

KLINIKA KARDIOCHIRURGII KATEDRY KARDIO-TORAKOCHIRURGII
UNIwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

Marcin Ligowski

**Ocena przydatności nowego fizjologicznie zrównoważonego
roztworu hydroksyetylowanej skrobi 130/0,42
w zabiegach z użyciem krążenia pozaustrojowego**

ROZPRAWA DOKTORSKA

Promotor: Prof. UM dr hab. med. Marek Jemielity

Poznań 2012

Drogim Rodzicom

Skróty

	nazwa angielska	nazwa polska
AaDO ₂	alveolar-arterial oxygen tension difference	pęcherzykowo-tętnicza różnica ciśnień parcjalnych tlenu
ACT	activated clotting time	aktywowany czas krzepnięcia
AlAT	alanine aminotransferase	aminotransferaza alaninowa
ALI	acute lung injury	ostre uszkodzenie płuc
APTT	activated partial thromboplastin time	aktywowany czas częściowej tromboplastyny, czas kaolinowo-kefalinowy
ARDS	acute respiratory distress syndrom	zespół ostrej niewydolności oddechowej
AspAT	aspartate aminotransferase	aminotransferaza asparaginianowa
BIS	bispectral index	wskaźnik bispektralny
BMI	body mass index	wskaźnik masy ciała
BSA	body surface area	powierzchnia ciała
CBA	cytometric bead array	cytometria przepływowa
CI	cardiac index	wskaźnik sercowy
COP	colloid osmotic pressure	ciśnienie koloido-osmotyczne
CPB	cardiopulmonary bypass	krążenie pozaustrojowe
CRP	C reactive protein	białko C-reaktywne
CVP	central venous pressure	ośrodkowe ciśnienie żyłne
DOI	digital object identifier	cyfrowy identyfikator dokumentu elektronicznego (przypisy)
ECC	extracorporeal circulation	krążenie pozaustrojowe
ECFV	extracellular fluid volume	objętość zewnątrzkomórkowa
etCO ₂	end tidal CO ₂	końcowo-wydechowe stężenie CO ₂
EVLW	extra vascular lung water	pozanaczyniowa woda płucna
FiO ₂	fraction of inspired oxygen	zawartość tlenu w mieszaninie oddechowej
GFR	glomerular filtration rate	współczynnik przesączania kłębuszkowego
HES	hydroxyethyl starch	hydroksyetylowana skrobia
HR	heart rate	Częstotliwość rytmu serca

ICFV	intracellular fluid volume	objętość wewnątrzkomórkowa
IL	interleukin	Interleukina
INF	interferon	interferon
INR	international normalized ratio	międzynarodowy współczynnik znormalizowany
ISFV	interstitial fluid volume	objętość śródmiąższowa
LVEF	left ventricular ejection fraction	frakcja wyrzutowa lewej komory
MAP	mean arterial pressure	średnie ciśnienie tętnicze
MPAP	mean pulmonary arterial pressure	średnie ciśnienie tętnicze w tętnicy płucnej
PaO ₂	arterial oxygen partial pressure	tętnicze ciśnienie parcjalne tlenu
PCWP	pulmonary capillary wedge pressure	ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej
PEEP	positive end expiratory pressure	dodatnie ciśnienie końcowo-wydechowe
ppm	parts per milion	części na milion
Priming	prime solution	objętość wstępnie wypełniająca układ pozaustrojowy
PT	prothrombin time	wskaźnik protrombinowy
PV	plasma volume	objętość osocza
PVRI	pulmonary vascular resistance index	Wskaźnik płucnego oporu naczyniowego
Qs/Qt	shunt equation	żylny przeciek śródplucny
RVSP	right ventricular systolic pressure	Szczytowe ciśnienie w prawej komorze serca podczas skurczu
SIRS	systemic inflammatory response syndrom	uogólniona odpowiedź zapalna
SVRI	systemic vascular resistance index	Wskaźnik systemowego oporu płucnego
TNF	tumor necrosis factor	czynnik martwicy nowotworów
tpO ₂	tissue pressure of oxygen	tkankowa prężność tlenu

Spis treści

1. Wstęp	3
1.1. Krążenie pozaustrojowe	3
1.2. Fizjologia przedziałów płynowych ustroju	4
1.3. Płyny zrównoważone	6
1.4. Krystaloidy	7
1.5. Koloidy	8
1.6. Zastosowanie koloidów w kardiologii	11
2. Cel badania	16
3. Chorzy i metody.....	17
3.1. Dobór i charakterystyka chorych	17
3.2. Zabieg operacyjny	19
3.3. Pomiary i oznaczenia.....	22
3.4. Cytometryczny pomiar stężenia cytokin Th1/Th2 w płynach ustrojowych przy użyciu metody Cytometric Bead Array (CBA).....	24
3.5. Metody statystyczne	26
4. Wyniki	27
4.1. Ocena przebiegu klinicznego	27
4.2. Pomiary hemodynamiczne	30
4.3. Parametry wymiany gazowej	35
4.4. Parametry układu krzepnięcia	38
4.5. Parametry funkcji nerek	40
4.6. Parametry odpowiedzi zapalnej.....	42
4.7. Wybrane badania laboratoryjne.....	47
5. Omówienie wyników i dyskusja	51
5.1. Bariera naczyniowa	52
5.2. Bilans płynowy.....	53
5.3. Hipotonia w trakcie krążenia pozaustrojowego	54

5.4. Hemodilucja a hematokryt	55
5.5. Pomiary hemodynamiczne	57
5.6. Wymiana gazowa	58
5.7. Zaburzenia krzepnięcia.....	60
5.8. Zaburzenia funkcji nerek.....	61
5.9. Odpowiedź zapalna	63
5.10. Różnice pomiędzy preparatami HES najnowszej generacji.....	66
5.11. Podsumowanie	68
6. Wnioski.....	71
7. Streszczenie	72
8. Abstract	75
9. Piśmiennictwo	78

