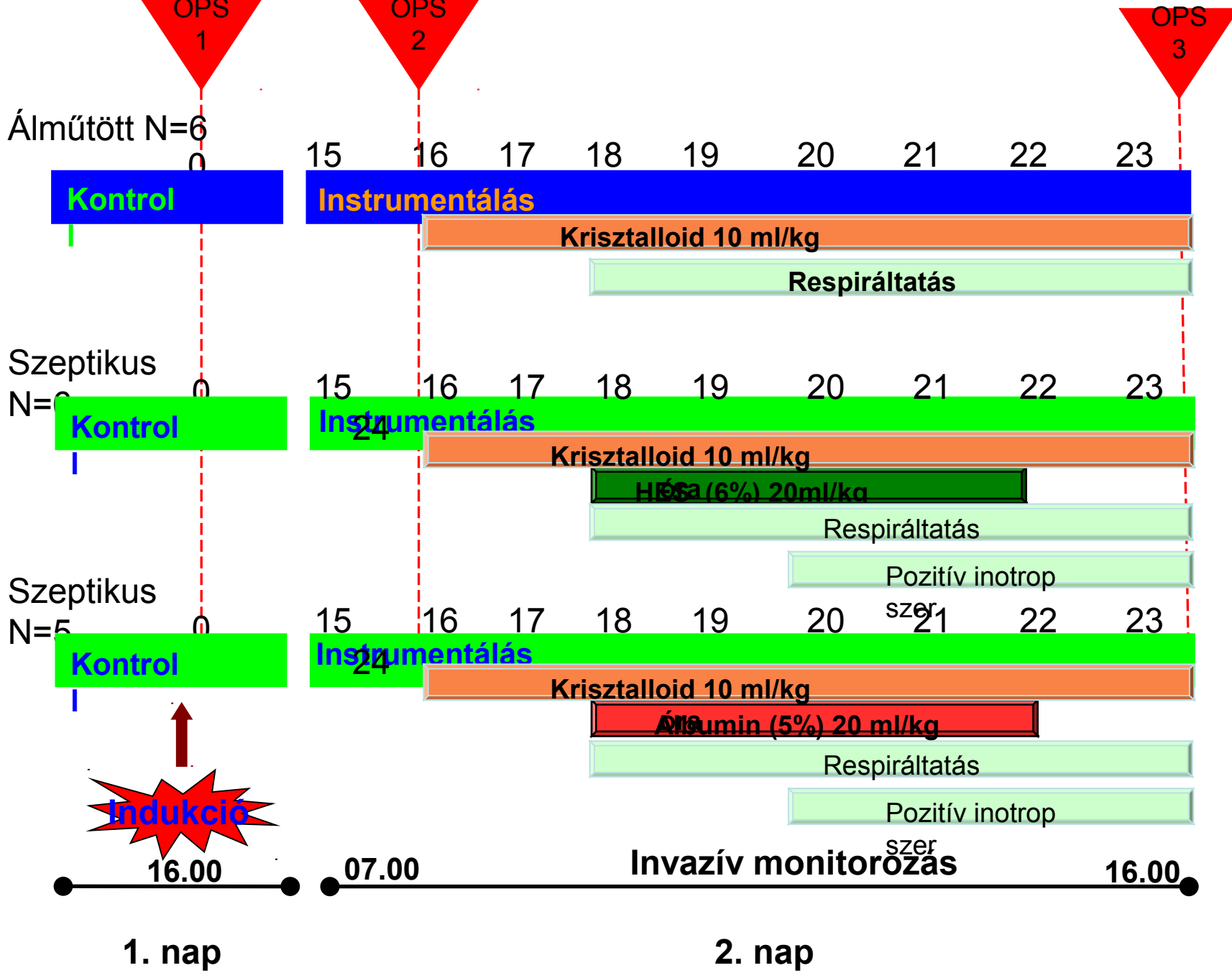
A vvt áramlási sebesség változása

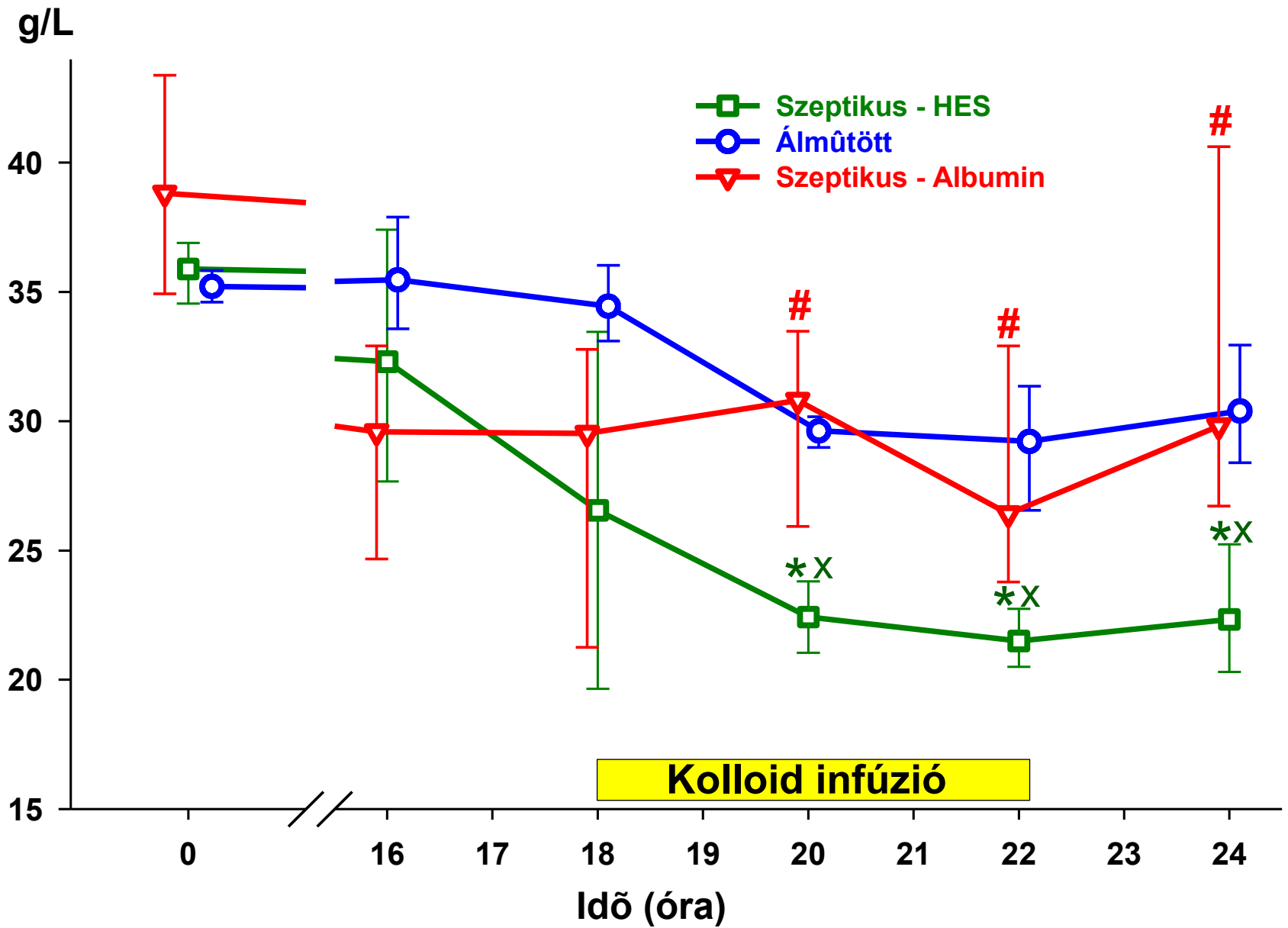


Plazma Nitrit/Nitrát szint

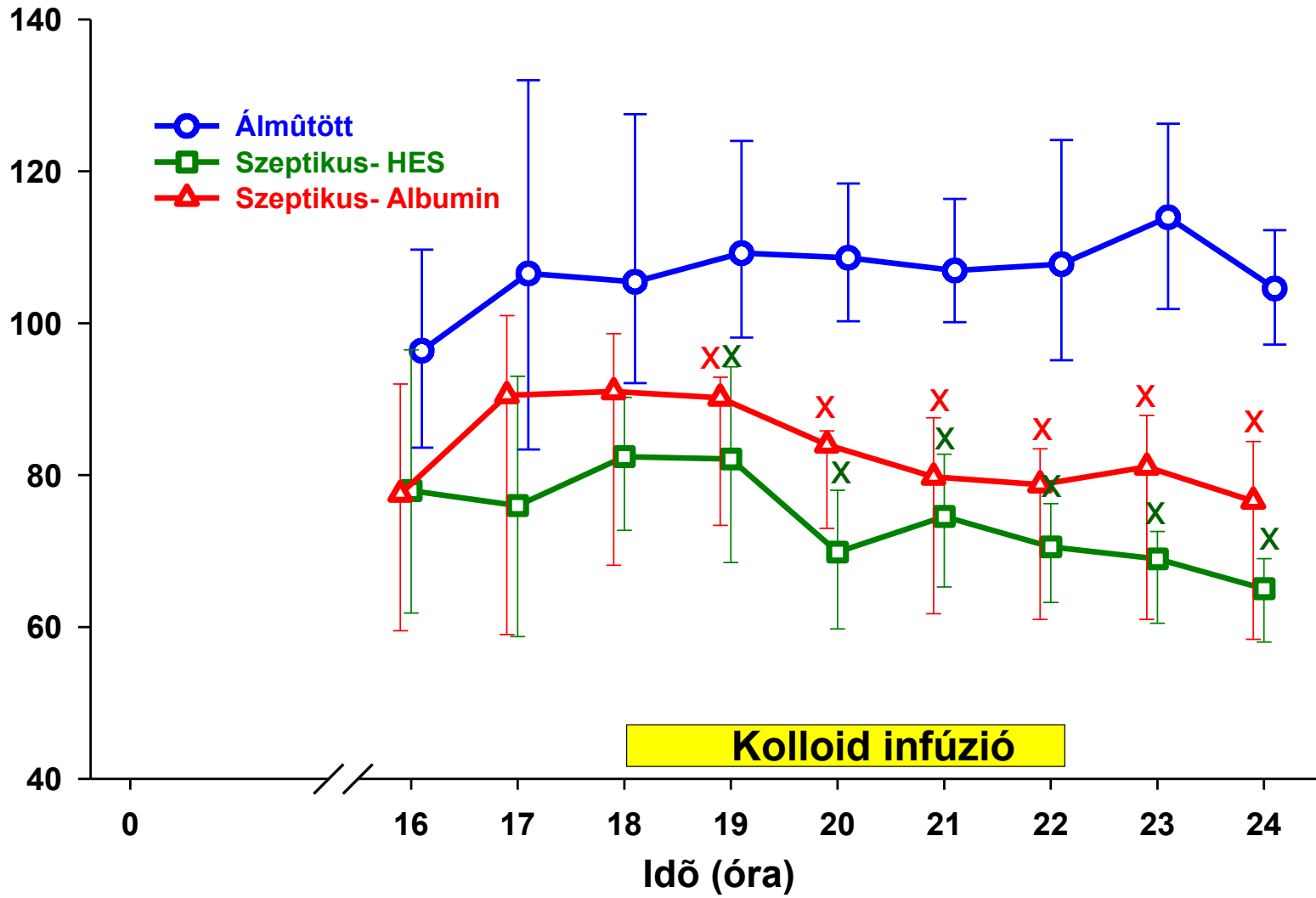


**Albumin vs HES szépszsisben
???**

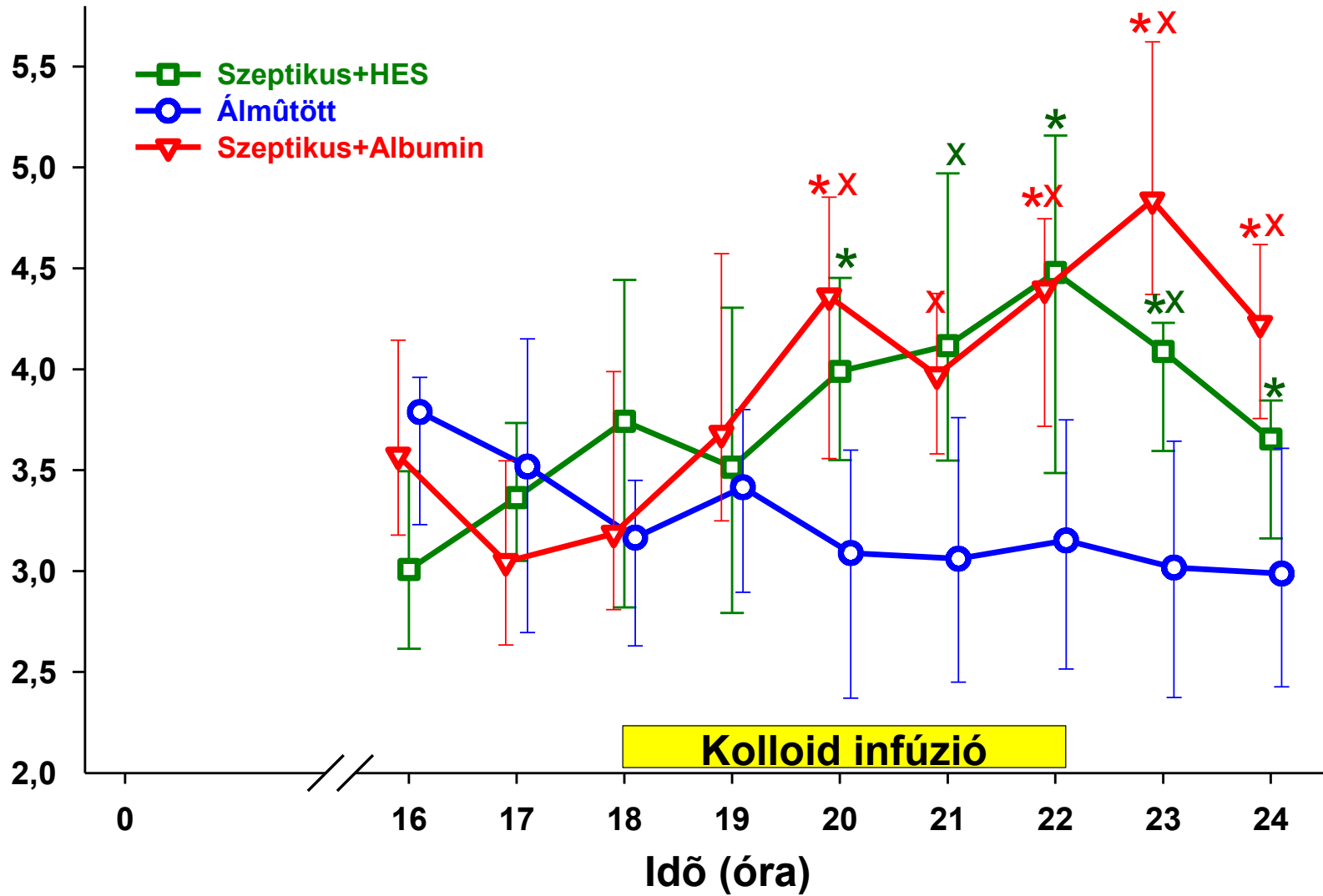




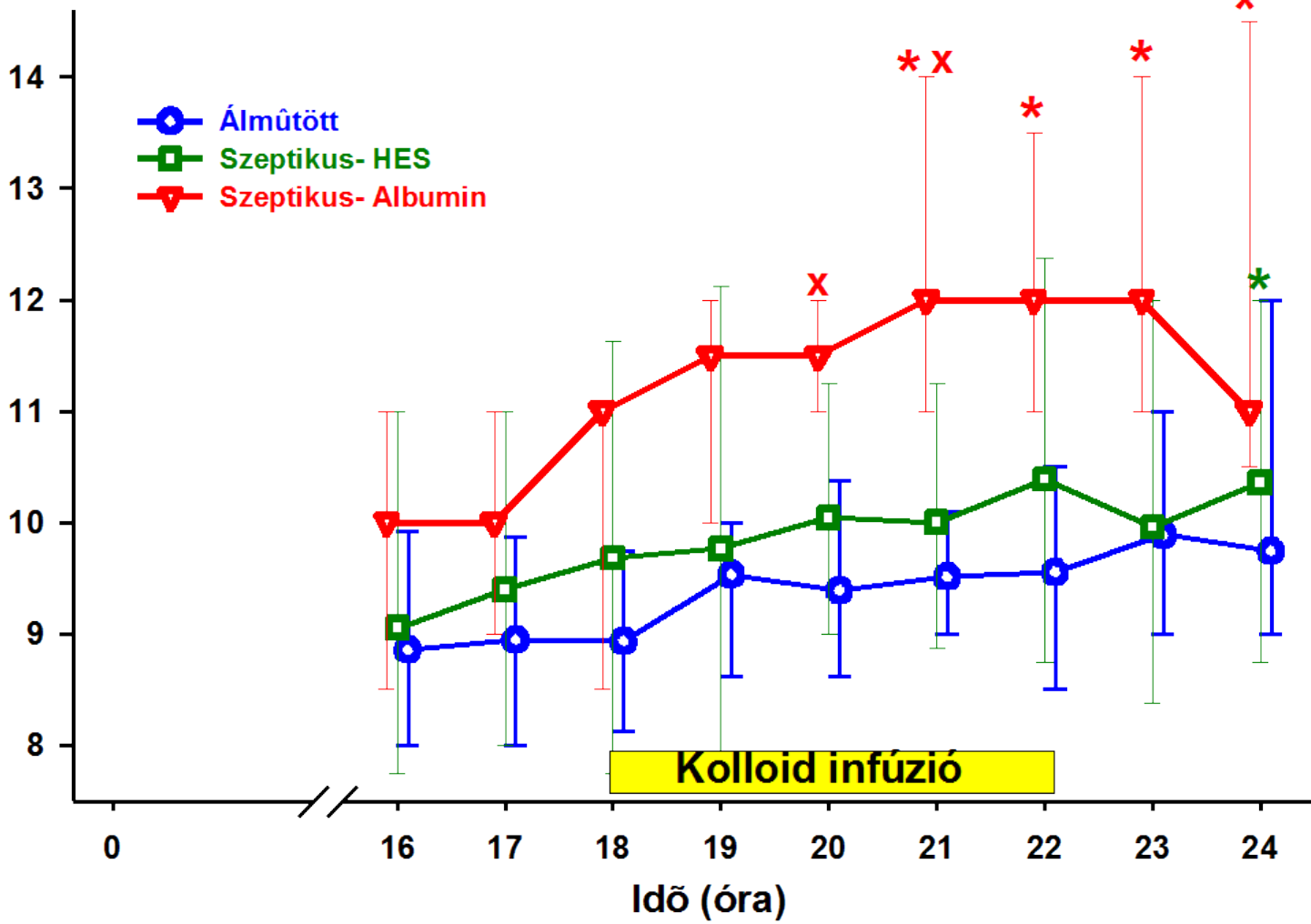
Hgmm

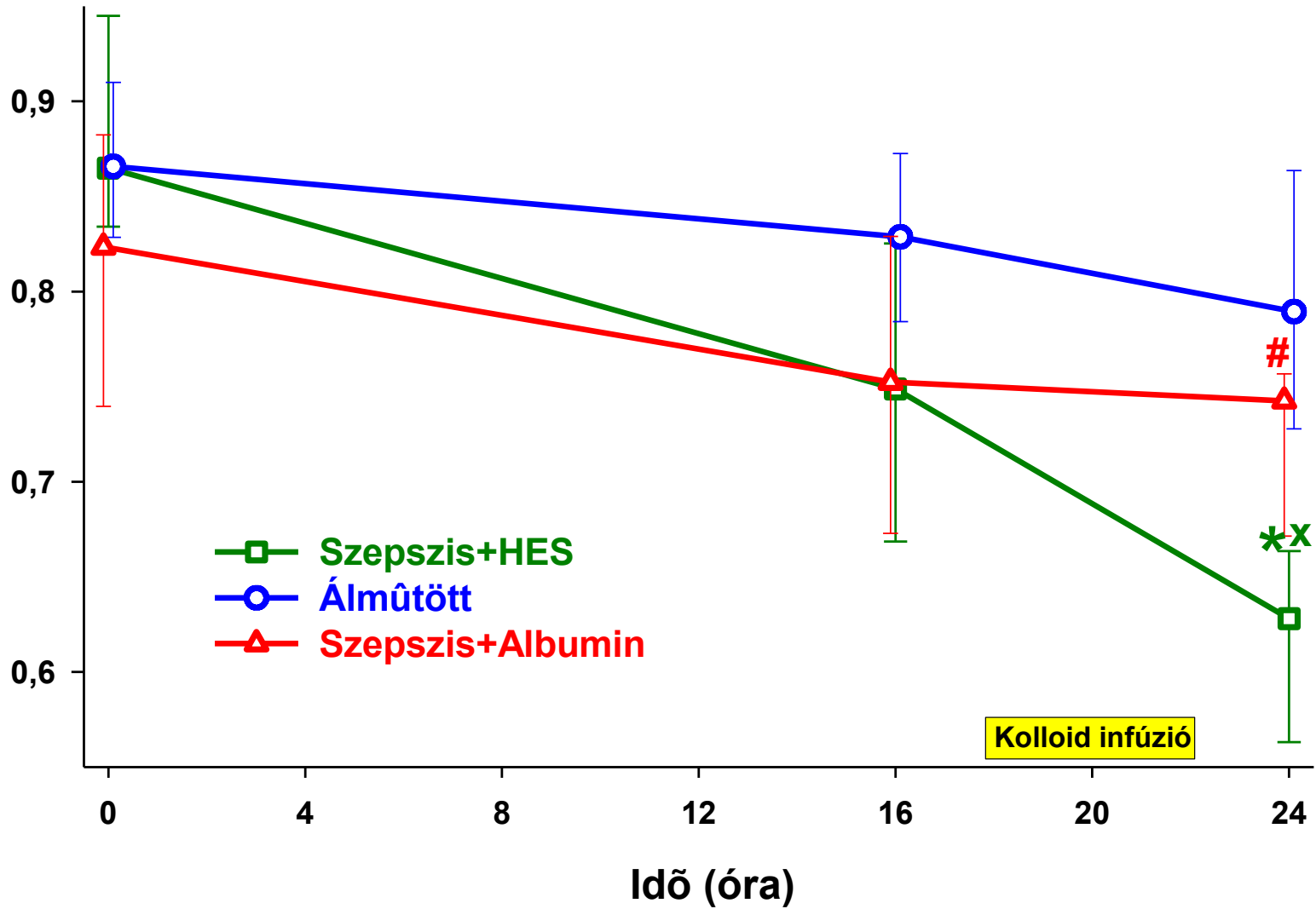


