

# KRISTALOIDI ALI KOLOIDI PRI INTENZIVNEM ZDRAVLJENJU OTROK

Metka Derganc, Štefan Grosek

## Uvod

Od začetka intenzivnega zdravljenja otrok v svetu in pri nas v sedemdesetih letih je prevladovalo mnenje, da je pri kritično bolnih otrocih najbolj učinkovito zdravljenje hipovolemičnega šoka s koloidi, med njimi predvsem z najbolj fiziološkimi 5-odstotnimi humanimi albumini, ki imajo v organizmu vrsto pomembnih funkcij (Tabela 1) (1).

Tabela 1. Fiziološki pomen albuminov v krvi (2)

Albumini dajejo 60-80% koloidno-onkotskega tlaka v krvi zdravih ljudi.
Uravnavajo tok tekočine iz žilja.
Reverzibilno vežejo anione in katione.
Uravnavajo transport FFA, hormonov, encimov, oligoelementov.
Imajo detoksifikacijski učinek.
Lovijo proste kisikove radikale.
Zavirajo agregacijo trombocitov.

Večjih primerjalnih študij kristaloidov in koloidov s področja neonatalne in pediatrične intenzivne terapije ni bilo, medtem ko se je pri odraslih dilema koloidi ali kristaloidi pojavljala v slovstvu skozi več kot 3 desetletja. V letu 1998 je bilo v reviji British Medical Journal objavljeno prvo poročilo recenzentov Cochrane skupine za poškodbe, ki je na temelju meta-analize o uporabi humanih albuminov pri kritično bolnih ugotovila, da je kumulativno relativno tveganje za smrtnost pri uporabi albumina 6% (3). Niso potrdili ugodnega učinka albuminov ne pri hipovolemiji, ne pri hipoalbuminemiji in ne pri opeklinah. V nekaterih analiziranih študijah so bili vključeni tudi otroci. Temu poročilu je sledilo več ponovnih meta analiz, študij in komentarjev, a le manjše število s področja kritično bolnih novorojenčkov in otrok. Namen našega prispevka je prikazati zadnje izsledke o uporabi kristaloidov in koloidov, zlasti humanih albuminov, pri kritično bolnih in posebej pri novorojenčkih in otrocih.

## Lastnosti humanih albuminov, umetnih nadomestkov plazme in najpogosteje uporabljenih kristaloidov

Idealen plazemski nadomestek naj bi izpolnjeval vrsto zahtev (Tabela 2).

Tabela 2. Zahteve za idealen plazemski nadomestek (2)

Hemodinamska učinkovitost
Izboljšanje mikrocirkulacije
Ugoden vpliv na intersticijsko tekočino
Brez sprememb v koagulaciji
Malo stranskih učinkov
Ni kopičenja v organizmu
Vedno na razpolago
Nizka cena

Noben sedaj uporabljeni plazemski nadomestek ne izpolnjuje vseh teh zahtev. Tako kristaloidne kot koloidne raztopine imajo stranske učinke (Tabela 3).

Tabela 3. Stranski učinki kristaloidnih in koloidnih raztopin

<b>Tekočina</b>	<b>Stranski učinek</b>
Fiziološka raztopina	Nevarnost hiperkloremične metabolne acidoze.
Ringerjev laktat	Pretvorba laktata zahteva aerobno presnovo - motnje v šoku.
5-odstotni humani albumin	Drag, redka anafilaksija, ?? vpliv na smrtnost.
10-odstotna raztopina dekstrana 40 v fiziološki	Podaljša čas krvavitve, nevarnost ledvične okvare, anafilaksija redka.
6-odstotna raztopina dekstrana 70 v fiziološki	Nevarnost ledvične okvare.
6-odstotni hidroksietilni škrob HEŠ v fiziološki	Lahko povzroči koagulopatijo, dvig serumske amilaze; malo podatkov za otroke.

Zaradi nevarnosti koagulopatije in ledvične okvare ter kopičenja v organizmu je dovoljeno dati le do 20 mL/kg tt. umetnih plazemskih nadomestkov.

