

Розділи: Терапія Інфузіологія
сторінки: 15-18

Частина 3. Альбумін і розчини желатину

Д.О. Дзюба, О.А. Галушко, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Від редакції. Ми продовжуємо публікацію серії матеріалів, об'єднаних тематикою «Академія інфузійної терапії». Як і в попередніх випусках «Академії...», перший матеріал присвячений розгляду теоретичних проблем інфузійної терапії, а другий – практичним можливостям застосування цього методу лікування при окремих патологічних станах. У цьому випуску ми продовжуємо розмову про застосування сучасних колоїдів, зокрема розчинів альбуміну і желатину, а в «практичному» розділі будуть висвітлені особливості лікування травматичного шоку.

Альбумін

вверх

Тривалий час альбумін вважався золотим стандартом колоїдних плазмозамінників. Роль і місце альбуміну в складі інфузійної терапії залишаються предметом дискусії, що триває вже багато років. Головні питання, що широко обговорюються, – це ефективність та безпечність препарату, а також показання до застосування при різних критичних станах. Актуальність призначення альбуміну визначається великою кількістю його фізіологічних функцій.

Фізіологія. Альбумін – натуральний білок плазми, що становить до 60% всіх її білків. Альбумін – це поліпептид, який складається з 585 амінокислот із молекулярною масою 66 000 – 69 000 Да. Синтез альбуміну відбувається виключно в печінці зі швидкістю 0,2 г/кг на добу. При цьому одночасно синтезують альбумін лише 1/3 – 1/2 з усіх печінкових клітин. Такий «резерв» клітин забезпечує постійну швидкість синтезу альбуміну, що регулюється осморецепторами та має оборотну залежність від рівня колоїдно-онкотичного тиску (КОТ), тобто зі збільшенням рівня онкотичного тиску знижується. Отже, синтез альбуміну може знижуватися під впливом інфузії синтетичних колоїдів і альбуміну. Синтез альбуміну також уповільнюється при стресових станах, сепсисі, голодуванні, гіпертермії та у літніх людей. А гормони інсулін, кортизон, тестостерон, АКТГ, ростові фактори і тиреоїдний гормон здатні збільшувати швидкість синтезу альбуміну гепатоцитами.

Період напіврозпаду ендogenous альбуміну становить 21 день, екзогенного – 12 годин. Катаболізм відбувається в ендотелії судин [1].

Молекула альбуміну має еліпсоподібну форму, високогідрофільна, здатна легко зв'язуватися як з аніонами, так і з катіонами. Форма та структура молекули альбуміну визначають транспортну і дезінтоксикаційну його функції.

Альбумін – переважно позаклітинний білок, 40% альбуміну міститься в плазмі крові, а 60% – в депо (40% – у шкірі, 20% – у м'язах внутрішніх органів). Через пори в ендотелії капілярного русла альбумін проникає в інтерстицій, повертається у кровоток разом із током лімфи. Один такий цикл триває 15-18 годин.

Функції. Альбумін є транспортним білком. Він зворотно зв'язує та переносить різні низькомолекулярні речовини: метаболіти (вільні жирні кислоти, стероїдні гормони, жовчні пігменти, окис азоту, холестерин), метали як постійної, так і перемінної валентності, лікарські

засоби. Має антиоксидантні властивості (зв'язування вільних радикалів), бере участь у підтриманні КОТ, регуляції активності гормонів та деяких інших біологічно активних речовин, кислотно-лужного стану крові. Він задіяний у білковій буферній системі крові, яка за значенням посідає друге місце після бікарбонатного буфера. Важливою є дезінтоксикаційна функція альбуміну. За рахунок змін конформації своєї молекули альбумін взаємодіє з гідрофобними молекулами ендотоксинів та сприяє виведенню їх з організму.

При переливанні 5% розчину, який має КОТ приблизно такий самий, як і у плазми, до 50% альбуміну залишається в судинному руслі. Онкотичний ефект альбуміну триває 12-18 годин. П'ятипроцентний розчин є ізоонкотичним розчином людського альбуміну з концентрацією останнього 50 г/л, інші фракції плазми відсутні. Розчин стерилізується, тому практично не несе ризику передачі трансмісивних інфекцій. Тривалий час альбумін вважався еталонним плазмозамінником.

Розчин альбуміну 20%, що має КОТ 74 мм рт. ст., збільшує об'єм плазми у 4-5 разів. Так, при інфузії 100 мл цього розчину об'єм плазми збільшується на 400-500 мл за рахунок надходження в судинне русло міжклітинної рідини.

В літературі опубліковано достатньо багато аргументів на користь трансфузії розчину альбуміну в терапії таких станів, як:

- виражена гіпоальбумінемія (менше 25 г/л);
- нефротичний синдром;
- лікувальний плазмаферез;
- об'ємзамісна терапія у вагітних і новонароджених;
- тяжкі опіки (але не в перші 24 години);
- ураження мозку різного ґенезу;
- цироз печінки з асцитом.

Однак ці та інші ствердження продовжують мати контроверсійний характер.

Основні клініко-фармакологічні характеристики розчинів альбуміну представлені у таблиці.