L/perc/m²

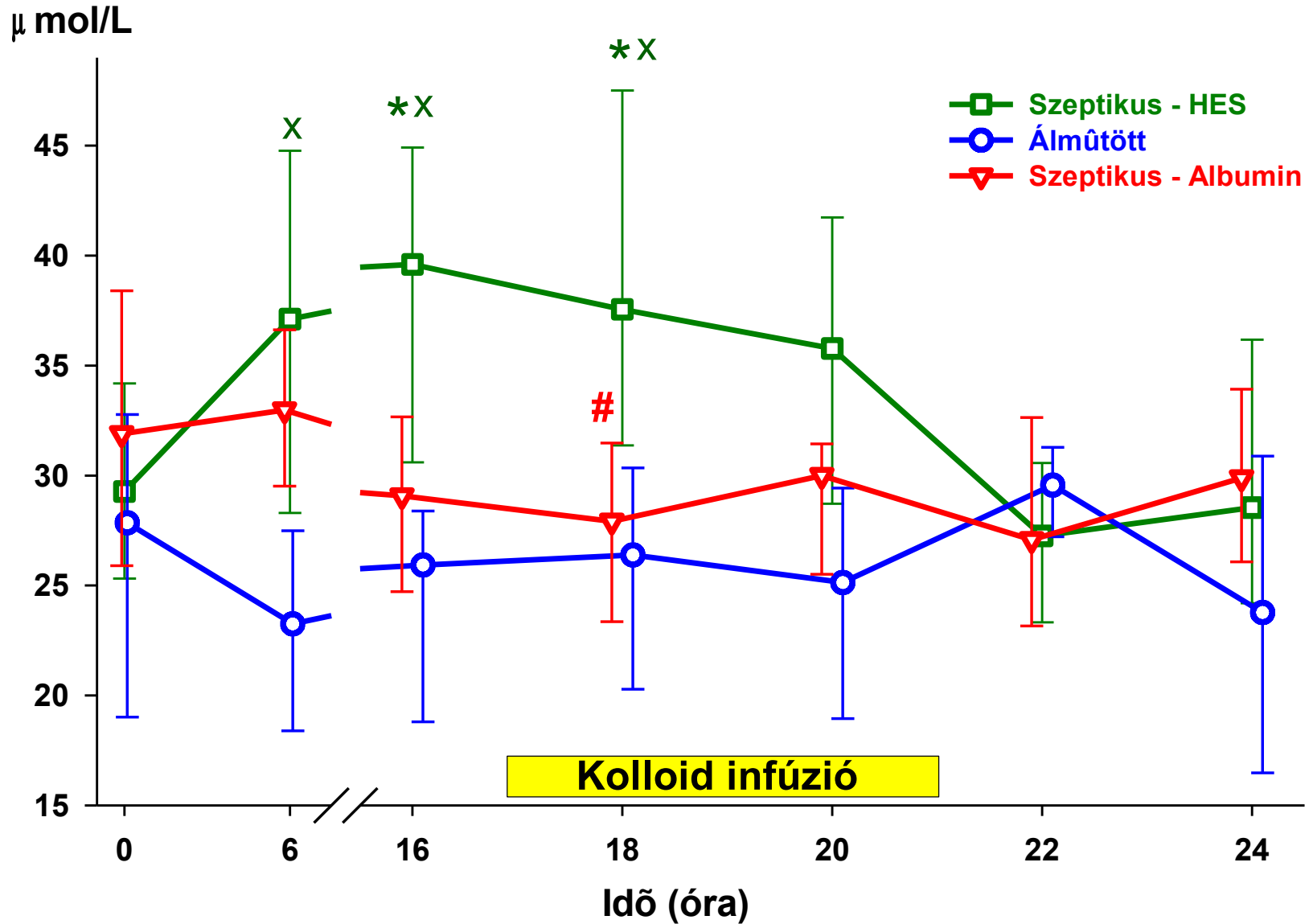


ml/kg





Plazma nitrit/nitrát szint

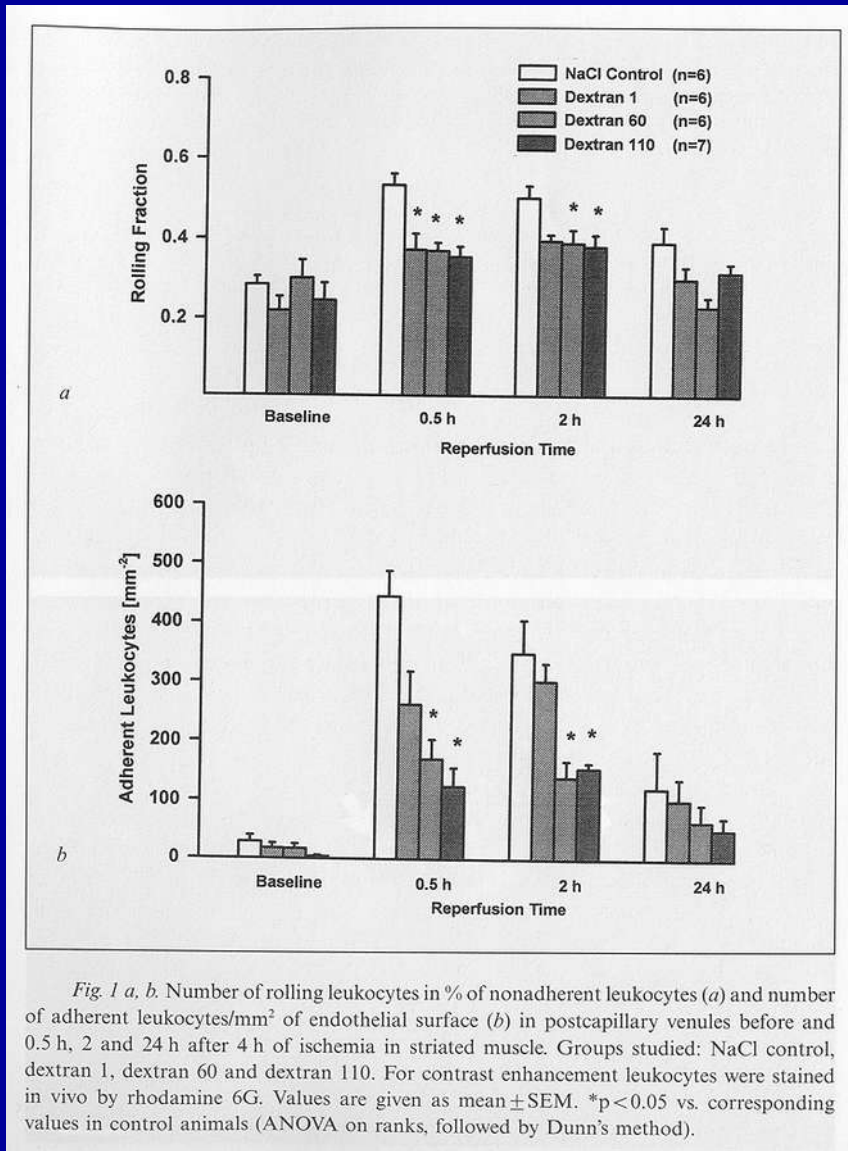


Végtag ischaemia és reperfúzió:

**Gyulladásos következmények
befolyásolása**

**Leukocyta-endothel sejt interakció
gátlása**

Dextrán és a leukocytá-endothel sejt interakció