Odstotek anafilaktičnih reakcij pri plazemskih nadomestkih je prav tako različen (Tabela 4)

Tabela 4. Odstotek anafilaktičnih reakcij pri plazemskih nadomestkih (2)

<b>Nadomestek</b>	<b>% anafilaktičnih reakcij</b>
HEŠ	0,006
Želatina	0,038
Dekstran 40, 70	0,001
5-odstotni albumin	0,003
Plazma	visok

Številne študije kažejo, da je hemodinamska učinkovitost koloidov približno štirikrat (3- do 5-krat) večja od kristaloidov: tako je npr. za enak hemodinamski učinek kot 1 L koloidov potrebno 4 L kristaloidov. Tudi med samimi plazemskimi nadomestki so razlik v učinkovitosti (Tabela 5).

Tabela 5. Učinkovitost albuminov in sintetičnih koloidnih raztopin.

	<b>Albumini 5 - 20 %</b>	<b>Želatina 4 %</b>	<b>HEŠ (200/0,5) 6 - 10 %</b>	<b>Dekstran 40 10%</b>	<b>Dekstran 70 6%</b>
<b>Mw</b>	69	30	200	40	70
<b>Ma</b>	69	22,5	71	25	39
<b>Trajanje delovanja (ure)</b>	6-8	3-4	>8	4-6	6-8
<b>Zadrževanje v telesu (ure)</b>	21	7	2-65	6	28-42
<b>Vežanje vode (ml/g)</b>	18	42,8	20	37	29
<b>Povečanje volumna (%)</b>	100	60-80	100-140	170-180	100-150

Mw - povprečna molekularna masa, ki opredeljuje viskoznost (kDa)

Ma - povprečna molekularna masa, ki opredeljuje ozmotski tlak (kDa)

### **Koloidi proti kristaloidom pri odraslih - rezultati meta-analiz**

Leta 1989 je Velanovich (4) objavil prvo analizo 8 velikih študij o uporabi kristaloidov ali koloidov pri travmatskem in septičnem šoku: ugotovil je 5,7-odstotno povečanje smrtnosti pri koloidih. Če pa je upošteval samo septični šok, je bila smrtnost pri koloidih manjša do 7,5%. Prvi objavi Cochrane skupine 1998 v BMJ je sledila podobna analiza reanimacije z albumini pri travmi, opeklinah in po operacijah v 37 študijah: ugotovili so za 4% večje tveganje za smrt pri uporabi albuminov kot pri kristaloidih (5). Choi in sod. (86) pri analizi študij kristaloidov in koloidov samo pri travmatskem šoku niso ugotovili razlik. Sledila je meta-analiza 33 randomiziranih študij Aldersona in

sod. (8), ki so ugotovili, da je tveganje za smrt v različnih študijah šoka za albumin ali svežo sušeno plazmo 6% večje kot pri kristaloidih (kumulativno tveganje 1,34). Kumulativno relativno tveganje je bilo za HEŠ 1,16, želatino 0,50, dekstran 1,24, hipertonično fiziološko raztopino z dekstranom 0,55. Waikar in sod. (8) niso ugotovili prednosti koloidov pred kristaloidi, ugotovili pa so, da je infuzija albuminov lahko koristna pri jetrni cirozi ali pri preteči ledvični odpovedi. Mahlon in Navicki pri meta-analizi 55 pomembnih kliničnih študij pri travmi, opeklinah, in kritično bolnih novorojenčkih nista ugotovila povečane smrtnosti z uporabo albuminov (9). Letos je ponovni pregled podatkov Cochrane sistema pokazal večje relativno tveganje za smrt po uporabi albumina pri hipovolemiji (1,46), opeklinah, (2,40) in hipoalbuminemiji (1,38) (10).

Nedavna klinična študija kritično bolnih odraslih (11) je preučevala vpliv albuminov na koloidno-ozmotski tlak (KOP) in smrtnost. Ugotovili so, da so imeli tisti bolniki, ki niso preživeli, nižje koncentracije albuminov v serumu. Albumini so prispevali le 17% KOP. Povezave KOP s smrtnostjo niso našli. Predpostavljali so, da je vzrok hipoalbuminemiji pri kritično bolnih vnetje (albumin je "negativni" vnetni protein) in/ali hemodilucija.