Таблиця. Основні клініко-фармакологічні характеристики розчинів альбуміну та желатину (Шлапак І.П. та співавт., 2013)

Препарат	Концентрація, %	Молекулярна маса, тис. Да	Осмолярність, мосмоль/л	КОТ, мм рт. ст.	Об'ємний ефект	Максимальна доза, мл/кг на добу
Альбумін	5	66-69	300	20	1	120
Альбумін	10	66-69	300	40	1	60
Альбумін	20	66-69	300	74	4	30
Желатиноль	8	15-25	371	24	0,6	30
Волютенз	4	30	274	33	1	150-200

Спосіб введення та дози. Альбумін вводять внутрішньовенно крапельно зі швидкістю від 5 мл/хв (для 5% розчину) до 1-2 мл/хв (для 20% розчину). Середня початкова доза альбуміну для дорослих – 25 г, далі рекомендують до 0,5-1 г/кг 1 раз на добу або через день. Максимальна добова доза

альбуміну – 6 г/кг маси тіла. Зазвичай для замісної терапії при дефіциті альбуміну використовують 5 або 10% розчин, при тяжкому ступені дефіциту альбуміну – 20% розчин.

Недоліки альбуміну. 1. Є дані про негативні результати переливання альбуміну при шоці, коли значно підвищується проникність ендотелію для великих молекул, зокрема для альбуміну. Це призводить до проникнення альбуміну та зв'язаної з ним води до інтерстиціального простору, тим самим – до збільшення об'єму рідини в інтерстиції та зменшення його в судинному руслі. Нормальний процент транскапілярної втрати альбуміну становить 5% протягом першої години, однак при лікуванні критичних станів, зокрема сепсису, відбувається 300% збільшення виходу альбуміну в інтерстиціальний простір. Таким чином, розподіл його об'єму при сепсисі практично відповідає розподілу кристалоїдів [2].

2. Розчини альбуміну можуть містити значну кількість фрагментів фактору Хагемана, що викликають артеріальну гіпотензію при інфузії цього препарату, тому існує ліміт швидкості інфузії альбуміну: вона не повинна перевищувати 1-5 мл/хв. Це робить застосування альбуміну при критичних станах, коли потрібна швидка ресуситуція, проблематичним.

3. Альбумін є білковою молекулою, що збільшує антигенне навантаження на організм і може викликати небезпечні алергічні реакції аж до анафілактичного шоку (з частотою 1 : 30 000).

4. Альбумін має дуже високу вартість (у 20-40 разів вище за вартість кристалоїдів), щоб використовувати його як препарат для відновлення крововтрати у великих об'ємах.

Аналізуючи можливі впливи альбуміну, корисно враховувати також такі дані. Останніми десятиріччями було встановлено, що ізольована гіпоальбумінемія (20-30 г/л) не призводить до розвитку набрякового синдрому та не супроводжується негативними наслідками. Ще раніше звернули увагу на те, що в осіб із вродженою відсутністю альбумінів набряки не спостерігаються [2].

Аналіз оглядів рандомізованих досліджень показує досить суперечливі результати. Є дані як на користь застосування альбуміну, так і проти нього. Серед негативних результатів наведемо наслідки лікування критично хворих пацієнтів, оприлюднені у 1998 році в «Британському медичному журналі». Виявилось, що в усіх групах пацієнтів, які отримували альбумін, рівень летальності був вищим. Причому різниця в рівнях летальності між групами становила 6%, тобто кожна 17-та смерть була наслідком його застосування. Продовжують з'являтися дослідження, які підтверджують відсутність переваг альбуміну перед кристалоїдами та іншими колоїдами. Іноді надходять повідомлення про ефективність альбуміну. В одних групах хворих застосування альбуміну може принести користь, в інших – зашкодити. Загалом, навіть огляди та мета-аналізи рандомізованих досліджень не внесли повної ясності в питання: «застосовувати чи не застосовувати препарати альбуміну?».

Підбиваючи підсумки, не можемо не погодитися з думкою М.А. Георгіянц та В.А. Корсунова (2007), які підкреслюють, що метою лікування має бути не стільки досягнення нормалізації показника загального білка та альбумінів плазми, скільки обмеження процесів, що призводять до розвитку гіпоальбумінемії. Досягнення нормальних значень рівня сироваткового альбуміну шляхом його трансфузій навряд чи зможе принести хворому користь у випадках, коли не забезпечена адекватна перфузія та оксигенація, не контролюється інфекційний процес і хворий не отримує адекватного харчування.

Розчини желатину

вверх

У 1915 році J. Hogan вперше використав кровозамінник на основі желатину.

Розчини желатину мають модифіковану молекулярну структуру. Їх отримують із денатурованого білка. Цей білок виділяють із колагенової тканини великої рогатої худоби методом термічної деградації, гідролізу і сукціонування.