Steinbauer M et. al., Prog. Appl. Microcirc. Compromised Perfusion (ed: Messmer K), 1996, vol 22, pp 114-125.

Kísérleti protokoll

▼ = IVM

Idő: 0.perc 60.perc 90.perc 120.perc 180.perc 240.perc

1. Álműtött + fiz.
só

(25 ml/kg; n=5)



2. I/R + fiz. só

(25 ml/kg; n=5)



I/R + HES

(25 ml/kg; n=5)



4. I/R + GEL

(25 ml/kg; n=5)



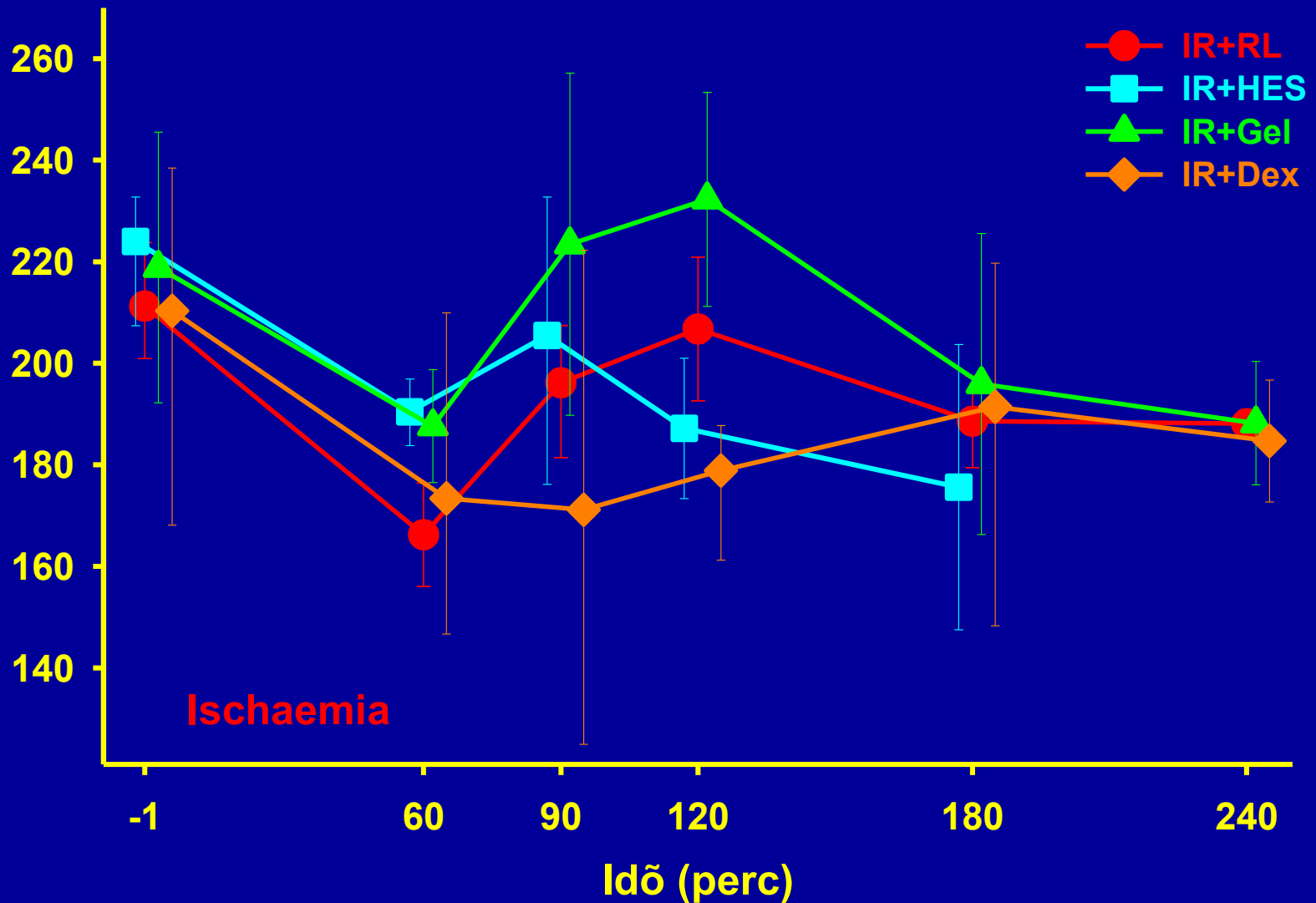
5. I/R + DX60

(25 ml/kg DX60; n=5)