Nedavno je bil objavljen prispevek Marxa in sod. (12) o primerjavi modificirane želatine (4 in 8%) ter HEŠ-a z RL pri septičnem šoku pri eksperimentalni živali. Dokazali so pomembno izgubo albuminov iz kapilar, kljub temu pa so vzdrževali volumen plazme in KOP z umetnimi koloidi. Živali, zdravljene z RL, so kljub vzdrževanju enakega osrednjega venskega tlaka imele padec plazemskega volumna in slabšo porabo kisika v tkivih in metabolno acidozo. Med koloidi je HEŠ bolj izboljšal srčni utripni volumen in tkivno oksigenacijo kot želatina. V preglednem članku eksperimentalnih študij in kliničnih študij pri septičnem in hemoragičnem šoku je Hasibeder (13) ugotovil boljšo tkivno oksigenacijo pri zdravljenju s koloidi (HEŠ, želatina, kri). Opozoril je na omejitve meta analiz, zlasti heterogeno populacijo bolnikov, različno drugo zdravljenje, različne odmerke tekočin in hitrost dajanja itn.

Nedavno je bilo objavljenih tudi več študij o vplivu RL in koloidov na vnetno dogajanje in apoptozo v raznih organih pri hemoragičnem šoku. Tako je Rhee s sodelavci (14) ugotovil, da je prišlo do aktivacije nevtrofilnih levkocitov po uporabi RL, ne pa krvi. Deb in sodelavci (15) pa so ugotovili, da je prišlo pri reanimaciji z RL do apoptoze ozkega črevesa in jeter, ne pa po uporabi krvi. Ista skupina je tudi ugotovila, da pride po reanimaciji z RL ali HEŠ do apoptoze v pljučih, manj pa po uporabi sveže plazme ali albumina (16).

V nedavni kanadski študiji o uporabi koloidov pri kritično bolnih so ugotovili, da večina zdravnikov predpisuje v šokovnih stanjih koloide, najpogosteje albumine in pentaškrob (17). Utemeljitev za uporabo posameznih koloidov niso dali. Zaključek študije je, da očitno na izbiro sintetičnega koloida vpliva trženje teh pripravkov.

### **Koloidi proti kristaloidom pri otrocih**

Pri opečenih otrocih sta bili napravljeni 2 študiji v velikih opeklinskih centrih Shriners Burns Institute-a v ZDA. V prvi Greenhalgh in sod. (18) niso našli razlike v kliničnem poteku, trajanju hospitalizacije, zapletih in smrtnosti med skupino z večjo koncentracijo albuminov v krvi (25-35 g/L) in skupino z majhno koncentracijo albuminov (15-25 g/L) po končani fazi šoka pri normalno hranjenih opečenih otrocih. V drugi so Sheridan in sod. (19) ugotovili, da huda hipoalbuminemija (10-25 g/L) po prvih 2-3 dneh ni negativno vplivala na pljučno in črevesno funkcijo, celjenje ran in izid zdravljenja, morda zaradi kompenzatornega dviga akutnih vnetnih proteinov. Pri retrospektivni študiji opečenih otrok, zdravljenih ob sprejemu samo s koloidi ali kristaloidi in koloidi, niso našli pomembnih razlik (20).

