

615.391-039.74:616.15

NÁHRADA KRVE V URGENTNÍCH SITUACÍCH

Plk. Doc. MUDr. Evžen SKALA, CSc.
Ústřední vojenská nemocnice

Snaha doplnit náhle snížený cirkulující krevní objem raněného člověka jinou tekutinou než lidskou krví je stará více než 80 let. Krátce po zjištění, že roztoky nízkomolekulárních látek jsou neúčinné, byla navržena první koloidní náhražka — arabská guma. Jako první ji použil Ludwig v roce 1863 v 3% roztoku k perfúzi ledviny. Klinicky byla použita s nevalným výsledkem již před rokem 1900 a zejména pak v době 1. světové války.

Během 1. světové války byla věnována pozornost také želatině, i když byly velké obavy z kontaminace preparátu zárodky tetanu a antraxu. V závislosti na použité technologii byly připravovány preparáty účinné i zcela neúčinné. Přesto se stala želatina v pozdější době východiskem k důležitým preparátům — roztokům modifikované tekuté želatiny (např. Plasmagel), oxypolyželatiny (např. Gelifundol) a želatiny seřetěžené močovinovými můstky (např. Haemaccel). Ve všech případech jde technologicky o spojování malých — onkoticky neúčinných — štěpů pomocí anhydridu kyseliny jantarové v prvním případě, pomocí glyoxalu v druhém případě a hexametylen-diizocyanátu v třetím případě.

Postupně byla navržena celé řada látek pro přípravu náhradních roztoků na bázi polysacharidů nebo syntetických polymerů. Zvláštní skupinu tvoří roztoky, které mají vedle doplnění krevní plazmy zabezpečit i přenos kyslíku.

Než přistoupíme ke komentování hlavních náhradních roztoků, vrátíme se k několika základním patofyziologickým principům prudké krevní ztráty.

Je jisté, že mladý člověk nahradí během 24–48 hodin bez vážnějších hemodynamických důsledků i rychlou ztrátu jedné pětiny cirkulujícího krevního objemu (starý člověk ztrátu jedné desetiny i méně) a že je třeba mít daleko větší obavu z hypovolémie než z hemodiluce.

Nejdramatičtější případ z literatury je znám z roku 1959, kdy Fitts popsal případ 37letého muže ze sekty Svědků Jehovových,

který odmítl transfúzi krve a byl mu proto pouze doplňován krevní objem náhradním roztokem. V pooperačním období klesl u něho hemoglobin v krvi pro silné krvácení až na 24 g/l a nemocný přežil.

Hemodiluce samozřejmě vede k poklesu kyslíkové kapacity krve, nikoliv však k snížení efektivní transportní kapacity krve pro kyslík, a ta je rozhodující pro přenos kyslíku ke tkáním. Tato transportní kapacita je největší při hodnotě hematokritu (HKT) 0,30. HKT 0,45–0,50 není tedy optimální a mechanická snaha o tzv. „normalizaci“ hematokritové hodnoty je neracionální. Hemodiluce do hodnoty HKT 0,30 (= asi 100 g Hb/l) nesnižuje tedy transport kyslíku ke tkáním a dokonce jej může i zvýšit — ovšem za 3 podmínek: srdce je výkonné, je normální plicní ventilace a je normovolémie — a právě tato třetí podmínka souvisí s kvalitou náhradního roztoku.

Hemodiluce se tu příznivě uplatňuje i proto, že sníží viskozitu (v šoku je viskozita patologicky zvýšena a téměř vždy je dehydratace) a tím dojde k poklesu periferního cévního odporu. Např. je-li v litru krve 40 g Hb — což představuje čtvrtinu normální hodnoty — klesá viskozita krve na polovinu. Některá experimentální pozorování ukazují, že normovolemická hemodiluce vede se zvýšením minutového srdečního objemu k preferenčnímu průtoku věnčitými cévami. Vede také k trvalému zvýšení průtoku mozkem. Toto zvýšení je nápadné při poklesu HKT pod 0,30, a je tedy třeba postupovat opatrně u mozkové sklerózy, ač jinak lze krátkodobě (tj. asi po dvě hodiny) tolerovat diluční pokles HKT až na 0,22 (asi 70 g Hb/l).

Aplikuje-li se v experimentu náhradní roztok, který není schopen udržet normovolémii, pokusná zvířata se při vysoké hemodiluci dostanou pod letální mez a uhynou kyslíkovým deficitem.

Zdálo by se, že po tolika letech zkušeností by mělo být možné jednoznačně prohlásit, který typ náhražky je nejlepší. Jestliže to nikdo — po mnoha tisících publikací — dosud neprohlásil, je to hlavně ze dvou důvodů.

Hlavním důvodem je skutečnost, že rozdíly mezi náhradními roztoky, především dextranem a modifikovanou želatínou — abychom jmenovali nejvíce soupeřící typy — se projevují až za velmi těžkých až extrémních, často experimentálních podmínek.