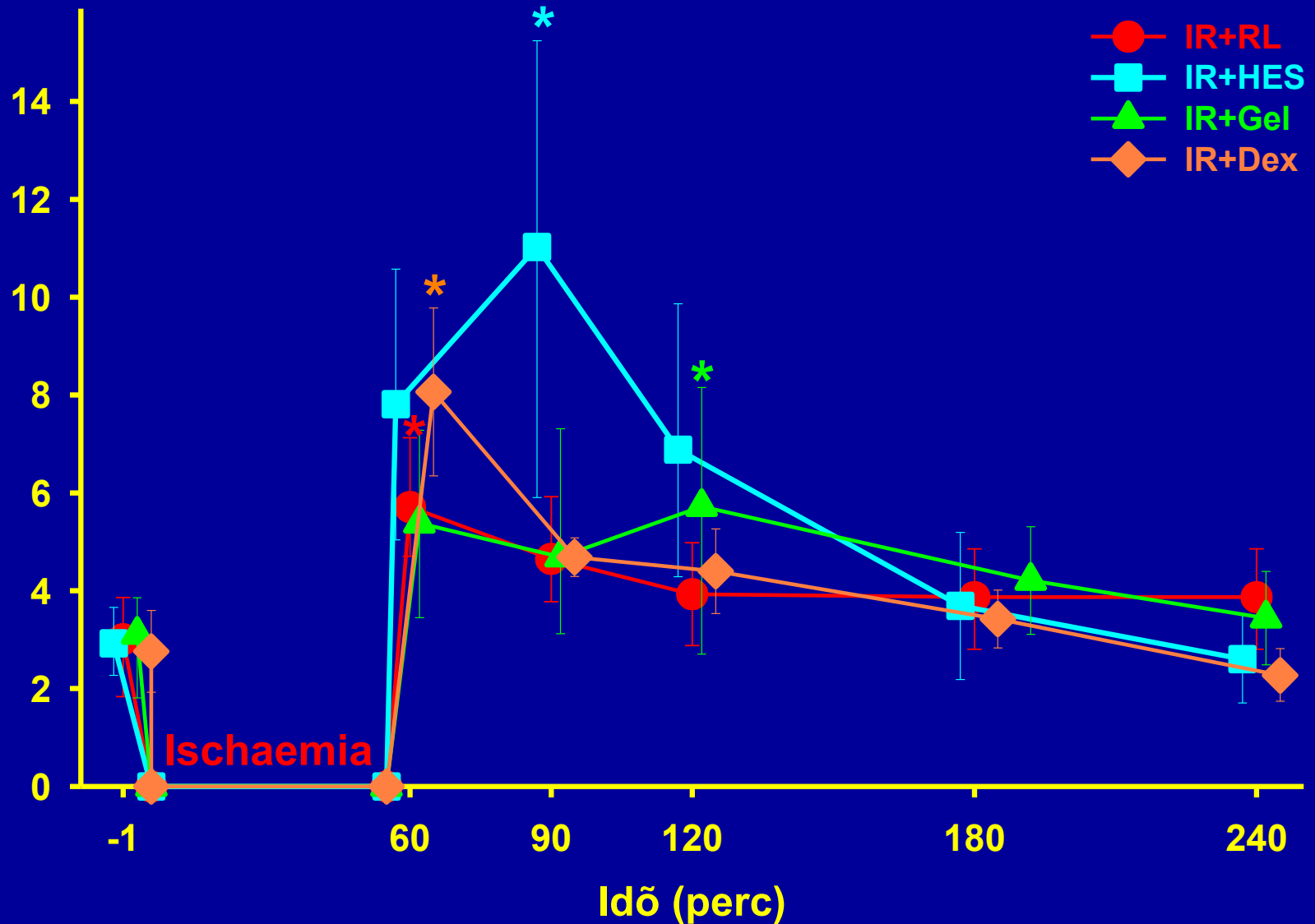
Perctérfogat

ml/perc/kg

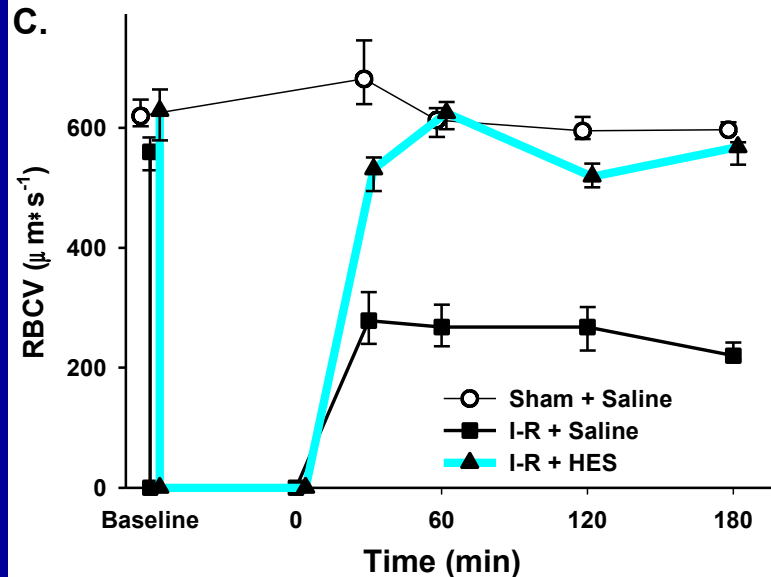
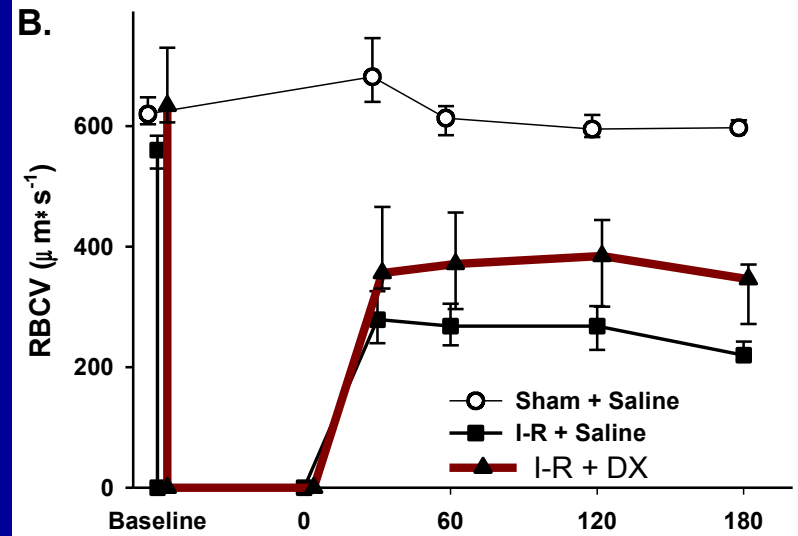
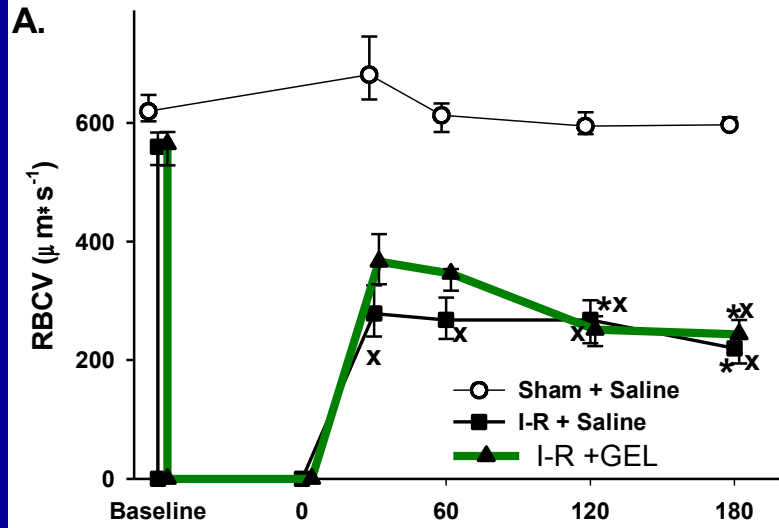


Artéria femorális véráramlás

ml/perc

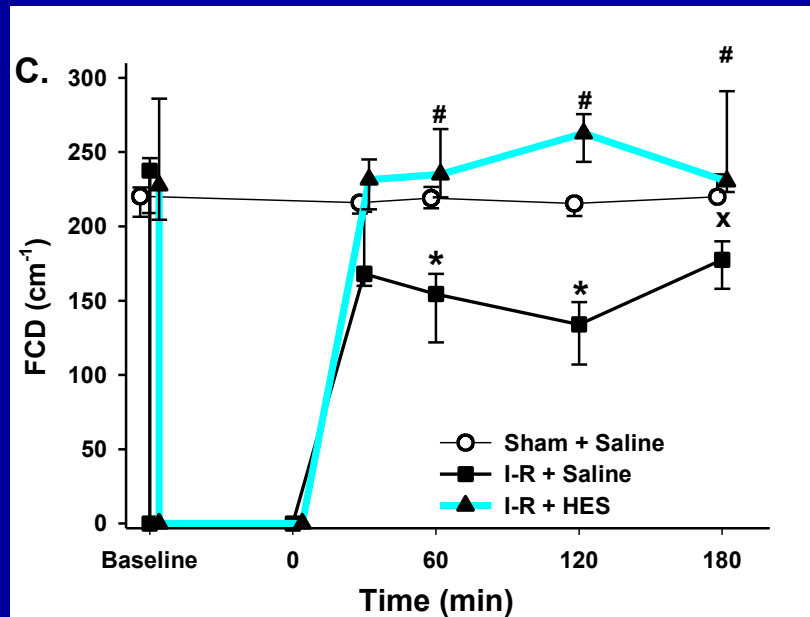
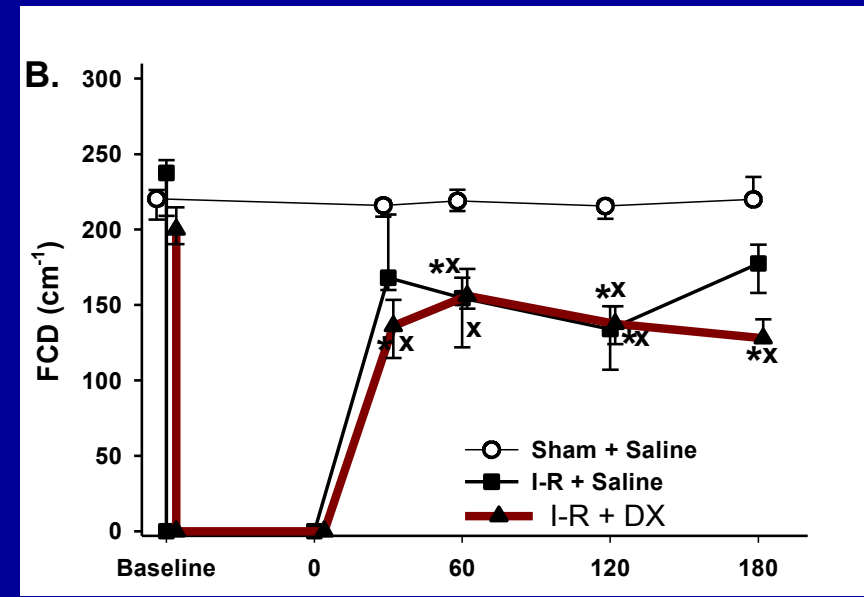
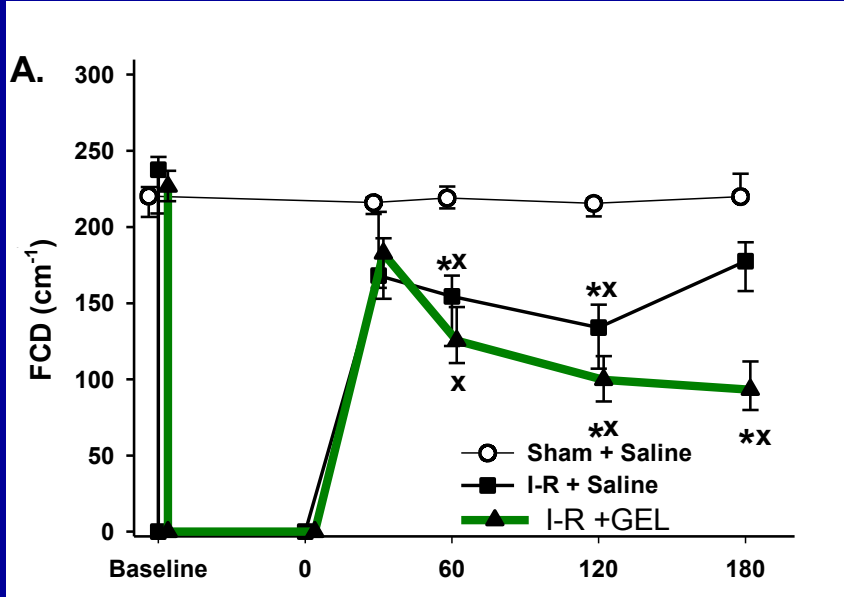


Vörösvértest áramlási sebesség



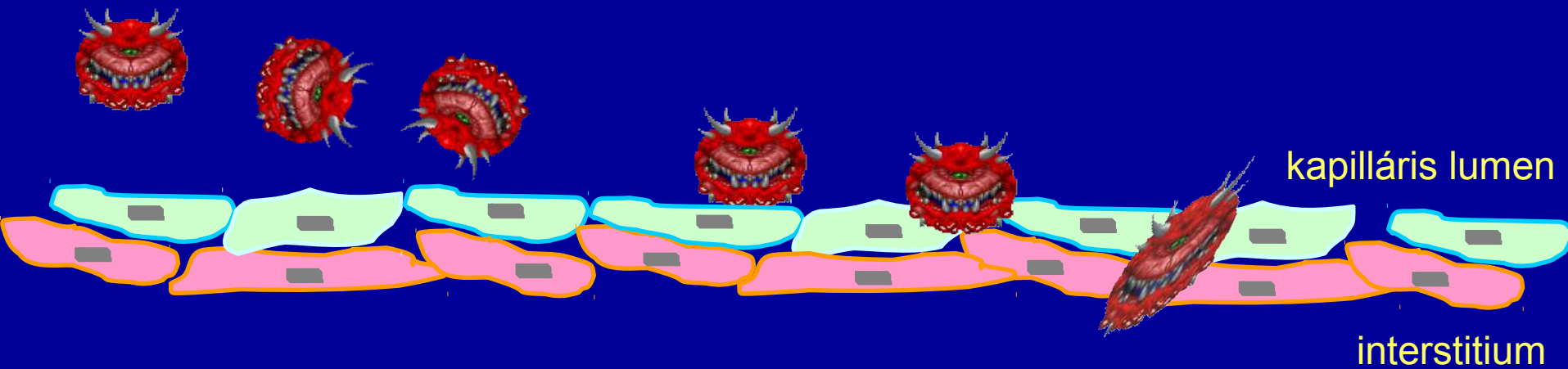
Varga et al., *Critical Care Med* 36: 2828-2837, 2008.

Funkcionális kapilláris denzitás



Varga et al., *Critical Care Med* 36: 2828-2837, 2008.

Leukocytá-endothel sejt interakció



Rolling

Adhézió

Transzmigráció



E-selectin
P-selectin
(+vérlemezke)

VCAM-1
ICAM-1
(intercellularis
adhéziós molekula 1)

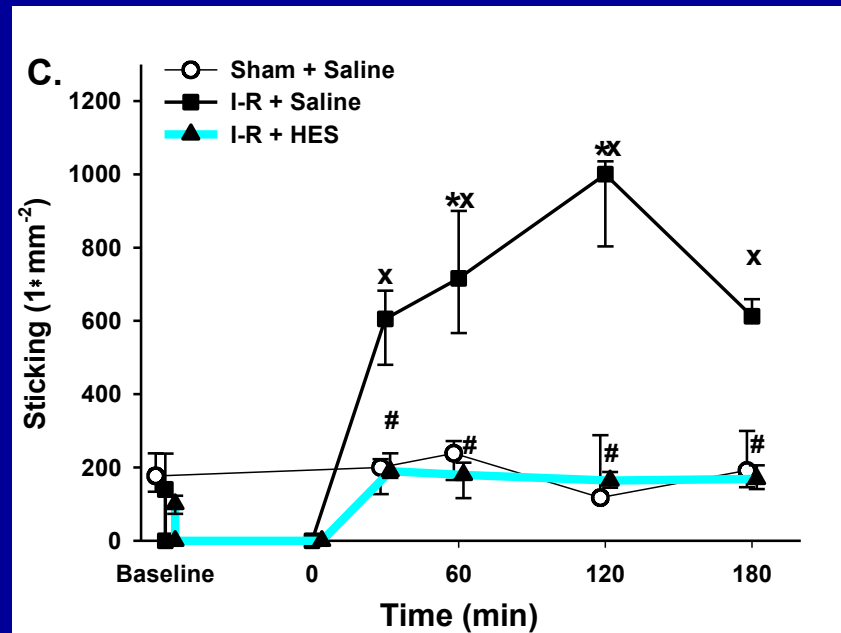
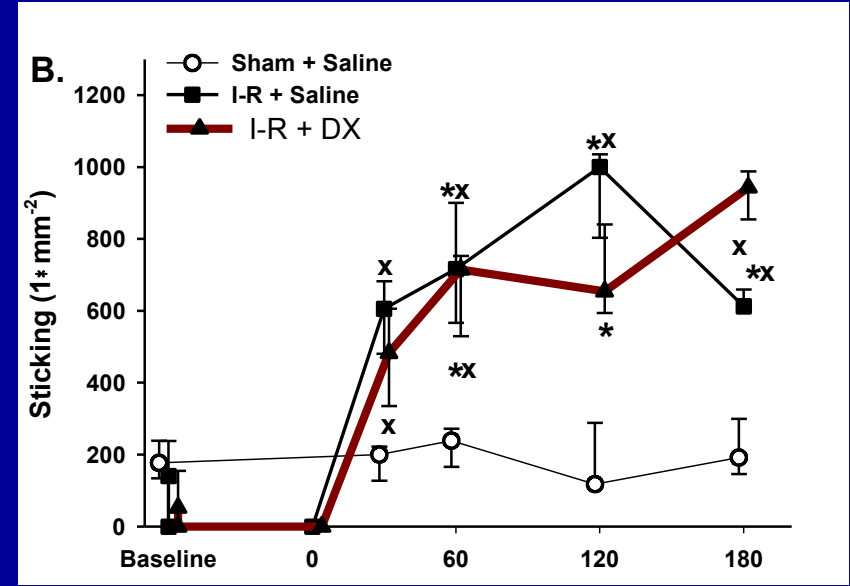
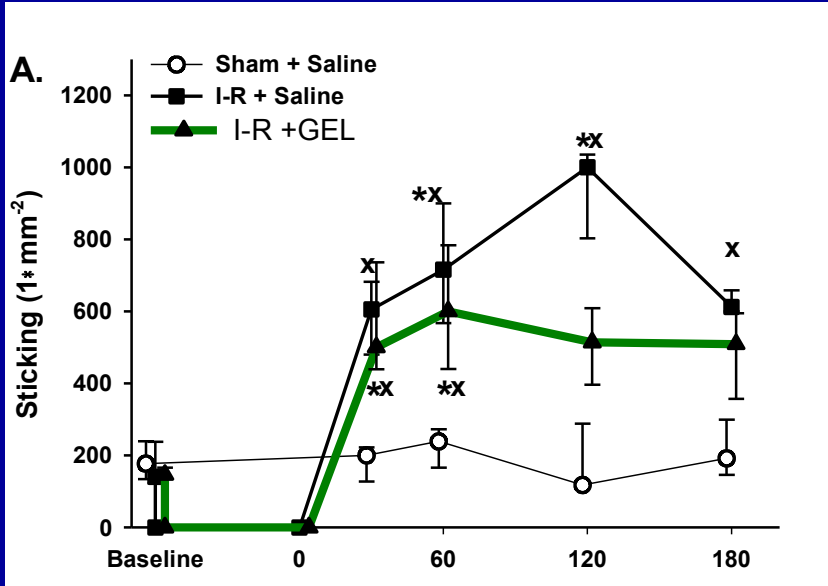