Препарати желатину (волютенз, желатиноль, гелофузин, плазможель, модежель та ін.) є ізотонічними, ізоонкотичними (4-8%) розчинами желатину та низькомолекулярними (20 000-40 000 Да) плазмозамінниками. Комерційні розчини желатину мають рівень рН 7,1-7,7, КОТ 33,3 мм рт. ст. або 453 мм вод. ст., осмолярність – 274 мосмоль/л. Об'ємний ефект цих засобів становить 40-100%. Низька середня молекулярна маса (35 000 Да) знаходиться нижче ниркового порогу фільтрації, отже розчини желатину не довго циркулюють в судинному руслі (близько 3-4 годин). Швидке виведення нирками робить ці препарати осмотичними діуретиками. Натрій та вода, що залишаються, можуть розглядатися як чистий фізіологічний розчин, що надходить до позаклітинної рідини. Виділяються препарати з сечею (90-95%), 5-10% – виводяться через кишечник.

Основні клініко-фармакологічні характеристики розчинів желатину представлені у таблиці.

Особливості застосування. Сумарна доза, тривалість та швидкість інфузії залежать від об'єму втрати крові чи плазми (ступеня гіповолемії), а також від стану пацієнта. Введення препаратів желатину може впливати на низку лабораторних показників: ШОЕ, питому вагу сечі, концентрацію білка в сечі.

Тривалий час вважалося, що препарати желатину практично не мають негативного впливу на коагуляцію крові. Тому вважалося можливим використання надвисоких добових доз цих плазмозамінників (до 200 мл/кг на добу). Але, враховуючи результати останніх досліджень, на сьогодні рекомендації щодо максимальних добових доз стали більш обережними.

Серед інших побічних ефектів слід згадати наступні. При введенні 4% желатину, як і інших колоїдних плазмозамінників, можуть виникати алергічні (анафілактичні/анафілактоїдні) реакції різного ступеня тяжкості: кропив'янка, гіперемія шкіри шиї та обличчя, рідше – зниження артеріального тиску, бронхоспазм, анафілактичний шок та зупинка серцевої діяльності. Їх частота знаходиться в межах 1 : 6000 – 1 : 13 000 випадків [1]. Для виявлення можливих анафілактичних/анафілактоїдних реакцій перші 20-30 мл препарату вводять повільно під наглядом лікаря.

Желатин викликає збільшення викиду інтерлейкіну-1 β , який стимулює запальні зміни ендотелію. В умовах загальної запальної реакції та генералізованого пошкодження ендотелію ця небезпека різко зростає. Інфузія цих препаратів знижує концентрацію фібриноектину, що може додатково збільшувати проникність ендотелію. Введення цих препаратів викликає збільшення викиду гістаміну [3].

Препарати мають обмежене застосування при гіпернатріємії (тому що в розчині міститься додатковий натрій), при дегідратації (при цих станах насамперед потрібно коригувати водно-електролітний обмін введенням кристалоїдів), при нирковій недостатності, порушеннях коагуляції, хронічних захворюваннях печінки.

В клінічній практиці застосовують розчини двох видів желатину. Розрізняють сукциновані желатини (син.: модифіковані рідкі желатини), а також зв'язані із сечовиною желатини (син.: поліжеліни). В сучасній інфузійній терапії найбільш широко використовуються сукциновані желатини, наприклад волютенз.

Волютенз

Серед сучасних препаратів групи желатинів слід виокремити вітчизняний препарат волютенз («Юрія-Фарм»), який є 4% сукцинованим желатином, розчиненим у збалансованому електролітному розчині плазмової концентрації, з середньою молекулярною масою 30 000 Да. Теоретична осмолярність – 274 мосмоль/л, КОТ – 33 мм рт. ст. Елімінація здійснюється здебільшого через нирки. Волемічний ефект еквівалентний кількості введенного розчину (100%), тривалість гемодинамічного ефекту – близько 3-4 годин.

Особливістю використання волютензу є те, що з токсикологічної точки зору обмежень дози він не має. Максимальна добова доза визначається ступенем гемодилуції. Слід дотримуватися обережності, щоб уникнути зниження гематокриту нижче критичних значень. Значення, що вважаються критичними для пацієнта, варіюються індивідуально, залежно від капілярної екстракції кисню, віку, циркуляторного резерву і клінічного стану. Для пацієнтів із нормальною потребою у кисні і неушкодженим компенсаторним механізмом може бути прийнятною гемодилуція до рівня гемоглобіну 8 г/100 мл або гематокриту 25%; у пацієнтів відділень інтенсивної терапії вміст гемоглобіну не повинен падати нижче 10 г/100 мл або гематокрит – нижче 30%. У разі потреби проводять додаткове переливання крові або еритроцитарної маси.

Список літератури

1. Гельфанд Б.Р., Салтанов А.И. (ред.) Интенсивная терапия. Национальное руководство: в 2 т. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – Т. 1. – 960 с.
2. Георгиянц М.А., Корсунов В.А. Альбумин в инфузионной терапии критических состояний: немного «старой» теории и новых мета-анализов // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2007. – № 1. – С. 59-64.
3. Шифман Е.М. Преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром. – Петрозаводск: ИнтелТек, 2002. – 432 с.
4. Шлапак І.П., Нетяженко В.З., Галушко О.А. Інфузійна терапія в практиці лікаря внутрішньої медицини: навчальний посібник. – К.: Логос, 2013. – 308 с.