1. Wstęp

1.1. Krążenie pozaustrojowe

Serce to narząd, który stosunkowo najdłużej pozostawał niedostępny dla interwencji chirurgicznej. Dopiero rozwój medycyny, upowszechnienie się intubacji dotchawiczej i stosowanie wentylacji mechanicznej pozwoliło na bezpieczne otwarcie klatki piersiowej. Przedtem każda taka interwencja kończyła się trudną do opanowania niewydolnością oddechową. Z przełomu XIX i XX wieku pochodzą pierwsze wzmianki o udanych operacjach serca związanych z urazami. Dalszy rozwój chirurgii serca uzależniony był od mającego dopiero nastąpić postępu w zakresie technik operacyjnych, technologii materiałowych, farmakologii, krwiolécznictwa i diagnostyki chorób sercowo-naczyniowych. Jednak największą przeszkodą ograniczającą postęp kardiologii był brak urządzeń pozwalających zastąpić pracę serca, co pozwoliłoby na swobodny dostęp do operowanego narządu. Dopiero w połowie XX wieku, po wielu latach prób na zwierzętach, udało się skonstruować i po raz pierwszy użyć urządzenie do krążenia pozaustrojowego (*ang. cardiopulmonary bypass - CPB*). Pierwszą udaną operację na otwartym sercu z użyciem tej metody w 1953 roku przeprowadził jej konstruktor John Gibbon¹. Kolejnym krokiem w rozwoju kardiologii było połączenie krążenia pozaustrojowego z hipotermią i dowieńcowym podaniem wysokopotasowego płynu kardioplegicznego mającego zatrzymać serce w rozkurczu, co znacznie zmniejszało uszkodzenie serca wynikające z niedokrwienia. Początkowo notowano liczne powikłania wynikające z niedoskonałości konstrukcyjnych i materiałowych nowej metody, skutkujące śmiertelną niewydolnością narządów, skazą krwotoczną czy uszkodzeniem centralnego układu nerwowego. Przez blisko 60 lat, jakie minęły od pierwszej aplikacji, urządzenia do krążenia pozaustrojowego zostały mocno udoskonalone. Prymitywne oksygenatory spieniające zastąpiono membranowymi, zaczęto stosować biokompatybilne dreny powlekane heparyną a nowoczesne techniki operacyjne pozwoliły skrócić czas zakleszczenia aorty i czas samego krążenia pozaustrojowego. Do dnia dzisiejszego nie udało się jednak całkowicie wyeliminować zaburzeń w funkcjonowaniu poszczególnych narządów po zabiegach z użyciem tej metody. Mimo, że w mniejszej skali, nadal obserwuje się upośledzenie wymiany gazowej w płucach, zaburzenia krzepnięcia, pogorszenie funkcji nerek oraz zaburzenia neurologiczne i poznawcze. Wśród głównych przyczyn odpowiedzialnych za powikłania narządowe wymienia się dzisiaj niepulsacyjny przepływ krwi, aktywację uogólnionej odpowiedzi zapalnej w wyniku kontaktu z obcymi powierzchniami elementów maszyny płuco-serce, hipotermię a także gwałtowną hemodilucję towarzyszącą tej metodzie. Przed podłączeniem do pacjenta, system kaniul układu pozaustrojowego musi zostać

wypełniony płynem i objętość ta (*priming, ang. prime solution*) wynosi zwykle ok 1500-2000ml. W chwili rozpoczęcia krążenia pozaustrojowego dochodzi do gwałtownego rozcieńczenia krwi tym płynem. Prowadzi to do zaburzeń gospodarki kwasowo-zasadowej, zmian stężenia poszczególnych elektrolitów, spadku stężenia hemoglobiny i substancji osmotycznie czynnych a także gwałtownych przesunięć płynów pomiędzy przestrzeniami wewnątrznacyniową, poza- i wewnątrzkomórkową. Z drugiej strony rozcieńczenie krwi obniża jej lepkość i poprawia przepływ przez narządy, co istotne jest zwłaszcza w hipotermii, która lepkość krwi wzmacnia. Dlatego optymalizacja objętości i rodzaju płynów wypełniających wstępnie układ pozaustrojowy, mogąca zmniejszyć skalę powstających gwałtownie zaburzeń, cały czas jest przedmiotem badań i naukowych dociekań.

Mimo to, że krążenie pozaustrojowe stosuje się od lat, optymalny skład płynu wypełniającego układ nie został dotychczas jednoznacznie określony. Początkowo podejmowano próby uniknięcia hemodilucji używając świeżej, heparynizowanej krwi. Wymagało to jednak zgromadzenia dużej ilości krwi od kilku dawców, było związane z wysokim ryzykiem przeniesienia zakażenia, wzrostem poziomu wolnej hemoglobiny w krążeniu, prowadziło do immunizacji² i było zasadniczą przyczyną „zespołu płuca poperfuzyjnego”³. Dzisiaj powszechną metodą jest stosowanie hemodilucji przy pomocy różnych dostępnych płynów, najczęściej krystaloidów lub koloidów, które w zależności od ośrodka, w różnych proporcjach wchodzi w skład płynu wypełniającego układ pozaustrojowy. Zarówno jedne jak i drugie, płyny te nie są wolne od wad, stąd też nie uzyskano jak dotąd twardych dowodów na wyższość któregoś z nich. W ankiecie przeprowadzonej w 2000r w Wielkiej Brytanii i Irlandii, w 33 ośrodkach kardiochirurgicznych nie było nawet dwóch, w których stosowano by taki sam „priming”⁴. W niniejszej pracy podjęta zostanie próba odpowiedzi na pytanie, czy zastosowanie w składzie płynu wstępnie wypełniającego układ pozaustrojowy najnowszej generacji fizjologicznie zbilansowanego roztworu 6% hydroksyetylowanej skrobi 130/0,42 może przynieść wymierne korzyści dla pacjenta poddanego operacji w krążeniu pozaustrojowym.

1.2. Fizjologia przedziałów płynowych ustroju

U dorosłego człowieka woda stanowi około połowy jego masy ciała. Ta proporcja zmienia się w zależności od płci, wieku i budowy ciała. Osoby z dużą ilością tkanki tłuszczowej oraz starsze mają procentowo mniejszą zawartość całkowitej wody w organizmie⁵. W przedziale wewnątrzkomórkowym (*ang. intracellular fluid volume - ICFV*) znajduje się 2/3 całkowitej objętości wody i stanowi ona 30-40% masy ciała. Pozostała jedna

trzecia objętości wody (20% masy ciała) pozostaje w przedziale zewnątrzkomórkowym (*ang. extracellular fluid volume - ECFV*). Przy masie ciała 75kg prawie 30 litrów wody znajduje się w komórkach ciała(!), a tylko około 15 litrów pozakomórkowo. Osocze wypełniające nasz układ krążenia (*ang. Plasma Volume - PV*) stanowi zaledwie niewielki odsetek całkowitej wody w organizmie i wynosi około 3 litrów. W dwóch głównych kompartmentach płynowych, wewnątrz- i zewnątrzkomórkowym, panuje zupełnie inne środowisko jonowe. Głównymi kationami płynu wewnątrzkomórkowego są potas i magnez, głównymi anionami fosforany i białka. W płynie zewnątrzkomórkowym sód jest przeważającym kationem, natomiast chlorki i wodorowęglany to najliczniejsze aniony. Część płynu zewnątrzkomórkowego, która pozostaje wewnątrz naczyń krwionośnych, wraz z elementami morfotycznymi składa się na całkowitą objętość krążącej krwi. To, jaka część płynu zewnątrzkomórkowego znajduje się w obrębie naczyń krwionośnych, a ile w przestrzeni śródmiąższowej (*ang. interstitial fluid volume - ISFV*), zgodnie z zasadą Starlinga dotyczącą wymiany płynów przez bariery naczyniowe, zależy przede wszystkim od ciśnienia onkotycznego białek osocza. Te pozostające w osoczu cząsteczki ze względu na swoją wielkość nie przechodzą przez przepuszczalne błony ustrojowe, zatrzymując cząsteczki wody. Całkowity wpływ białek osocza na zawartość wody w osoczu nazywa się ciśnieniem koloidoosmotycznym (*ang. colloid osmotic pressure - COP*)⁵.