L-selectin

CD11a/CD18
CD11b/CD18

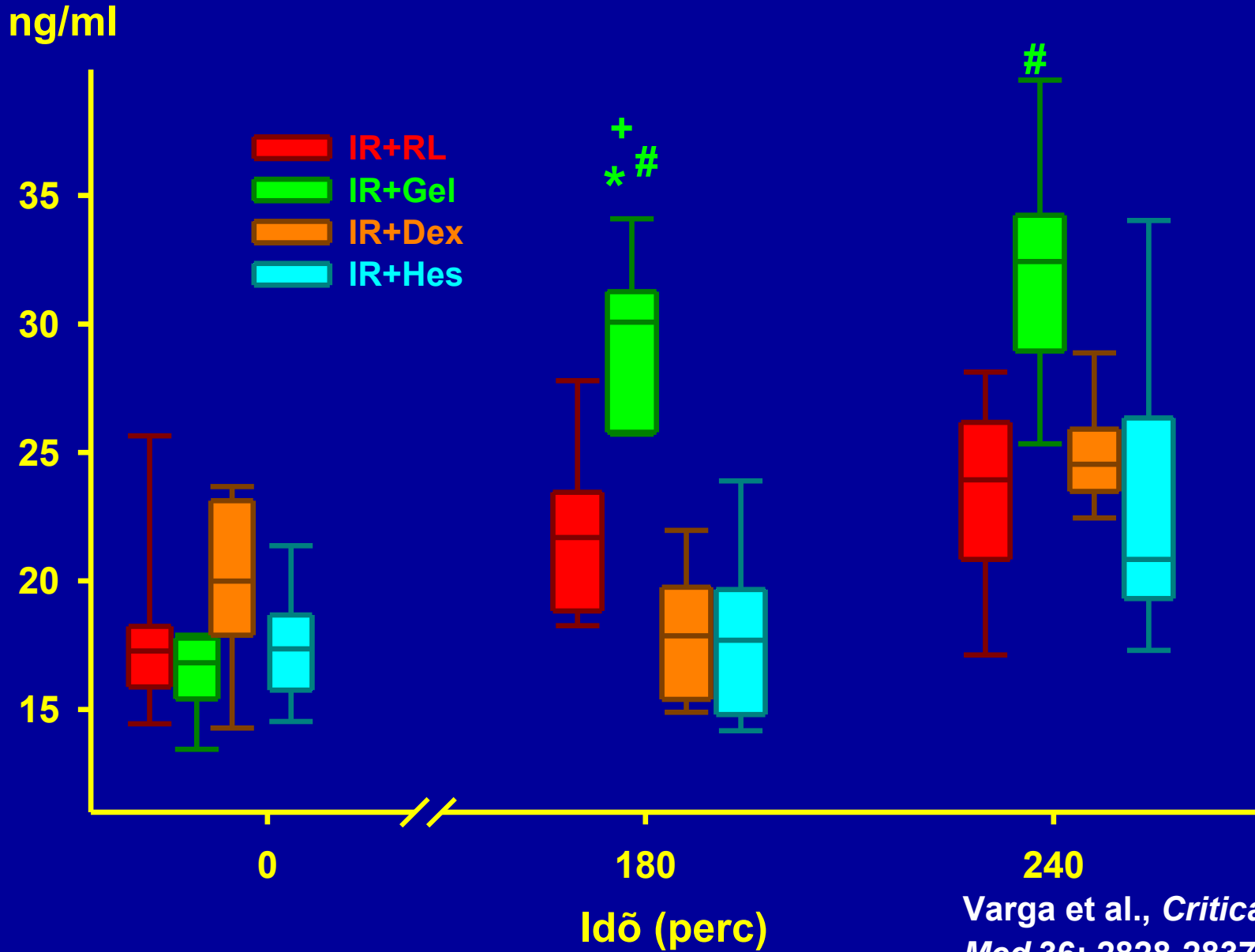
leukocytá
PECAM-1

A kitapadó leukocyták számának változása



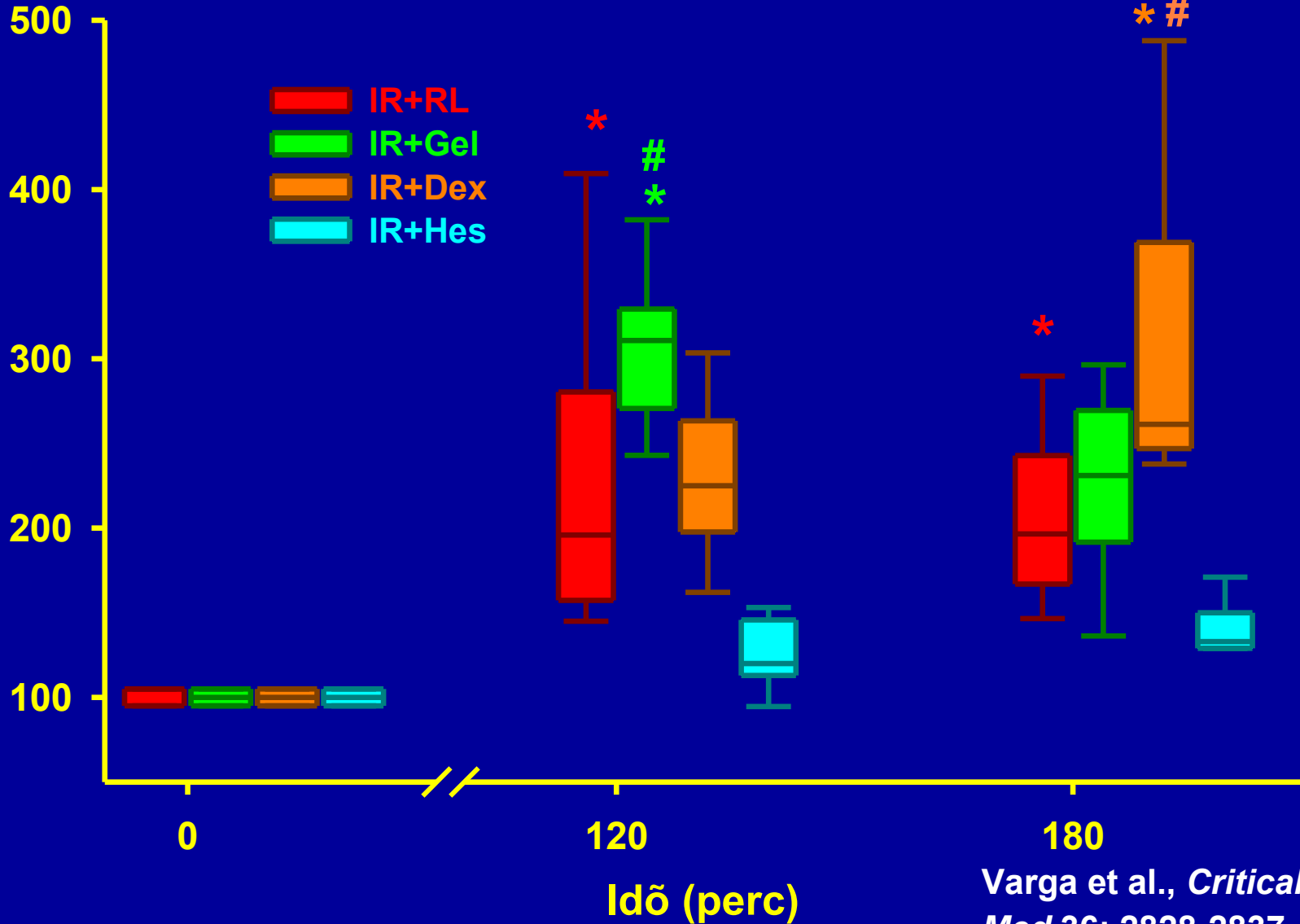
Varga et al., *Critical Care Med* 36: 2828-2837, 2008.

Solubilis ICAM-1 adheziós molekula release



Leukocya integrin: CD11b

fluorescens intenzitás %



HYDROXYETHYL STARCH INHIBITS NEUTROPHIL ADHESION AND TRANSENDOTHELIAL MIGRATION

Michael T. Handrigan,* Alan R. Burns,† Elizabeth M. Donnachie,*
and Robert A. Bowden‡

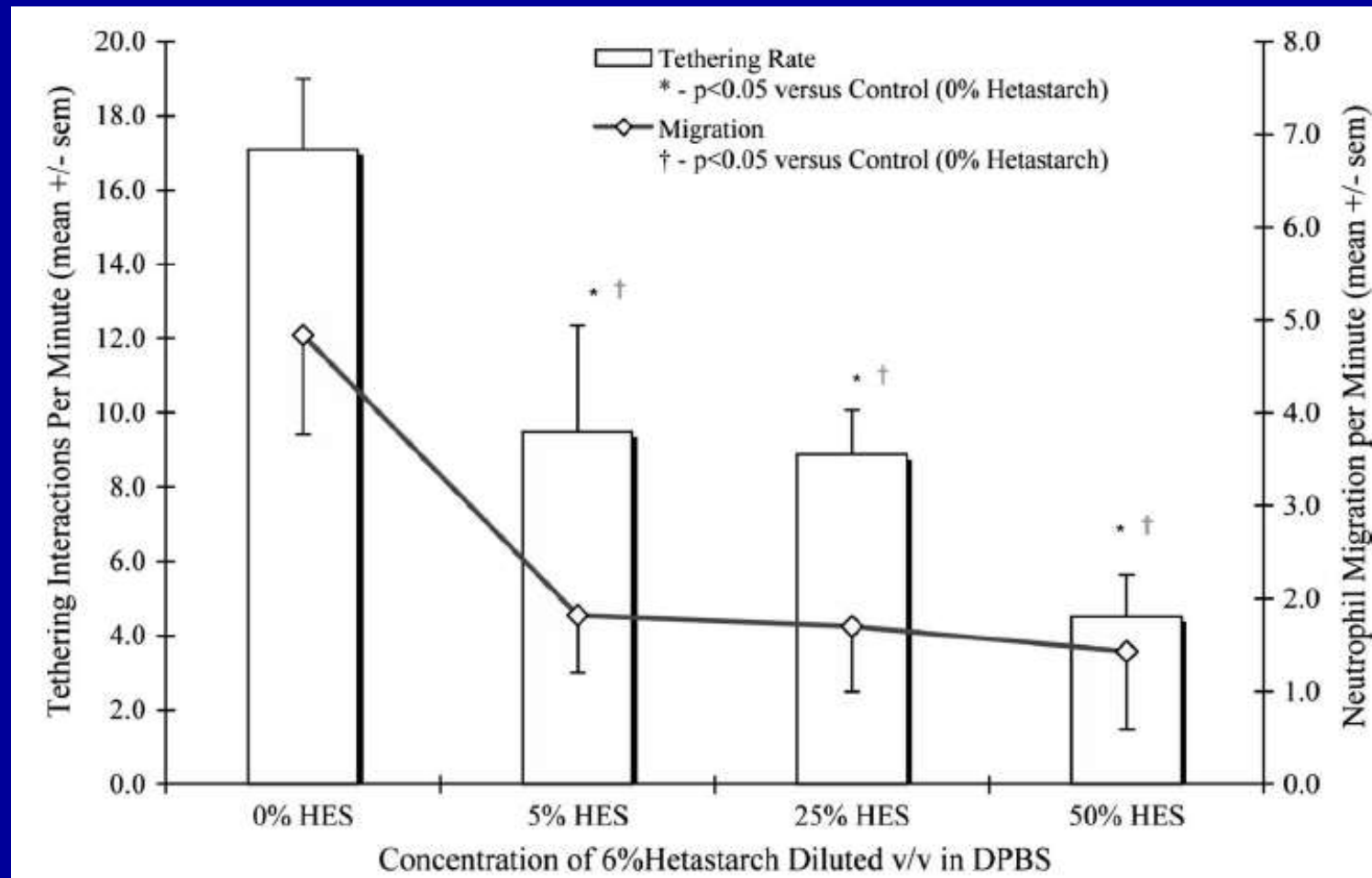
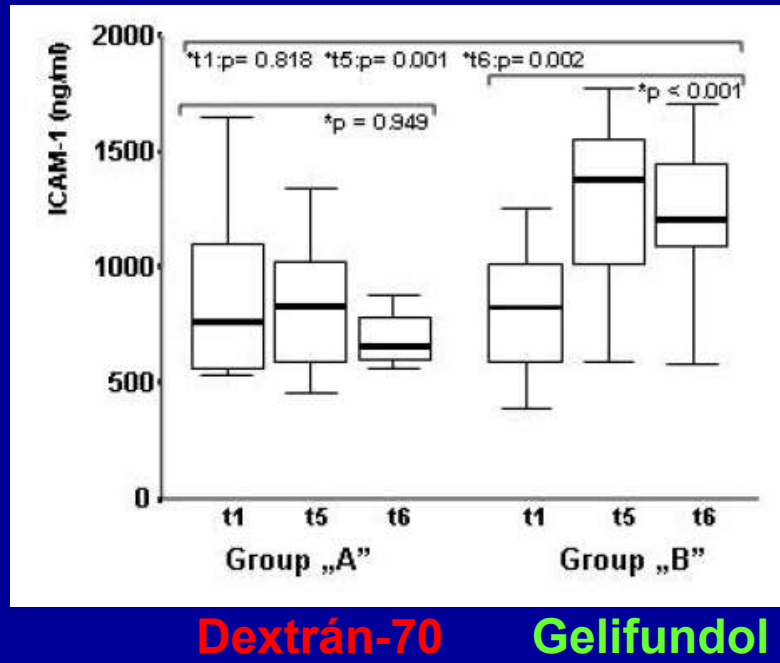