Za neonatalno populacijo je Greenough na podlagi pregleda slovnice ugotovila, da so bolj priporočljivi kristaloidi kot koloidi tako pri zdravljenju hipovolemije kot tudi dilucijske izmenjave. Prav tako ne svetuje dajanja albuminov pri sicer neprizadetih novorojenčkih

s hipoalbuminemijo in med oživljanjem (21). Študije v preteklosti so sicer pokazale, da so humani albumini učinkoviti pri dvigu tlaka, pospeševanju diureze in korekciji metabolne acidoze, a kristaloidi so bili prav tako učinkoviti in so celo povzročili manj retence tekočin (22). Skupina Greenoughove je nadalje ugotovila, da pri dajanju albuminov nedonošenčkom z zelo nizko porodno težo lahko pride do poslabšanja pljučne funkcije in dolgotrajnejše potrebe po kisiku (23). Pri sledenju nedonošenčkov z zelo nizko porodno težo so ugotovili neugoden vpliv koloidov na kasnejši nevrološki razvoj (24). Na temelju teh izsledkov je skupina za oživljanje novorojenčkov, ki je sodelovala pri pripravi zadnjih priporočil za reanimacijo ameriškega združenja za srce (25), zapisala, naj se pri oživljanju novorojenčkov uporabljajo kristaloidi in, pri krvavitvi, kri, albumine pa je odsvetovala.

Manj je podatkov o priporočljivosti albuminov pri kritično bolnih otrocih, ki slonijo na izsledkih večjih študij. Pri zdravljenju septičnega šoka pri otroku je Carcillo (26) priporočil praviloma kristaloide (RL) – do 60 ml/kg t.t. že pred začetkom intenzivnega zdravljenja. Drugi so pri septičnem šoku svetovali najprej kristaloide (60 ml/kg), nato koloide (27). Nadel in sod. (28) so na temelju dobrih rezultatov zdravljenja septičnega šoka pri meningokokni sepsi otroka s humanimi albumini (do 80 ml/kg tt) ugotovili, da ostajajo humani albumini koloid izbire pri hudem šoku otroka. V priporočilih ameriškega združenja za srce (29) se sicer za reanimacijo priporočajo kristaloidne raztopine, vendar poudarjajo, da ni trdnega dokaza za škodljivost uporabe albuminov. Gupta in Tasker sta ugotovila (30), da ni dovolj podatkov v slovstvu, da bi priporočila dajanje humanih albuminov hipoalbuminemičnim otrokom z onkološko boleznijo.

## **Sklep**

Številne meta-analize študij humanih albuminov pri šoku, travmi in opeklinah sicer niso prepričljivo pokazale škode pri uporabi humanih albuminov, so pa pokazale na potrebo ponovnega preverjanja indikacij za dajanje koloidov, zlasti albuminov. Tako v nedavnem komentarju J.L.Vincent (31) postavlja na prvo mesto med potrebnimi multicentričnimi študijami v enotah intenzivne terapije izbor tekočinskega zdravljenja pri šoku.

Na Kliničnem oddelku za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo smo v zadnjih letih zmanjšali porabo humanih albuminov zlasti pri hipoalbuminemiji od 226 enot ( $\alpha$  100 ml Octagam-a) leta 2000, prek 169 enot leta 2001 na 40 enot v 10 mesecih leta 2002.