Dalším důvodem je i to, že stoupenci jednotlivých typů náhradních roztoků neopominou zdůraznit nedostatky druhého preparátu a opatrně pomlčí o stinných stránkách preparátu svého, případně je prohlásí za jeho výhoď.

Jen pro úplnost se zmíníme o náhradě ztracené krve perorálními roztoky elektrolytů. Dnes nelze pochybovat o účinnosti této léčby, určené především pro svépomoc, splní-li se 2 podmínky — roztok se podá do 1 hodiny, a to v dávce udržující diurézu nad 50 ml/h.

Je znám poněkud anekdotický důkaz účinnosti tohoto postupu při svépomoci u crush-syndromu v Londýně v době 2. světové války. Prognóza syndromu ze zasypaní se ukázala být lepší u těch raněných, kteří před bombardováním města byli v hostinci a nikoliv doma. Zde byly splněny obě podmínky účinnosti v míře nejvyšší: množství tekutiny bylo zpravidla dostačující a byla podána dokonce před zasažením.

Účinnější je samozřejmě nitrožilní podání roztoků krystaloidů. I zde ovšem platí obdobná omezení — mají být podány do 2–4 hodin v množství tříapůlnásobném vzhledem k předpokládané velikosti krevní ztráty.

Kolem náhrady krve krystaloidy se rozvířila opět diskuse v době Vietnamské války. Sama podstata taktiky není nijak nová. Již na počátku Velké vlastenecké války znali sovětsí vojenští lékaři dobrou — i když samozřejmě krátkodobou — účinnost prostého fyziologického roztoku, podal-li se ovšem velmi brzy. I Petrovův roztok, který zcela převážil v posledních dvou letech války nad všemi ostatními infúzními roztoky, je mírně hypertonický jednoduchý solný roztok.

Američané ve Vietnamu používali téměř výhradně Ringerův roztok s laktátem v množstvích, která někdy převyšovala i nejdůležitější představy. Dostalo jej 22 ze 100 raněných. Teprve s odstupem několika let postupně přiznali, že snaha obejít se zcela bez koloidních přípravků selhala.

U koloidních náhražek po dlouhá léta soutěžily preparáty polysacharidové a kolagenové (což je přesnější název pro preparáty želatínové). Zastánci kolagenových preparátů (v ČSSR se nevyrábějí) trvale vytýkali dextranu, že negativně ovlivňuje hemokoagulaci, že na rozdíl od kolagenových preparátů má dost alergických reakcí a že hrozí jeho předávkování vzhledem k jeho onkotické mohutnosti — to se týká hlavně Rheodextranu.

Zastánci dextranových preparátů negativní ovlivňování hemokoagulace prohlásili za jejich přednost, zdůraznili jejich výhody v prevenci syndromu DIC a doporučili je za výhod-

né profylaktikum pooperačních trombóz. Navíc vytkli zastáncům kolagenních preparátů, že kolagenové preparáty mají příliš krátkou účinnost, takže se nehodí ani k zajištění raněného pro transport.

V nedávné době dostali zastánci dextranu nečekanou podporu. Velká prospektivní studie Ringa a Messmera z roku 1977, která podchytila více než 200 000 infúzí v 31 nemocnicích, ukázala, že těžkých anafylaktoidních reakcí je po dextranových preparátech 0,008%, po kolagenových 0,038% — tedy téměř 5krát více. Z jiných studií víme, že kolagenové preparáty jsou histaminoliberátory při nitrotepenném podání (dochází k vzestupu počtu bazofilních leukocytů v krvi).

Na druhé straně je pravdou, že kolagenní preparáty téměř neovlivňují hemokoagulaci a mohou se podávat i při trombocytopenii, což je zásadní rozdíl od preparátů dextranových.

Náš zájem je mít náhradní roztoky co možná biologicky inertní, tedy jakési pouhé „časové protězy“, s přesně stanoveným koloidně osmotickým účinkem, které by se potom beze zbytku vyloučily nebo zmetabolizovaly.

Další vývoj se ohlíží po takových látkách.

Nárok na nástupnictví dextranu si činí hydroxyetylškrob (HEŠ), jehož první licenční preparát se v Evropě objevil pod jménem „Plasmasteril“. V ČSSR byly již připraveny v SAV v Bratislavě vzorky HEŠ z domácí suroviny. V ovlivňování některých koagulačních testů je HEŠ podobný dextranu — např. v signifikantním zvýšení fibrinových štěpů, sráží-li se krev v přítomnosti HEŠ. Ovšem ani při rychlých infúzích velkých množství HEŠ hypovolemickým psům (1,8 g v 30 ml 0,15 M roztoku NaCl/kg hmotnosti během 15 minut) nedošlo k nápadnějšímu zvýšení krvácení z preparačních ran, jak to běžně vídáme po stejných dávkách dextranového infúzního roztoku.