FIG. 4. Neutrophil-endothelial interaction under flow conditions (n = 4). HES exposure resulted in a dose-dependent decrease in the tethering rate and the rate of migration of adherent PMNs.

Influence of dextran-70 on systemic inflammatory response and myocardial ischaemia - reperfusion following cardiac operations

IL6 (pg/ml)	gr.A	t1:	1.6 (0.4-21.8)	95.0 (13.6-405.1)	16.3 (16.1-149.5)	p<0.001 ⁺
		t3:				
	gr.B	t1:	2.0 (0.4-60.6)	130.5 (21.7-353.8)	49.2 (14.8-214.5)	p<0.001 ⁺
			p=0.107	p=0.829 *	p=0.482 *	
IL6r (ng/ml)	gr.A	t1:	43.6 (1.7-125.0)	47.4 (0.7-109.5)	56.2 (25.2-226.3)	p=0.949 ⁺
		t3:				
	gr.B	t1:	40.7 (15.6-94.6)	42.4 (22.2-100.5)	50.2 (13.2-104.9)	p=0.861 ⁺
			p=0.607*	p=0.914 *	p=0.304 *	
IL-10 (pg/ml)	gr.A	t1:	1.9 (0.2-24.0)	47.2 (2.3-476.6)	7.2 (1.3-90.9)	p<0.001 ⁺
		t2:				
	gr.B	t1:	2.6 (0.8-9.7)	209.7 (16.3-814.3)	56.1 (3.6-225.1)	p<0.001 ⁺
			p=0.136 *	p=0.001 *	p=0.001 *	
sELAM-1 (ng/ml)	gr.A	t1:	88.6 (49.8-194.5)	88.5 (14.4-189.6)	52.7 (8.9-163.1)	p=0.058 ⁺
		t4:				
	gr.B	t1:	49.0 (18.3-144.1)	130.7 (33.0-360.7)	72.6 (16.7-224.7)	p<0.001 ⁺
			p<0.001 *	p=0.033 *	0.957 *	



following time intervals: t1 before anaesthesia, t2 10 minutes after CPB, t3 2 hours after CPB, t4 4 hours after CPB, t5 24 hours after CPB, t6 44 hours after CPB. At the same time points

Hydroxyethyl Starch Reduces Leukocyte Adherence and Vascular Injury in the Newborn Pig Cerebral Circulation After Asphyxia

Stuart S. Kaplan, MD; T.S. Park, MD; Ernesto R. Gonzales, BSN; Jeffrey M. Gidday, PhD

Stroke 2000;31;2218-2223

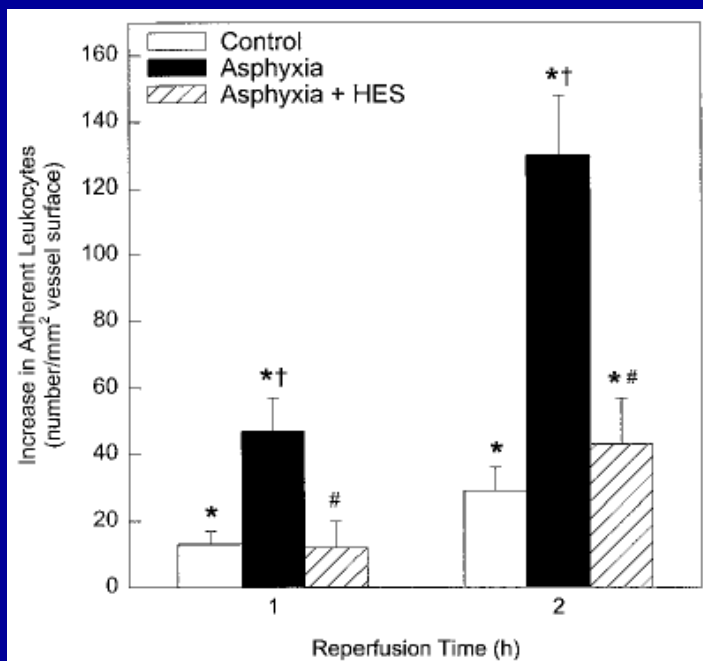
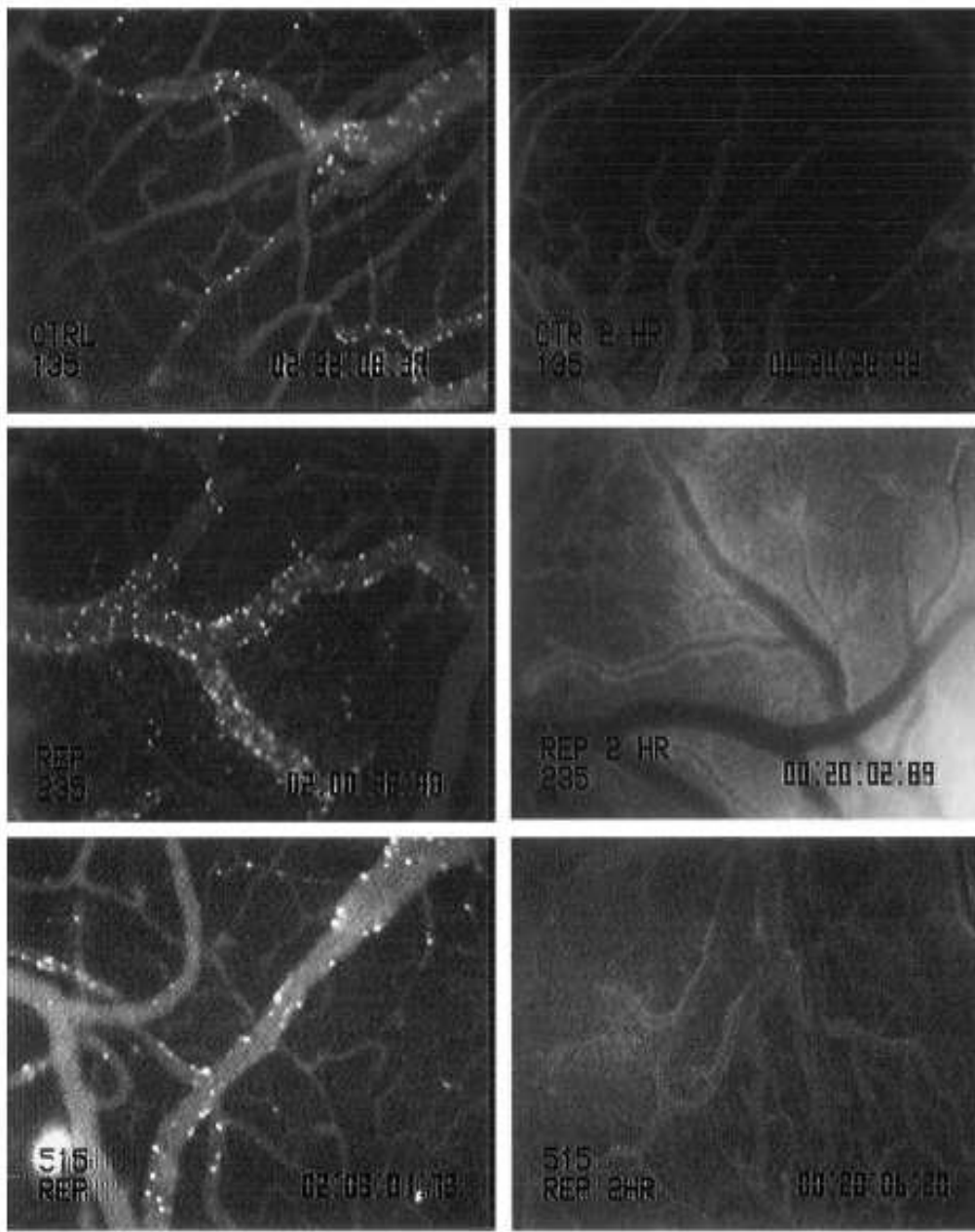


Figure 1. Reduction in the number of leukocytes adherent to cerebral venules during 2 hours of reperfusion after asphyxia in animals treated with HES (n=9) relative to that observed in untreated asphyxial animals (n=14) and nonasphyxial sham controls (n=14). * $P < 0.05$ vs respective value under baseline conditions; † $P < 0.05$ vs control group at same time; # $P < 0.05$ vs asphyxia group at same time.

LEUKOCYTE
ADHERENCE

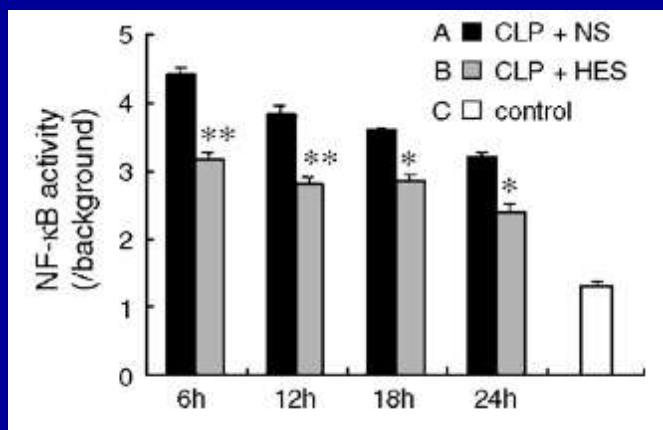
FLUORESCCEIN
PERMEABILITY



Protective roles of hydroxyethyl starch 130/0.4 in intestinal inflammatory response and survival in rats challenged with polymicrobial sepsis

Xiaomei Feng, Jian Liu, Min Yu, Sihai Zhu, Jianguo Xu*

Clinica Chimica Acta 376 (2007) 60–67



Activation of nuclear factor kappa B (NF-κB) in the small intestines.