## LITERATURA

1. Derganc M. Tekočinsko zdravljenje otroka s kirurškim obolenjem. *Zdrav vestn* 1980; 49:519-23.
2. Haljamäe H. Albumin to use or not to use? Contemporary alternatives. In: Baron JF, Treib J eds. Volume replacement. Springer, Berlin, 1998:1-22.
3. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomized trials. *BMJ* 1998;317:23-24.
4. Velanovich V. Crystalloid versus colloid resuscitation: a meta-analysis of mortality. *Surgery* 1989;105:65-71.
5. Schierhout G, Roberts I. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solution in critically ill patients: a systematic review of randomised trials. *BMJ* 1998;316:961-4.
6. Choi PT, Yip G, Quinonez LG, Cook DJ. Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: a systematic review. *Crit Care Med* 1999;27:200-10.
7. Alderson P, Schierhout G, Roberts I, Bunn F. Colloids versus crystalloids for resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD000567.
8. Waikar SS, Chertow GM. Crystalloids versus colloids resuscitation in shock. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2000;9:501-4.
9. Mahlon MW, Navicki RJ. Patient survival after human albumin administration. *Ann Intern Med* 2001;135:149-64.
10. The A, Bunn, Lefebvre C, Li W, Li L, Roberts I, Schierhout G. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients (Cochrane review). *Cochrane database Syst Rev* 2002;CD001208
11. Blunt MC, Nicholson JP, Park GR. Serum albumin and colloid osmotic pressure in survivors and non-survivors. *Anesthesia* 1998;53:755-61.
12. Marx G, Cobas Meyer T, et al. Hydroxyethylstarch and modified fluid gelatine maintain plasma volume in a porcine model of septic shock with capillary leakage. *Intensive Care Med* 2002;28:629-35.
13. Hasibeder WR. Fluid resuscitation during capillary leakage: does the type of fluid make the difference. *Intensive Care Med* 2002;28:532-4.
14. Rhee P, Burris D, Kaufmann C, Pikoulis M, Austin B, Ling G, Harviel D, Waxman K. Lactated Ringer's solution resuscitation causes neutrophil activation after haemorrhagic shock.
15. Deb S, Martin B, Sun L, Ruff P, Burris D, Rich N, DeBreux S, Austin B, Rhee P. Resuscitation with lactated Ringer's solution in rats with haemorrhagic shock induce immediate apoptosis. *J Trauma* 1999;46:582-8.
16. Deb S, Martin B, Talens E, Burris D, Kaufmann C, Rich N, Rhee P. Lactated Ringer's solution and hetastarch but not plasma resuscitation after rat hemorrhagic shock is associated with immediate lung apoptosis by the up-regulation of the Bax protein. *J Trauma* 2000;49:47-53.
16. Miletin MS, Stewart TE, Norton PG. Influence on physicians choices of intravenous colloids. *Intensive Care Med* 2002;28:917-24.
18. Greenhalgh DG, Housinger TA, Kagan RJ, Rieman M, James L, Novak S, Farmer L, Warden DG: Maintenance of serum albumin levels in pediatric burn patients: a prospective, randomized trial. *J Trauma* 1995;39:67-73.
19. Sheridan D, Prelack K, Cunningham JJ. Physiologic hypoalbuminemia is well tolerated by severely burned children. *J Trauma* 1997;44:48-452.
20. Cocks AJ, O'Connell A, Martin H. Crystalloids, colloids, and kids: a review of paediatric burns in intensive care. *Burns* 1998;24:17-24.
21. Greenough A. Use and misuse of albumin infusions in neonatal care. *Eur J Pediatr* 1998;699-702.
22. So KW, Fok TF, Ng PC, Wong WW, Cheung KL. Randomised controlled trial of colloid or crystalloid in hypotensive preterm infants. *Arch Dis Child* 1997; 76:F43-F 46.
23. Kawadia V, Greenough A, Dimitriou G, Hooper R. Randomised trial of fluid restriction in ventilated very low birth weight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;83:F91-96. 2
24. Greenough A, Cheeseman P, Kawadia V, Dimitriou G, Morton M. Colloid infusion in the perinatal period and abnormal neurodevelopmental outcome in very low birth weight infants. *Eur J Pediatr* 2002;161:319-23.
25. Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Part 11: Neonatal resuscitation. *Circulation* 2000;102 (Suppl 1):I-343-I 358.
26. Carcillo JA, Davis AL, Zaritsky A. Role of early fluid resuscitation in pediatric septic shock. *JAMA* 1991; 266(9): 1242-5.
27. Giroir BP, Levin DL, Perkin RM. Shock. In: Levin D L, Morris FC eds. *Essentials of pediatric intensive care*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Churchill Livingstone, 1997: 280-301.
28. Nadel S, Munter C, Britto J, Levin M, Habib P. Albumin: saint or sinner? *Arch Dis Child* 1998;79:384-5.
29. Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care: Cardiovascular Care. Part 10: Pediatric advanced life support. *Circulation* 2000;102 (Suppl 1):I-291-I 342.
30. Gupta S, Tasker R. Does giving albumin infusion in hypoalbuminaemic children with oncological disease affect colloid osmotic pressure and outcome? *Arch Dis Child* 2002;86:380-1.
31. Vincent JL. The randomized controlled trial turns pro. *Intensive Care Med* 2002;28:1200-2.