Dalším, tentokrát původním čs. syntetickým náhradním roztokem, je Duxon — chemicky poly/N-(2-hydroxypropyl) metakrylamid, jehož autory jsou Ing. Kopeček z ČSAV a dr. Šprinc z ÚVN. Dosavadní zkoušky s tímto preparátem jsou příznivé a jde rozhodně o preparát perspektivní. Zdá se, že je v něm úspěšně vyřešen problém starších syntetických preparátů, např. PVP, odmítnutých pro strádání polymeru v RES.

Ukáže-li se, že Duxon nebude mít výrazný imunosupresivní efekt — „výrazný“ říkáme proto, že ve velkých dávkách mají zřejmě všechny koloidní náhradní roztoky tento efekt, mohl by nový preparát znamenat další krok za vytouženou inertní „koloidně osmotickou protézou“.

Krátce bychom se zmínili ještě o skupině náhradních roztoků, schopných přenášet kyslík.

Stranou ponecháme efektní pokus Japon-

ců vyrobit semipermeabilní kapsle z polystyrenu, silikonu a dextranu o průměru 6–8 μm , naplněné hemoglobinem, tedy jakési umělé červené krvinky. Tato cizorodá tělíska byla rychle vychytána v RES.

Zbývají nám 2 typy preparátů: hemoglobi-
nový infúzní roztok a fluorokarbyony.

Hemoglobinový infúzní roztok je vyvíjen v ČSSR. Zatím největším problémem je najít dostatečně stabilní formu molekuly, aby mohl být roztok uchováván v pokojové teplotě a nebyla přitom zvýšena jeho afinita ke kyslíku, tzn. aby byl schopen kyslík tkáním odevzdat.

Poslední typ preparátů — fluorokarbyony — získal v posledních měsících popularitu uskutecněnou infúzí 67letému nemocnému, který z náboženských důvodů odmítl transfúzi krve. Hlavními reprezentanty těchto roztoků, vyráběných pod souhrnným názvem „Fluosoly“ je FC-43 (perfluorotributylamin), FX-80 (perfluoropropanpentahydropyran) a FDC (perfluorodekalin). Jestliže se v litru izotonického roztoku NaCl nebo krevní plazmy rozpouští asi 3 ml kyslíku, rozpustí se jej v krvi asi 20 ml, v roztoku fluorokarbonu asi 50 ml. (Kyslík se rozpouští i v jiných tekutinách, např. v izooktanu, v silikonovém oleji aj., ovšem jde zpravidla o látky toxické.) Tyto látky se v koncentraci 0,20 uvedou ultrazvukem v přítomnosti emulgátoru P-68 do roztoku, doplní hydroxyetylškrobem a základními ionty. Některé z nich jsou mléčně zabarvené (odtud populární název „bílá krev“). Klesne-li velikost částic fluorokarbonu pod 0,01 μm , je roztok zcela průhledný. Takový byl i roztok FX-80, který byl použit k efektivnímu pokusu, jehož fotografie proběhla před několika lety tiskem: Šlo o živou myš, jakoby utopenou v akváriu. Stejnou látkou byli udrženi naživu i psi, kterým byl krvácením snížen hematokrit až na hodnotu 0,06.

Bylo by předčasné domnívat se, že je pro-

blém náhrady ztracené krve objevem fluosolů vyřešen. Je zatím obava z kancerogenity a teratogenity preparátů. I tak však jde bezpochyby o jeden z velkých zázraků moderní vědy.

Vrátíme-li se do všedních dnů, můžeme shrnout: zdaleka neplatí, že v urgentních situacích je nejlepší náhradou ztracené krve opět krev. Při respektování charakteru patofyziologických změn je řízená hemodiluce výhodná a u menších a středních krevních ztrát je rychlost úpravy normovolemie důležitější než typ použitého náhradního roztoku.

Snad stojí za to citovat na závěr výrok Ernsta von Bergmanna: „Mnoho raněných by přežilo, kdyby bylo možno dost rychle doplnit tělní tekutinu. Věříme, že můžeme s jistotou předpokládat, že potřebný objem tekutin nemusí obsahovat krvinky.

Ještě je hodně problémů k řešení, než bude možno říci závazný výrok o složení a dávkování nutných tekutin“ — tato slova napsal v roce 1873, když shrnoval lékařské zkušenosti z německo-francouzské války 1870 až 1871.

Souhrn

Podán přehled infúzních roztoků, určených k dočasné náhradě krve po její náhlé ztrátě většího rozsahu. Uvedeny současné názory na taktiku náhrady krve řízenou normovolemickou hemodilucí a zdůrazněna omezení této léčby. Podrobněji srovnány vlastnosti současných dextranových a kolagenových přípravků. V závěru komentován stav vývoje nových přípravků — hydroxyetylškrobu, poly/N-(2-hydroxypropyl) metakrylamidu, hemoglobi-
nového infúzního roztoku a fluosolů.

Literatura u autora