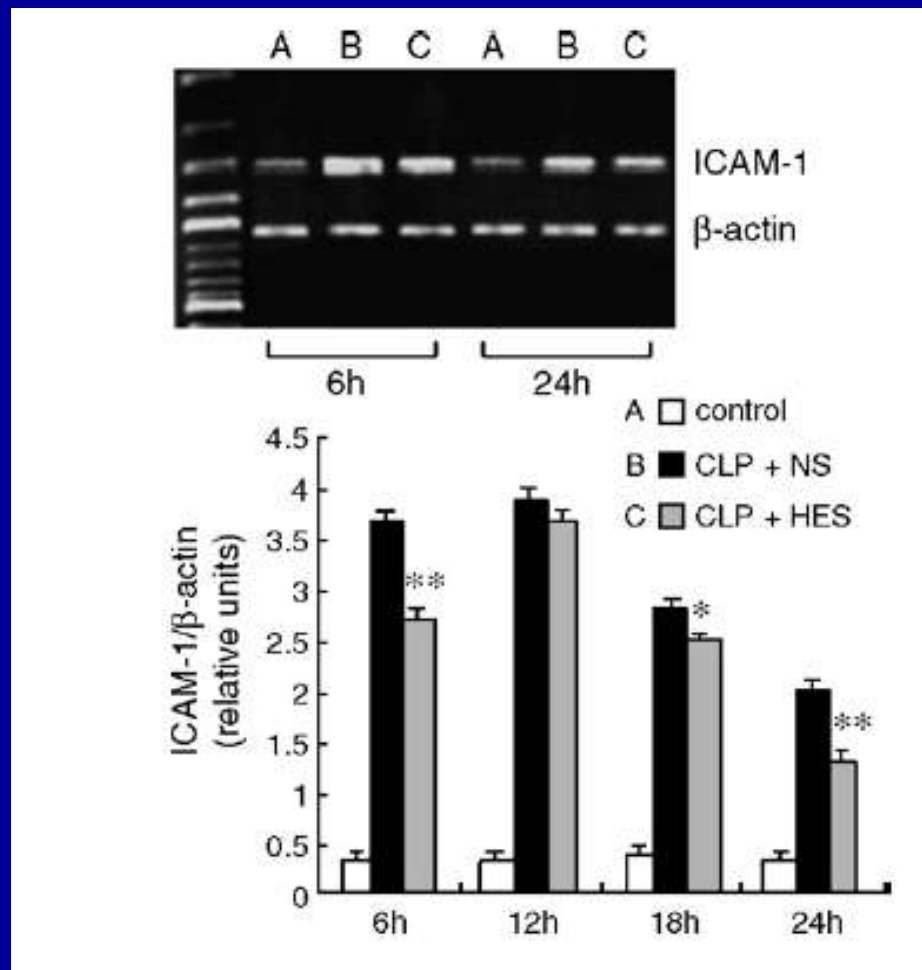
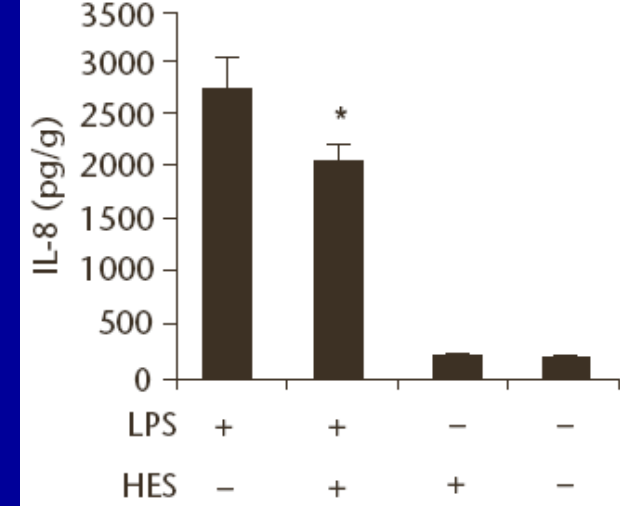
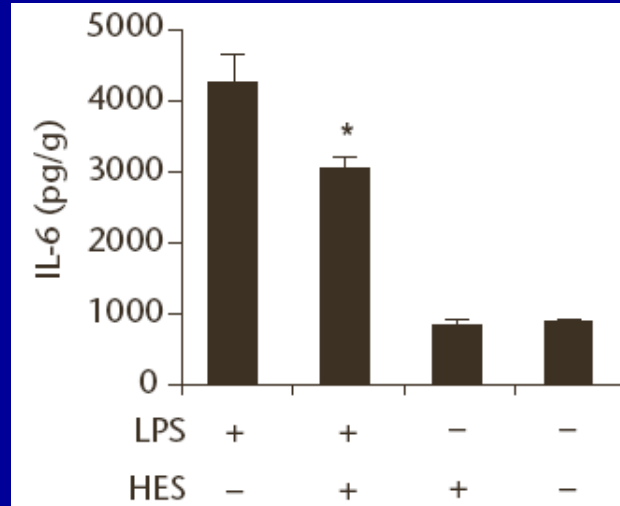
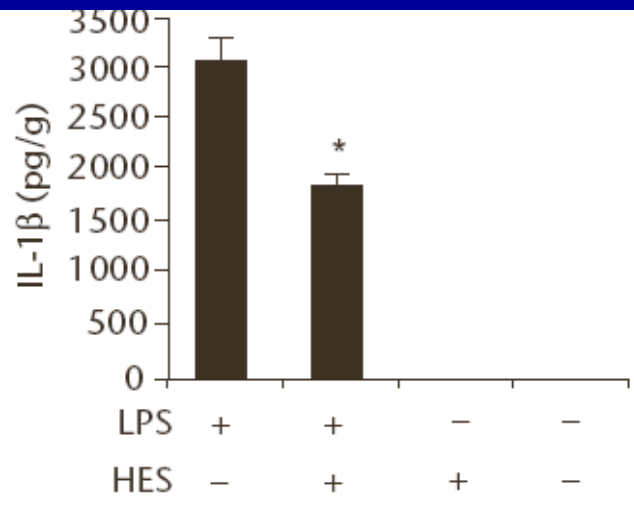
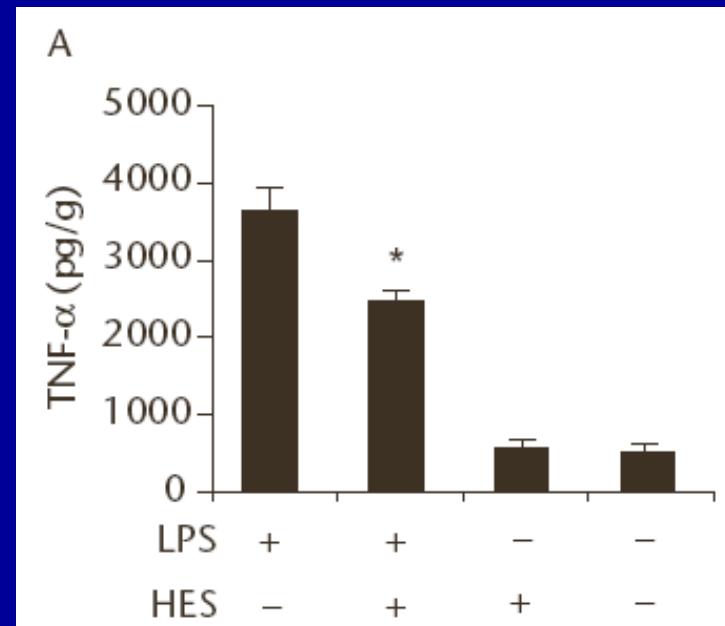


Fig. 3. Expression of ICAM-1 mRNA in the small intestines in sham-operation group, CLP plus saline group and CLP plus HES group. The top section shows representative autoradiogram of mRNA expression at 6 and 24 h after the operation. The bottom section describes quantitative results and relative amount of ICAM-1 mRNA at 6, 12, 18 and 24 h. Administration of HES 130/0.4 remarkably inhibited expression of ICAM-1 mRNA at 6, 18 and 24 h. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs. CLP plus saline group.

Hydroxyethyl Starch Inhibits Intestinal Production of Cytokines and Activation of Transcription Factors in Endotoxaemic Rats

R LV¹, W ZHOU², J-J YANG¹, Y JIN¹ AND J-G XU¹



Mechanism of the Effect of Hydroxyethyl Starch on Reducing Pulmonary Capillary Permeability in a Rat Model of Sepsis

Ran Lv,¹ Wei Zhou,² Chengqi Chu,³ and Jianguo Xu¹

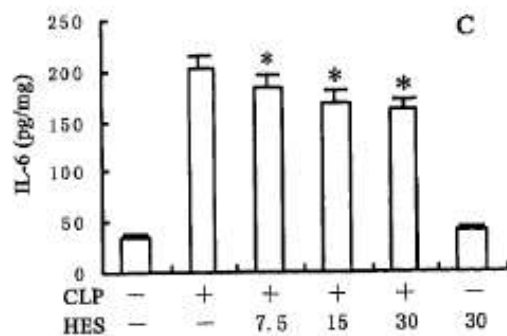
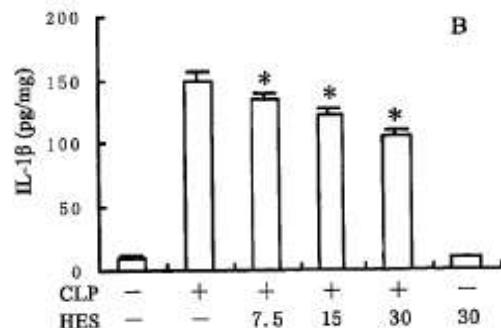
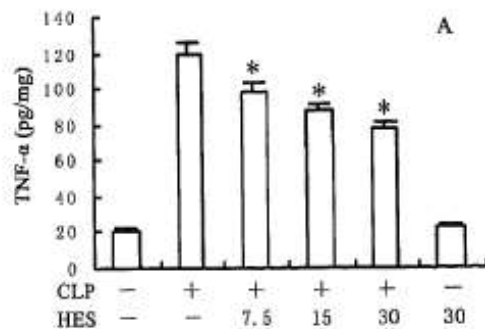


Fig. 3. Pulmonary cytokine levels in saline control, CLP alone, CLP & HES (7.5, 15, or 30 ml/kg), and HES (30 ml/kg) alone groups of rats at 5 hr after the CLP operation. The mean \pm SD values of $n = 6$ rats per group are shown for TNF- α (panel A), IL-1 β (panel B), and IL-6 (panel C). * $p < 0.05$ vs CLP alone.

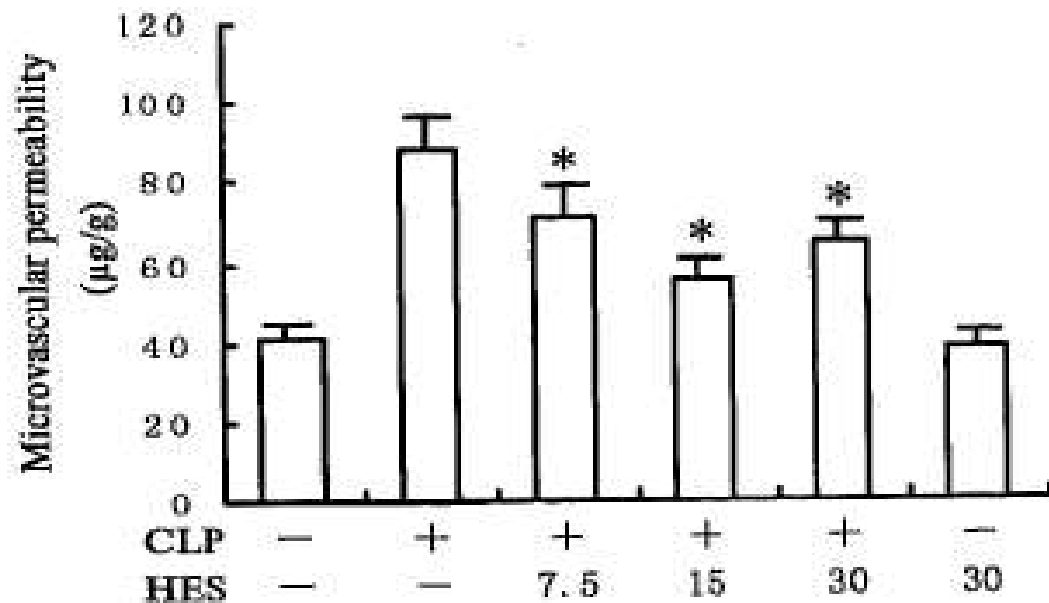
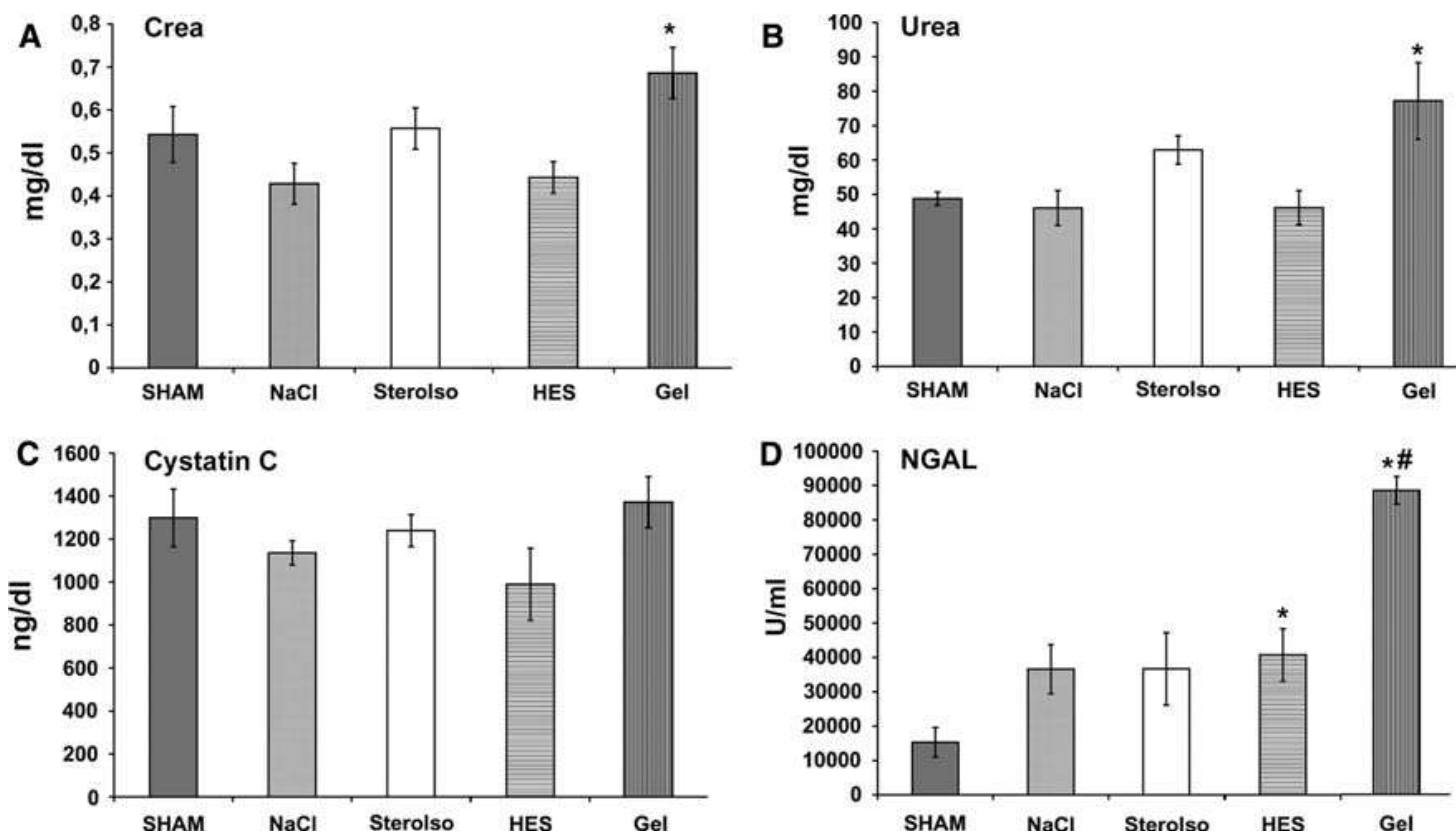


Fig. 2. Pulmonary microvascular permeability in the saline control, CLP alone, CLP & HES (7.5, 15, or 30 ml/kg), and HES (30 ml/kg) alone groups of rats at 12 hr after the CLP operation (mean \pm SD, $n = 6$ rats per group). * $p < 0.05$ vs CLP alone.