Wyżej opisane proporcje pomiędzy przestrzeniami płynowymi mają zasadnicze znaczenie dla zrozumienia dystrybucji podawanych roztworów krystaloidowych i koloidowych. W przypadku krystaloidów tylko 20% ich objętości pozostaje w łożysku naczyniowym, gdyż zwiększają one równomiernie objętość całej przestrzeni pozakomórkowej. W takiej sytuacji, aby zwiększyć objętość krwi krążącej o 1 litr trzeba przetoczyć 5 litrów płynu, zwiększając objętość przestrzeni śródmiąższowej o 4 litry (o 1/3!)⁶. Przy takim postępowaniu, po uzupełnieniu utraty pierwszego litra krwi objętość osocza wraca do normy, ale przestrzeń śródmiąższowa zwiększa się znacznie bardziej niż objętość krwi, z fizjologicznych 12 do 16 litrów. Zmienia się wobec tego stosunek objętości osocza do płynu pozanaczyniowego (PV/ISFV) wynoszący fizjologicznie 1:5, wzrastając do 1:6,7. Aby uzupełnić następny litr utraconej krwi trzeba przetoczyć aż 6,7 litra krystaloidów⁶. Wraz ze zwiększaniem objętości przetoczonych płynów krystaloidowych w sposób stały zmniejsza się ta ich część, która po przetoczeniu pozostaje wewnątrz naczyniowo. Zwiększa się w postępie geometrycznym objętość śródmiąższowa, wzrasta masa ciała oraz pojawiają się obrzęki. Przetaczanie płynów koloidowych ze względu na obecność zawieszonych w nich makrocząstek wiążących wodę, nie zwiększa objętości pozanaczyniowej i nie wpływa

znacząco na obniżenie ciśnienia koloidoosmotycznego. Płyny te utrzymują się w przestrzeni wewnątrznaczyniowej, a czas przez jaki zwiększają objętość osocza zależy od farmakokinytyki danego preparatu.

Układ pozaustrojowy po połączeniu z układem krążenia pacjenta staje się przedłużeniem systemu naczyń i tym samym zwiększa przestrzeń wewnątrznaczyniową. Mamy więc do czynienia z sytuacją, gdy nagle potrzebna staje się objętość do wypełnienia dodatkowych „naczyni”. Objętość, która nie będzie przedostawać się poza światło naczyń. Z tego punktu widzenia koloidy wydają się zdecydowanie właściwszym sposobem na wypełnienie układu pozaustrojowego.

1.3. Płyny zrównoważone

Najbardziej popularne płyny krystaloidowe, 0,9% roztwór NaCl i płyn Ringera w świadomości wielu lekarzy nadal pozostają bezpiecznymi środkami krwiozastępczymi. Stosowanie ich podczas masywnych przetoczeń może jednak prowadzić do negatywnych konsekwencji spowodowanych faktem, że w swojej budowie płyny te dalekie są od wzorca elektrolitowego osocza. W ich składzie znajduje się zbyt duży, нефізjologiczny ładunek chloru (154-155 mmol/l) i sodu (148-154 mmol/l), nie ma natomiast anionów wodorowęglanowych. Podanie dużych ilości jonów chloru może indukować kwasicę hiperchloremiczną, a w konsekwencji obkurczenie naczyń nerkowych ze spadkiem przesączania kłębuszkowego⁷ lub zmniejszenie się perfuzji trzewnej⁸. Dodatkowo każdy wlew krystaloidów nie zawierających fizjologicznego buforu pod postacią wodorowęglanu powoduje kwasicę z rozcieńczenia. Zmniejsza się bowiem stężenie HCO_3^- spowodowane rozcieńczeniem puli tych anionów w całym przedziale pozakomórkowym⁶. Zastosowanie wodorowęglanu sodu w roztworach krystaloidów na skalę przemysłową nie jest możliwe ze względu na niestabilność takich roztworów. W ich miejsce można użyć odpowiednio stężonych anionów ulegających w organizmie metabolizmowi do HCO_3^- . Pojawiły się one dopiero w następnych generacjach krystaloidów, najczęściej jako aniony octanowe (płyn wieloelektrolitowy) lub mleczanowe (Sterofundin, mleczan Ringera). Aniony te po przetoczeniu metabolizowane są w wątrobie lub mięśniach z uwolnieniem jonów HCO_3^- , zapobiegając w myśl równania Hendersona-Hasselbalcha powstawaniu kwasicy z rozcieńczenia.

Przetaczanie preparatów koloidowych może powodować podobne zaburzenia jak opisane powyżej. Wynika to z faktu zawieszenia cząsteczek koloidu w nośniku krystaloidowym, najczęściej w 0,9% NaCl. Dotyczy to szczególnie kolejnych generacji

preparatów HES. Modyfikując cząsteczkę hydroksyetylowanej skrobi udało się poprawić jej profil bezpieczeństwa i właściwości farmakokinetyczne obserwując coraz mniej efektów niepożądanych, ale dopóki rozpuszczalnikiem pozostaje 0,9%NaCl, przetaczanie dużych objętości takich płynów niesie ze sobą ryzyko rozwoju omówionych wcześniej zaburzeń.

Roztwór zrównoważony odzwierciedla fizjologiczny wzorzec elektrolitów w zakresie zawartości sodu, potasu, wapnia, magnezu i chlorków i ich udziału w osmolalności, a także fizjologiczną równowagę kwasowo-zasadową, osiągniętą przez zastąpienie wodorowęglanów anionami ulegającymi metabolizmowi. Należy pamiętać, że jeżeli dochodzi do upośledzenia funkcji wątroby i nerek, dwóch głównych narządów odpowiedzialnych za metabolizm mleczanów, to przetoczenie płynów buforowanych mleczanami może nasilić już istniejącą kwasicę mleczanową. W takim przypadku stosowanie preparatów zawierających jako bufor aniony octanowe wydaje się korzystniejsze, gdyż mogą one być metabolizowane przez większość tkanek ustroju⁹. Mechanizm rozwoju zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej związany z masywnymi przetoczeniami krystaloidów o niezrównoważonym składzie, sugeruje zastąpienie ich preparatami, których stosowanie jest wolne od takich następstw. W szczególności dotyczy to zabiegów z użyciem krążenia pozaustrojowego, gdzie mamy do czynienia z dużym ładunkiem dostarczonych płynów w czasie operacji. Wprowadzenie do praktyki klinicznej preparatów koloidowych z nośnikiem krystaloidowym o zrównoważonym składzie elektrolitowym pozwoliło na zaprojektowanie tego badania.

1.4. Krystaloidy

Tanie i ogólnodostępne, były przez lata podstawowymi roztworami służącymi do wypełniania łożyska naczyniowego. Farmakokinetyka tych płynów powoduje, że w łożysku naczyniowym utrzymują się bardzo krótko, jak wcześniej wspomniano trzy czwarte objętości przedostaje się do przestrzeni pozanaczyniowej, a zatem przetoczenie 1 litra krystaloidów skutkuje zwiększeniem objętości śródnaczyniowej zaledwie o 180 - 250 ml⁵. Konieczność podania dużej objętości tych płynów prowadzi do przeładowania płynami przestrzeni pozanaczyniowej i obrzęku tkanek, który uciskając kapilary utrudnia wykorzystanie tlenu przez tkanki. Taki jatrogeny obrzęk tkanek charakteryzuje się znacznym przyrostem masy ciała chorego, gorszym gojeniem się ran, koniecznością prowadzenia dłuższej wentylacji mechanicznej i dłuższym pobytem na oddziale intensywnej terapii. Płyn gromadzi się głównie w tkankach o dużej podatności, takich jak skóra i tkanka łączna, co czasami może mylnie sugerować przewodnienie, pomimo nadal istniejących niedoborów objętości krwi krążącej⁹. Jeżeli przetaczając krystaloidy stosuje się płyn niezbilansowany (a nadal najczęściej

stosowanym płynem poza oddziałami IOM jest 0,9% NaCl oraz płyn Ringera) dochodzi do dalszych powikłań związanych z hiperchloremią, kwasicą i spadkiem diurezy. Ale przetoczenie nawet zbilansowanych roztworów krystaloidów, które odzwierciedlają fizjologiczny wzorzec elektrolitów w zakresie sodu, potasu, wapnia, magnezu i chlorków jak również fizjologiczną równowagę kwasowo-zasadową, prowadzi do rozcieńczenia substancji osmotycznie czynnych i spadku ich stężenia, obniżając znacznie ciśnienie koloidoosmotyczne (COP) i sprzyjając rozwojowi obrzęku płuc. Przeprowadzone dotąd badania nad wpływem krystaloidów na funkcję układu krzepnięcia nie dały jednoznacznych odpowiedzi. Pojawiły się pojedyncze doniesienia, że masywne przetoczenia krystaloidów mogą w niewyjaśnionym dotąd mechanizmie prowadzić do nadkrzepliwości¹⁰.

1.5. Koloidy

Koloidy są wielkocząsteczkowymi substancjami, służącymi przede wszystkim do zastępowania osocza oraz wyrównywania strat objętości wewnątrznaczyniowej. Wprowadzono je do klinicznego zastosowania na początku XX-wieku. W 1915 roku po raz pierwszy przetoczono roztwór żelatyny. Albuminy zarejestrowano w USA w 1943 roku. Dekstrany pojawiły się w latach 40-tych, a od lat 50-tych zeszłego wieku wprowadzane są kolejne preparaty hydroksyetylowanej skrobi. Przy stosowaniu koloidów, dla uzyskania porównywalnych efektów hemodynamicznych, wymagana jest podaż znacznie mniejszych objętości niż w przypadku krystaloidów. Nie obniżają one ciśnienia koloidoosmotycznego, odpowiedzialnego za wypełnienie łożyska naczyniowego. Płyny te można podzielić na koloidy naturalne jak albuminy ludzkie czy świeżo mrożone osocze i koloidy sztuczne. To drugie określenie może być trochę mylące. Należy mieć świadomość, że zarówno dekstrany, roztwory żelatyny, jak i kolejne generacje hydroksyetylowanej skrobi są również pochodzenia biologicznego¹¹. Dekstrany to wielkocząsteczkowe polisacharydy wytwarzane enzymatycznie przez bakterie *Leuconostoc mesenteroides* z sacharozy, melasy i siarczanu sodowego⁵. Żelatyny są polidispersyjnymi roztworami polipeptydów powstałych w wyniku degradacji bydlęcego kolagenu⁹ a hydroksyetylowana skrobia (*ang. hydroxyethyl starch - HES*) jest pochodną amylopektyn zawartych w różnych rodzajach kukurydzy, ziemniaków i zbóż⁵. Stąd w literaturze coraz częściej zamiast nazwy „synthetic” używa się określenia „koloidy bezbiałkowe” (*ang. nonprotein colloids*)¹⁰.

Albumina to hydrofilna, produkowana w wątrobie, naturalnie występująca proteina o masie cząsteczkowej 66000 do 69000 D. Ma bardzo długi czas półtrwania wynoszący 17-18 dni. W warunkach fizjologicznych jedna trzecia znajduje się w przestrzeni

wewnątrznaczyniowej a dwie trzecie w przestrzeni pozanaczyniowej. W ciągu godziny 5% wszystkich cząsteczek albuminy wymienia się pomiędzy przestrzenią wewnątrz- i pozanaczyniową. Zdolność do przemieszczania się przez błony pozwala na zmobilizowanie przez organizm puli pozanaczyniowej w ciągu doby i zwiększenie ciśnienia koloidoosmotycznego, za które proteiny te są odpowiedzialne w 70-80%. Naruszenie integralności śródbłonna, w przypadku odpowiedzi zapalnej czy np. krążenia pozaustrojowego, może zakłócić tę równowagę i przesunąć albuminy do przestrzeni pozanaczyniowej wbrew gradientowi stężeń, powodując przemieszczenie płynów do przestrzeni śródmiąższowej^{9,10,12}. Mimo, że jakość produkowanych ostatnio preparatów albumin znacznie wzrosła a co za tym idzie zmalało ryzyko powikłań związanych z zanieczyszczeniami roztworu czy możliwością przeniesienia zakażenia, ich stosowanie cały czas budzi kontrowersje. W metaanalizie z roku 2004 obejmującej 21 badań porównujących użycie albumin i krystaloidów w składzie płynu wypełniającego układ pozaustrojowy, Russell i wsp.¹³ wskazali na mniejsze upośledzenie funkcji płytek, wyższe ciśnienie koloidoosmotyczne oraz mniejsze zapotrzebowanie na płyny w grupie z albuminą. Kilka lat wcześniej, w roku 1998 pojawiła się inna metaanaliza obejmująca 30 badań, z której wynikało, że stosowanie roztworów albuminy zwiększa śmiertelność o 6%¹⁴. W 2004 roku opublikowano wyniki dużego, prospektywnego badania SAFE z randomizacją (*Saline versus Albumin Fluid Evaluation*) 7000 chorych, wykazując że ryzyko zgonu wśród pacjentów oddziałów intensywnej terapii otrzymujących roztwór albumin lub soli fizjologicznej nie różniło się¹⁵.