Neutrophil Gelatinase–Associated Lipocalin (NGAL) = a marker of kidney damage

Schick MA et al.: The impact of crystalloid and colloid infusion on the kidney in rodent sepsis. *Intensive Care Med* (2010) 36:541–548



Serum renal functional parameters after 24 h, mean \pm SE, * $p < 0.05$ different from sham

Mi befolyásolhatja a volumenterápia hatékonyságát és végkimenetelét?

- **Volumen adás = mechanikai inger**
- **Az érpálya állapota a folyadék reszuszcitáció kezdetekor (keringés redisztribúció, heterogén vazoaktivitás, heterogén mikrokeringés);**
- **Az alkalmazott volumen pótszer fizikai-kémiai tulajdonságai (viszkozitás, koncentráció);**
- **A szöveti hipoxiát közvetve/közvetlenül meghatározó vazoaktiv és inflammációs folyamatokra gyakorolt hatása;**

A volumen pótlás rheológiai hatásai

Megváltozhat a

- vér *viszkozitása* (η)
- erek *átmérője* (r)
- véráramlás *sebessége* (F)

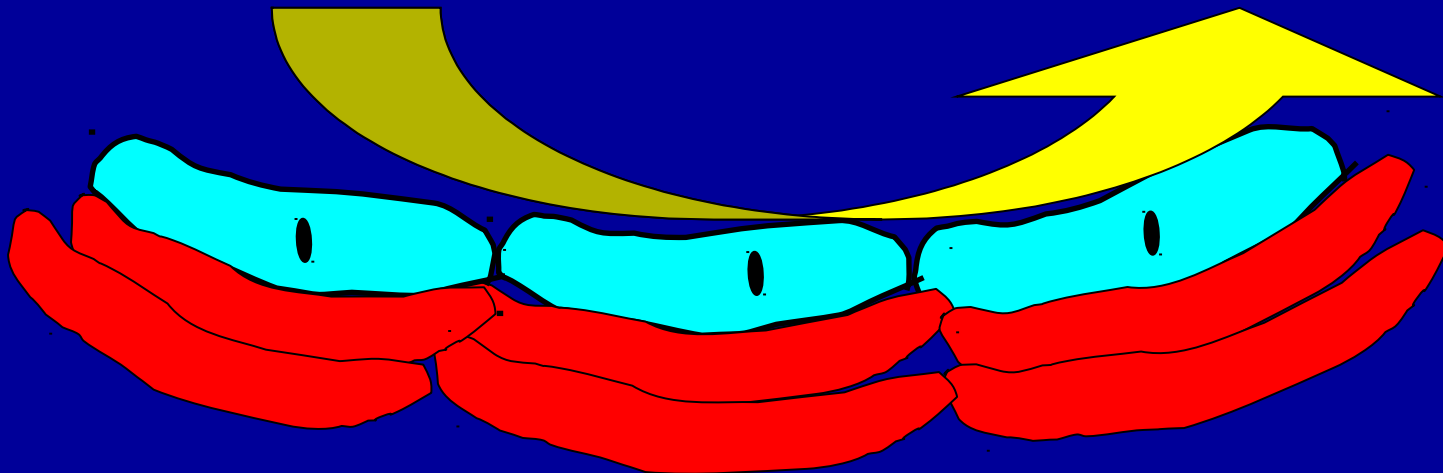
 Nyíró erő (shear stress)

$$\sigma = \frac{4 \cdot \eta \cdot F}{r^3}$$

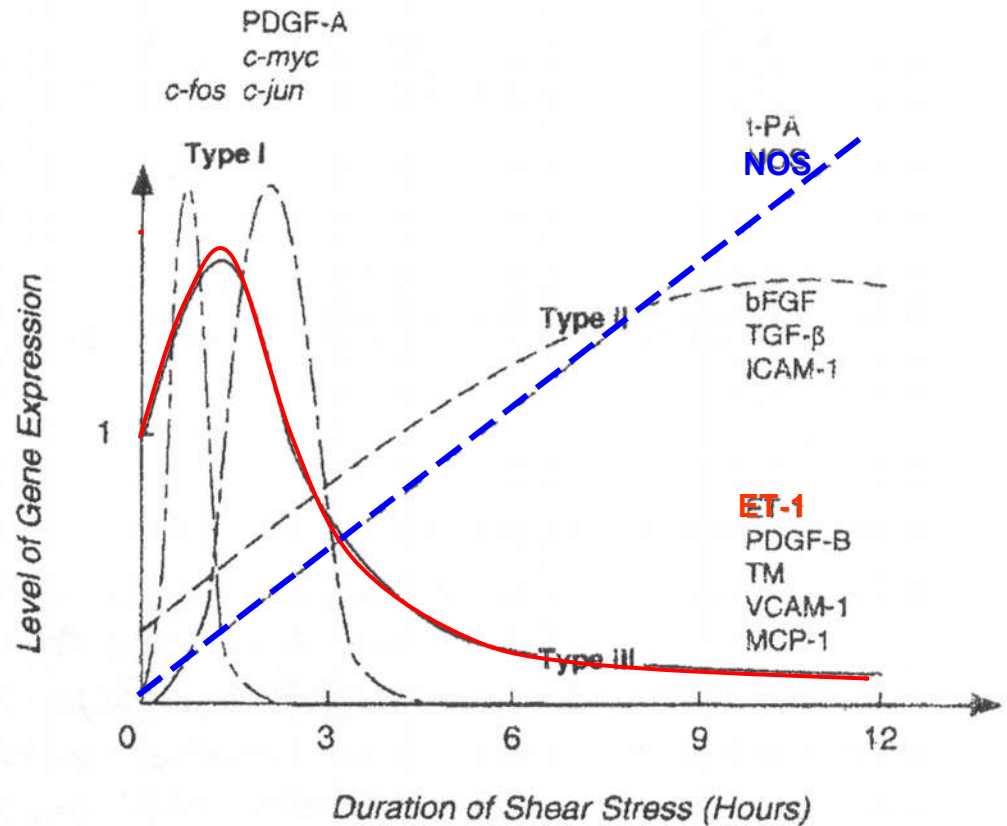
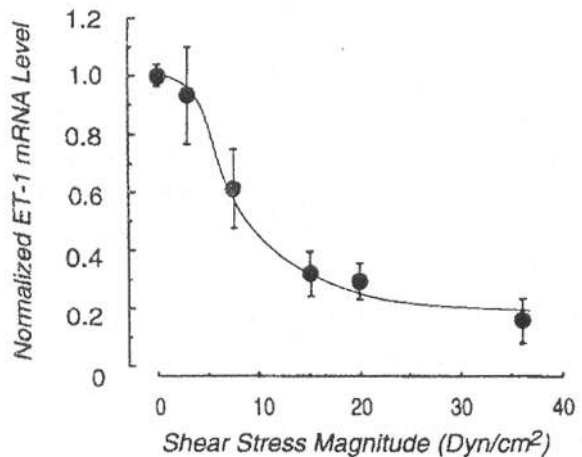
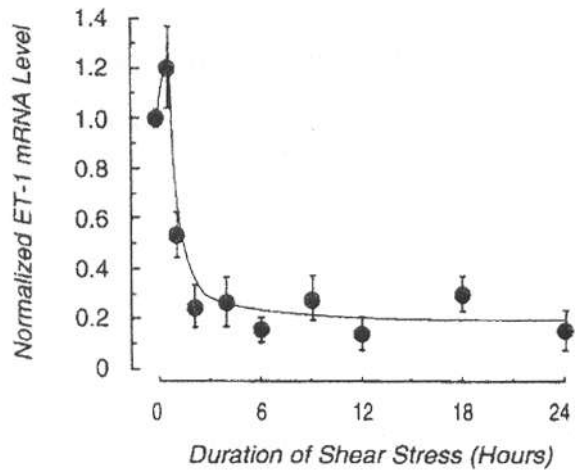
Leukocyta-endothel interakció

Endotheliális mediátorok \uparrow

Shear stress

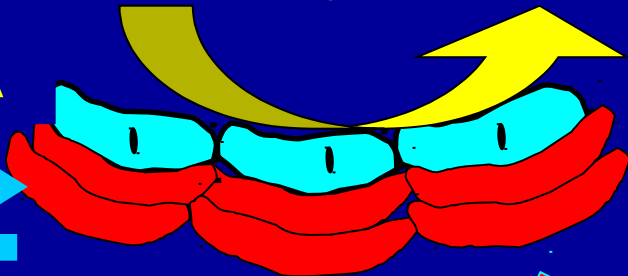
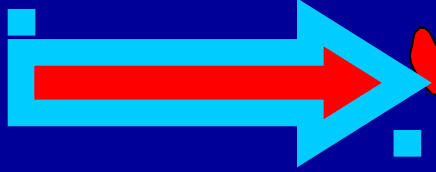


Shear stress és az endotheliális mediátorok génexpressziója

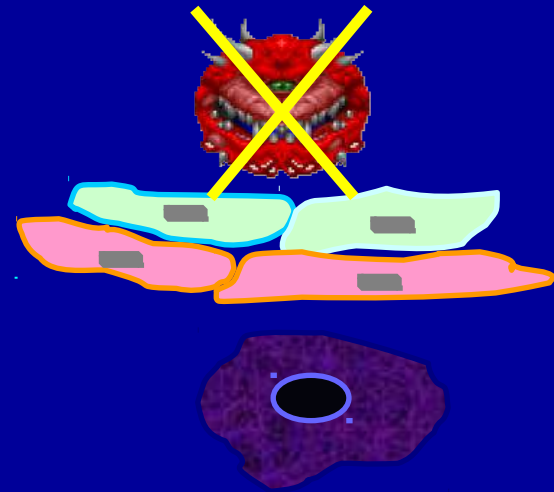
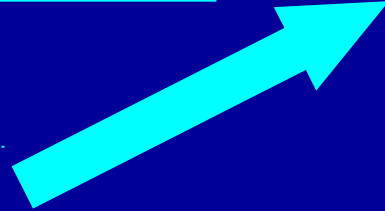


Malek AM, Izumo S: Control of endothelial cell gene expression by flow. *J Biomechanics* 28: 1515-1528, 1995.

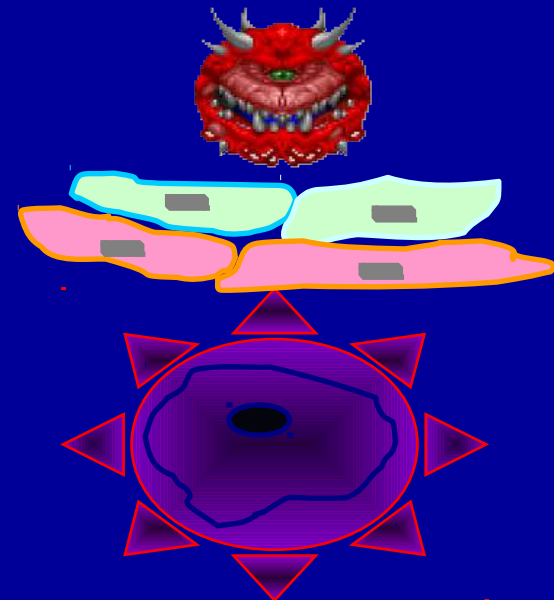
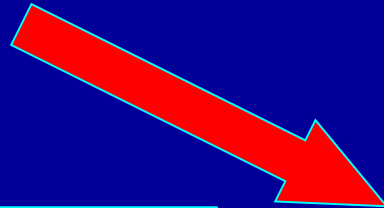
**VOLUMEN
TERÁPIA**



**NO
szintézis**



**Endothelin
szintézis**



Köszönöm a figyelmet!