Dekstrany to polidispersyjne roztwory wielkocząsteczkowych polimerów glukozy. W praktyce stosowane roztwory mają średnią masę cząsteczkową 40 000- 70 000 D. Preparatów tych praktycznie nie stosuje się już ponieważ wykazano, że mają one działanie antykoagulacyjne, mogą wywoływać ostrą niewydolność nerek oraz stosunkowo często reakcje anafilaktyczne. Innymi skutkami ubocznymi podawania dekstranów jest możliwość fałszowania wyników oznaczeń poziomu glikemii, białka całkowitego oraz utrudnianie oznaczenia grupy krwi i wykonania próby zgodności.

Żelatyny to roztwory polipeptydów powstałych w wyniku degradacji bydłowego kolagenu. Są to roztwory 3-5% o średniej masie cząsteczkowej 30 000-35 000D. W stosunku do innych koloidów efekt objętościowy jest słabszy i wynika z niskiego stężenia cząsteczek koloidowych w roztworze. Wyższych stężeń nie stosuje się jednak, ponieważ doprowadza to do żelifikacji preparatów. Żelatyny nie kumulują się w organizmie, a stosunkowo małe cząsteczki są szybko eliminowane głównie z moczem i częściowo przez przewód

pokarmowy. Stąd bardzo krótki czas utrzymywania się w łożysku naczyniowym dla żelatyn, czas półtrwania wynosi 2-3 godziny. Żelatyny nie mają tak dobrych właściwości reologicznych jak skrobie średnicząsteczkowe, powszechnie uważa się, że ich wpływ na funkcje układu krzepnięcia nie jest istotny. Roztwory stosunkowo często wywołują reakcje anafilaktyczne. Z tego powodu żelatyny od 1978 r. zostały wycofane z rynku w USA.

HES to roztwór skrobi, polisacharydu będącego formą magazynową glukozy u roślin. Po podaniu dożylnym ulega w organizmie bardzo szybkiej hydrolizie pod wpływem α -amylazy. Poprzez podstawienie grup hydroksylowych do cząsteczek glukozy tworzących skrobię, uzyskano większą stabilność roztworu i zwolnienie działania α -amylazy. Hydroksyetylacja dodatkowo zwiększa powinowactwo do cząsteczek wody. Podstawniki łączą się z atomami węgla w pierścieniu glukozy w pozycji C2, C3 lub C6. Sposób hydroksyetylacji nie pozostaje bez znaczenia na farmakokinetykę preparatu, podstawienie tej grupy przy węglu C2 daje największą odporność na amylazę, a pojedyncze cząsteczki glukozy mogą mieć od zera do trzech grup hydroksyetylowych. Określając współczynnik C2/C6, dowiadujemy się jaki procent grup hydroksylowych trafił do pozycji C2. Parametrem opisującym procent wysycenia cząsteczki skrobi grupami hydroksyetylowymi jest, podawany zawsze na opakowaniu stopień podstawienia, który oblicza się przez zliczenie całkowitej liczby grup hydroksyetylowych i podzielenie ich liczby przez liczbę cząsteczek glukozy⁹. Kolejnym czynnikiem wpływającym na farmakokinetykę roztworów skrobi jest jej masa cząsteczkowa. Wyższa masa zapewnia wolniejszą eliminację z ustroju, gdyż dłużej trwa rozfragmentowanie jej przez enzym do wielkości poniżej 50 000D, czyli poniżej progu nerkowego. Metabolizm HES odbywa się właśnie poprzez produkcję coraz mniejszych cząsteczek, które są eliminowane z moczem. Rozkład hydroksyetylowanej skrobi nie jest kontynuowany do uzyskania glukozy, dlatego przetoczenie tych preparatów nie powoduje wzrostu poziomu glikemii (!)⁹. Te dwie cechy roztworów HES, czyli masa cząsteczkowa oraz stopień podstawienia podane są na każdym opakowaniu jako ułamek: *masa cząsteczkowa w kD/stopień podstawienia*, np. HES 200/0,5. Początkowo produkowano roztwory o bardzo dużej cząsteczce (450kD) i wysokim stopniu podstawienia (0,7). Wydawało się to uzasadnione, gdyż roztwór taki miał największą siłę osmotyczną i utrzymywał się najdłużej w krążeniu. Niestety miał także najbardziej wyrażone działania niepożądane. Zmniejszenie masy cząsteczkowej do 200 kD i dobranie stopnia podstawienia 0,5 wydawało się bardzo dobrym kompromisem. Preparat taki przez długie lata był najbardziej popularnym roztworem HES w Europie. Od niedawna pojawiła się III generacja roztworów HES – 130/0,4-0,42. Zmniejszono średnią wielkość cząsteczki skrobi i stopień podstawienia, co przyspiesza

rozkład metaboliczny, jednak stosunkowo wysoki stosunek C2/C6 (9:1 – 6:1) w nowej cząsteczce przeciwdziała szybkiemu rozpadowi. W rezultacie otrzymano preparat o podobnym efekcie objętościowym co popularny HES 200/0,5, lecz o znacznie lepszym profilu bezpieczeństwa, sprawniej eliminowany przez nerki, o zdecydowanie mniejszej kumulacji i mniejszym wpływie na układ krzepnięcia.

Zmodyfikowana w wyżej opisany sposób skrobia dodawana jest w odpowiednich proporcjach (w przypadku roztworów 6% to jest 60g/1000ml) do rozpuszczalnika, którym w większości jest 0,9% NaCl. Po 4-6 godzinach skrobia jest eliminowana a w organizmie pozostaje nadmierny ładunek sodu i chloru niosąc zagrożenie związane podawaniem płynów niezbilansowanych i niwecząc część pozytywnych skutków podania koloidu. Wyjątek do niedawna stanowił dostępny na rynku amerykańskim wysokocząsteczkowy preparat HES 670/0,75 zawieszony w mleczanowym roztworze Ringera (Hextend). Aktualnie nowy preparat 6% fizjologicznie zbilansowanego roztworu hydroksyetylowanej skrobi o średniej masie cząsteczkowej 130 kD i stopniu podstawienia 0,42 zawieszony jest w roztworze odzwierciedlającym fizjologiczny wzorec elektrolitów, w którym wodorowęglany zastąpione zostały anionami octanowymi i jabłczanowymi.

1.6. Zastosowanie koloidów w kardiochirurgii

Ze względu na skuteczniejsze od krystaloidów zwiększanie objętości osocza, a tym samym skuteczniejsze utrzymywanie prawidłowej wolemii i adekwatnej perfuzji tkankowej, „syntetyczne” koloidy znalazły sobie trwałe miejsce w resuscytacji płynowej. W kardiochirurgii najczęściej stosowane są żelatyny oraz preparaty hydroksyetylowanej skrobi. Ze względu na liczne działania niepożądane prawie całkowicie zaniechano stosowania dekstranów. Niektóre ośrodki pomimo bardzo dużych kosztów używają roztworów albuminy, choć jak wcześniej wspomniano istnieją sprzeczne doniesienia na temat ich wyższości nad innymi nowoczesnymi koloidami. I chociaż w badaniach klinicznych potwierdzono dobry efekt objętościowy podawania albumin, istnieją przesłanki, że zwłaszcza przez uszkodzony krążeniem pozaustrojowym śródbłonek naczyń, mogą przenikać do przestrzeni pozanaczyniowej i nasilając obrzęk, pogarszać funkcję płuc. Rynkiem dla stosowania albumin są Stany Zjednoczone gdzie dopiero od niedawna został dopuszczony do stosowania pierwszy preparat średnicząsteczkowego HES. Preparaty żelatyny wybierane są ze względu na nielimitowaną dawkę dobową i minimalny wpływ na hemostazę. Wyższa w porównaniu z roztworami skrobi częstość występowania reakcji anafilaktycznych była powodem wycofania tego preparatu z rynku amerykańskiego i w USA od 30 lat żelatyny nie są stosowane.

Koloidy a zaburzenia krzepnięcia. W przypadku roztworów HES brak powszechnej zgody na stosowanie ich w kardiochirurgii spowodowany jest potwierdzonym wpływem na hemostazę¹⁶. Badania pokazujące negatywny wpływ przetaczania roztworów HES na zaburzenia krzepnięcia i zwiększone krwawienie w okresie okołoperacyjnym oparte są głównie na pierwszej generacji wysokocząsteczkowych roztworów o średniej masie cząsteczkowej 450 kD i wysokim stopniu podstawienia 0,7. Wykazano, że roztwory HES wywołują zaburzenia hemostazy typowe dla I typu zespołu von Willebranda, z obniżeniem aktywności koagulacyjnej czynnika VIII, obniżeniem aktywności antygenu czynnika von Willebranda oraz kofaktora czynnika VIII (ristocitin). Roztwory HES mogą także zaburzać funkcję płytek, indukując zaburzenia komórkowe, np. osłabienie ekspresji glikoproteiny IIb-IIIa, która jest receptorem dla fibrynogenu^{9,16}. Okazuje się, że rodzaj i stopień zaburzeń krzepnięcia jest ściśle związany z masą cząsteczkową i stopniem podstawienia cząsteczki skrobi. Badania nad kolejnymi generacjami preparatów HES o mniejszej masie cząsteczkowej i stopniu podstawienia (200/0,5) potwierdziły klinicznie istotnie mniejsze zaburzenia krzepnięcia. W 2001 roku Wilkes i wsp. opublikowali meta-analizę dotyczącą wpływu różnych preparatów HES na hemostazę i stopień krwawienia pooperacyjnego po operacjach serca. W analizowanych pracach chorym przetaczano preparaty albumin lub skrobi tak w okresie okołoperacyjnym, jak i jako składnik płynu wypełniającego układ pozaustrojowy. W 9 badaniach obejmujących 354 chorych stosowano HES 450/0,7 i w tych pracach obserwowano znacząco większe krwawienie pooperacyjne w grupie HES. W pracach, w których obok albuminy zastosowano średnicząsteczkowy preparat skrobi 200/0,5 (8 badań, 299 chorych), nie wykazano statystycznie istotnych różnic częstości krwawień¹⁷. Trzecia generacja preparatów HES charakteryzująca się średnią wielkością cząsteczki skrobi 130 kD i stopniem podstawienia 0,4, okazała się mieć jeszcze mniejszy wpływ na zaburzenia krzepnięcia niż poprzednie preparaty. Gallandat-Huet i wsp¹⁸. porównali zastosowanie nowego preparatu HES130/0,4 z HES200/05 wśród chorych poddanych zabiegom bezpośredniej rewaskularyzacji mięśnia sercowego, używając ich zarówno jako składnik wstępnie wypełniający układ pozaustrojowy jak i podczas okołoperacyjnego wyrównywania wolemii. Wyniki wskazały na większy wzrost aktywności czynnika von Willebrada, mniejszą utratę krwi i mniejszą konieczność przetaczania preparatów krwiopochodnych w grupie HES 130. W innym badaniu Haisch i wsp¹⁹. porównali u chorych kardiochirurgicznych wpływ na krzepnięcie zastosowania preparatu HES130/0,4 i roztworów żelatyny. Nie wykazali znaczących różnic w ocenie tromboelastograficznej i częstości epizodów krwawienia pooperacyjnego. Pojawienie się najnowszej generacji roztworu hydroksyetylowanej skrobi o

wielkości cząsteczki i stopniu podstawienia wykazującym najmniejszy wpływ na układ krzepnięcia (130/0,4), dodatkowo zawieszony w fizjologicznie zbilansowanym roztworze elektrolitów niesie nadzieję na dalsze ograniczenie niepożądanych skutków stosowania preparatów HES.

Koloidy a uszkodzenie nerek. Zarówno albuminy, jak i roztwory żelatyny wydają się być bezpieczne w kontekście możliwości uszkodzenia funkcji nerek. Relacje na temat wpływu HES na czynność nerek nie są jednoznaczne. W przypadku wszystkich preparatów hiperonkotycznych, w tym szczególnie wielkokocząsteczkowych roztworów HES może dochodzić do „hiperonkotycznej” ostrej niewydolności nerek. Podobnie jak w opisywanych wyżej zaburzeniach krzepnięcia, tak i przy ocenie wpływu preparatów HES na funkcję nerek, znaczenie ma masa i stopień podstawienia cząsteczki skrobi oraz dawka i czas stosowania²⁰. W wielośrodkowym badaniu Godet i wsp.²¹ porównali zastosowanie 3% roztworu żelatyny z 6% HES 130/0,4 w czasie zabiegu i w okresie pooperacyjnym u pacjentów poddanych operacjom rekonstrukcji aorty brzusznej z powodu tętniaka. Chorzy włączeni do badania mieli wyjściowo podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy. Oznaczano częstość występowania oligurii, wzrost stężenia kreatyniny w surowicy, konieczność stosowania terapii nerkozastępczej. Skrobia o masie cząsteczkowej 130 kD i stopniu podstawienia 0,4 stosowana w okresie okołoperacyjnym nie wykazała negatywnego wpływu na funkcje nerek w porównaniu do grupy otrzymującej roztwór żelatyny. Podczas zabiegów kardiochirurgicznych dodatkowym czynnikiem uszkadzającym mogącym powodować dysfunkcję nerek jest stosowanie krążenia pozaustrojowego, brak przepływu pulsacyjnego przez naczynia nerkowe oraz rozwój reakcji zapalnej. Dostępne są prace wykazujące, że zastosowanie roztworów trzeciej generacji hydroksyetylowanej skrobi jako składnika płynu wypełniającego układ pozaustrojowy podczas zabiegów kardiochirurgicznych w porównaniu do grupy, która otrzymała w tym miejscu płyn Ringera wydaje się być bezpieczne, nie zwiększa ryzyka niewydolności nerek i nie pogarsza ich funkcji^{22,23}. W przytoczonych wyżej pracach oceniane preparaty HES 130/0,4 rozpuszczone były w 0,9% NaCl. Wiadomo, że podawanie dużych objętości niezrównoważonych fizjologicznie preparatów, może prowadzić do wzrostu stężenia chloru w przestrzeni pozakomórkowej i towarzyszącego temu niebezpieczeństwu skurczu naczyń nerkowych. Dlatego zastosowanie roztworu skrobi o masie cząsteczkowej 130 kD i stopniu podstawienia 0,42 rozpuszczonego w zbilansowanym roztworze elektrolitów, budzi nadzieję na dalsze wyeliminowanie negatywnego wpływu preparatów HES na funkcje nerek.

Inne właściwości koloidów. Średniocząsteczkowe preparaty HES, podobnie jak roztwory dekstranu poprawiają właściwości reologiczne krwi, zmniejszając jej lepkość oraz tendencję czerwonych krwinek do agregacji i tworzenia rulonów. Powoduje to poprawę przepływu tkankowego oraz przepływu w mikrokrążeniu. Wykazano, że poprawiają przepływ trzewny oceniany tonometrycznie oraz wymianę gazową w płucach⁸. Bardzo ciekawą właściwością roztworów HES jest hamowanie procesów zapalnych, zmniejszanie aktywacji komórek śródbłonna i ograniczenie jego przepuszczalności. Zmniejsza się poziom osoczowy krążących cząsteczek adhezyjnych takich jak ELAM-1, ICAM-1, VCAM-1. Roztwory HES mogą też hamować ekspresję śródbłonkowych cząsteczek adhezyjnych (CD11b/CD18) i chemotaksję neutrofilów oraz ograniczać uwalnianie prozapalnych cytokin IL-6 i IL-8²⁴. W jednej z nielicznych prac oceniających stopień nasilenia reakcji zapalnej w zależności od sposobu wypełnienia układu pozaustrojowego, Tamayo i wsp.²⁵ porównali poziom cytokin prozapalnych (IL-6; IL-8; TNF, CRP) u chorych poddanych operacjom w krążeniu pozaustrojowym dzieląc ich na dwie grupy, otrzymujące mleczan Ringera lub roztwór żelatyny. Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic między tymi grupami. Być może zatem w przypadku zastosowania zbilansowanego roztworu HES dochodzi do silniejszego hamowania kaskady reakcji zapalnej⁹. U pacjentów poddanych dużym operacjom brzuszным Lang i wsp.²⁶ zaobserwowali istotny wzrost tkankowej oksigenacji (tkankowy pO_2 – tpO_2) w grupie otrzymujących HES 130/0,42, w porównaniu z grupą chorych otrzymujących roztwór 0,9% NaCl. W badaniu porównawczym na zdrowych ochotnikach Standl i wsp.²⁷ badali wpływ różnych roztworów HES na tpO_2 . W grupie otrzymujących HES 130/0,4 uzyskano statystycznie istotny wzrost tpO_2 w porównaniu do grup z HES 200/0,5 i HES 70/0,5. Świadczyć to może o optymalnie dobranym profilu farmakokinetycznym preparatu o masie cząsteczkowej 130 kD i stopniu podstawienia 0,4-0,42, który najlepiej spośród wszystkich preparatów HES poprawia właściwości reologiczne oraz utlenowanie tkankowe.

Na przestrzeni ostatnich 20 lat przeprowadzono kilka badań porównujących efekty stosowania różnych kompozycji płynu wypełniającego układ pozaustrojowy. Przeciwstawiano sobie głównie krystaloidy i koloidy, lub różne rodzaje roztworów koloidowych. Podawanie samych krystaloidów łączyło się z przeładowaniem płynami przestrzeni pozanaczyniowej i obrzękiem tkanek i wzrostem masy ciała, podczas gdy dodatek koloidów zmniejszał pooperacyjne zatrzymywanie wody w tkankach. W badaniach, w których stosowano I generację HES obserwowano nasilenie krwawienia w okresie pooperacyjnym. Przeciwnicy stosowania koloidów w kardiochirurgii przytaczają wynik retrospektywnej analizy 19 578 pacjentów poddanych operacjom w krążeniu

pozaustrojowym, którzy otrzymywali roztwory albuminy albo jeden z dwóch: HES lub dekstran. Śmiertelność okazała się niższa w grupie otrzymującej albuminy²⁸. Należy jednak zaznaczyć, że w badaniu tym stosowano I generację wysokocząsteczkowego preparatu HES. Jest on podobnie jak dekstrany odpowiedzialny za upośledzenie układu krzepnięcia i nie powinien być stosowany w kardiochirurgii.

W najnowszym piśmiennictwie nie ma zbyt wielu doniesień porównujących efekty stosowania krystaloidów i nowoczesnych koloidów w płynie wypełniającym układ pozaustrojowy. W 2006 roku Rex i wsp.²⁹ u chorych poddanych wymianie zastawki mitralnej porównali priming złożony z mleczanu Ringera z lub bez dodatku 400ml 20% albuminy. W grupie, w której zastosowano dodatek koloidów wykazano mniejsze zapotrzebowanie na płyny i mniejszy przeciek do przestrzeni pozanaczyniowej. W 2001 roku Eising i wsp.³⁰ wykazali, że zastosowanie 10% HES 200/0,5 jako składnika płynu wypełniającego układ pozaustrojowy poprawia rzut serca oraz zmniejsza znacząco objętość pozanaczyniowej wody płucnej, nie zwiększając krwawienia pooperacyjnego. Jednak w badaniu tym porównywano niezbilansowany płyn koloidowy i zbilansowany mleczanem płyn Ringera. Dopiero pojawienie się roztworu skrobi o masie cząsteczkowej 130 kD i stopniu podstawienia 0,42 rozpuszczonego w zbilansowanym roztworze elektrolitów otwiera możliwość porównania dwóch płynów odzwierciedlających fizjologiczny wzorzec elektrolitów i fizjologiczną równowagę kwasowo-zasadową, z których jeden będzie dodatkowo posiadał w swoim składzie cząsteczki koloidowe.

2. Cel badania

Celem badania jest ocena zastosowania w układzie pozaustrojowym zrównoważonego fizjologicznie 6% roztworu hydroksyetylowanej skrobi HES 130/0,42, w porównaniu ze zbilansowanym płynem krystaloidowym u chorych poddanych operacjom bezpośredniej rewaskularyzacji mięśnia sercowego w krążeniu pozaustrojowym. W badaniu podjęta zostanie próba odpowiedzi na pytanie o wpływ tak użytego roztworu najnowszej generacji hydroksyetylowanej skrobi na poszczególne układy w oparciu o ocenę:

1. okołooperacyjnego przebiegu klinicznego,
2. wpływu na parametry hemodynamiczne i funkcję układu oddechowego po krążeniu pozaustrojowym,
3. zaburzeń hemostazy i funkcji nerek w okresie pooperacyjnym,
4. nasilenia odpowiedzi zapalnej wywołanej przez krążenie pozaustrojowe.

3. Chorzy i metody

3.1. Dobór i charakterystyka chorych

Badaniem objęto 60 chorych poddanych operacjom bezpośredniej rewaskularyzacji mięśnia sercowego z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego. Włączeni do badania zostali kolejno operowani pacjenci a za kryteria wykluczające z badania uznano:

- wiek > 75 lat,
- waga ciała: BMI (*ang. body mass index*) poniżej 17,5 lub powyżej 30,
- frakcja wyrzutowa LVEF (*ang. left ventricular ejection fraction*) < 40%,
- przesączanie kłębuszkowe - GFR (*ang. glomerular filtration rate*) <= 60 ml/min,
- hematokryt < 30%,
- nadciśnienie płucne,
- dysfunkcja prawej komory,
- istotna niedomykalność zastawki dwudzielnej i/lub trójdzielnej.

Chorzy poinformowani zostali o propozycji udziału w badaniu, a po udzieleniu pisemnej zgody, w sposób losowy, zakwalifikowani do jednej z dwóch grup. Różniły się one sposobem przygotowania płynu wypełniającego układ aparatu do krążenia pozaustrojowego. W każdej z nich znalazło się po trzydziestu pacjentów. W pierwszej grupie użyto zbilansowanego 6% roztworu hydroksyetylowanej skrobi 130/0,42 (grupa HES130), w drugiej zrównoważonego roztworu wieloelektrolitowego (grupa PWE). Projekt badania uzyskał akceptację Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (Uchwała nr 220/09 z dnia 5.3.2009r.).

Wyjściowa charakterystyka chorych objęła ocenę parametrów demograficznych takich jak wiek, płeć, wzrost, wyjściową masę ciała. Jako summaryczne ujęcie całokształtu obciążeń pacjenta obliczone zostało ryzyko okołoperacyjne wg skali Euroscore i logistic Euroscore, stopień niewydolności krążenia oceniony wg skali NYHA a objawowe zaawansowanie choroby wieńcowej według skali Canadian Cardiovascular Society (CCS). Wszyscy pacjenci przed operacją wykonali badanie echokardiograficzne, ze szczególnym uwzględnieniem oceny funkcji skurczowej obu komór oraz oceny funkcji zastawek. W przypadku wystąpienia niedomykalności zastawki trójdzielnej obliczano ciśnienie w prawej komorze (*ang. right ventricular systolic pressure - RVSP*). W chwili przyjęcia wykonany został podstawowy panel badań laboratoryjnych, w skład którego weszły: morfologia, stężenie kreatyniny, bilirubiny, elektrolitów, glukozy, aktywność aminotransferaz asparaginianowej (*ang. aspartate aminotransferase - AspAT*) i alaninowej (*ang. alanine aminotransferase - ALAT*), czas kaolinowo-kefalinowy (*ang. activated partial thromboplastin*

time - APTT) oraz znormalizowany współczynnik międzynarodowy (ang. international normalized ratio - INR).

Obie grupy badanych chorych oceniono jako jednorodną i nie różniącą się pomiędzy sobą pod względem parametrów demograficznych oraz obciążeń przedoperacyjnych (tab. 1). Zaobserwowana istotna statystycznie różnica w pomiarze wzrostu nie przełożyła się na różnice w wartościach wyliczonego indeksu masy ciała (BMI) oraz powierzchni ciała. Różnicę istotną statystycznie wykazano także w przypadku oznaczenia poziomu płytek krwi w chwili przyjęcia do szpitala. Zmierzona wartość w obu grupach mieściła się jednak w zakresie wartości prawidłowych, a w dalszej analizie statystycznej uwzględniono te różnice dobierając odpowiednią metodę porównawczą (tab. 1).

Tabela 1. Dane demograficzne, obciążenia pacjentów i podstawowe badania laboratoryjne

	HES130	PWE	p
Wiek [lata]	59,87 ± 6,28	63,53 ± 7,81	ns
Płeć (K/M)	7/23	8/22	ns
Wzrost [cm]	167 (152÷176)	170 (150÷182)	0,024
Indeks masy ciała [kg/m ²]	26,2 (21,4÷30,3)	26,4 (22,4÷30,5)	ns
Powierzchnia ciała [m ²]	1,78 ± 0,13	1,84 ± 0,18	ns
Euroscore	2 (0÷5)	3 (0÷5)	ns
Euroscore Logistic [%]	1,51 (0,88÷5,14)	1,94 (0,88÷4,66)	ns
NYHA	I - 11 II - 17 III - 2	I - 7 II - 21 III - 2	ns
CCS	I - 0 II - 21 III - 9	I - 2 II - 19 III - 9	ns
LVEF [%]	62,45 ± 7,71	58,87 ± 6,32	ns

podstawowe badania laboratoryjne przy przyjęciu do szpitala

Hemoglobina [g/dl]	14,55 ± 1,38	13,96 ± 1,36	ns
Hematokryt [%]	42,37 ± 4,77	41,23 ± 3,84	ns
Leukocyty [G/l]	7,86 ± 1,73	7,08 ± 1,63	ns
Erytrocyty [G/l]	4,68 ± 0,50	4,50 ± 0,39	ns
Płytki krwi [G/l]	260,1 ± 84,1	221,4 ± 45,6	0,033

Tabela 1. Dane demograficzne, obciążenia pacjentów i podstawowe badania laboratoryjne c.d.

Kreatynina [$\mu\text{mol/l}$]	82,21 \pm 13,89	87,44 \pm 18,78	ns
Na ⁺ [mmol/l]	140,0 \pm 2,27	140,7 \pm 2,08	ns
K ⁺ [mmol/l]	4,53 \pm 0,3	4,42 \pm 0,37	ns
Glukoza [mmol/l]	6,35 \pm 1,72	6,68 \pm 1,75	ns
APTT [sek]	33,70 \pm 4,34	32,39 \pm 2,52	ns
INR	1,0 \pm 0,07	1,01 \pm 0,07	ns
AlAT [IU/l]	40,93 \pm 23,7	32,27 \pm 14,9	ns
AspAT [IU/l]	27,97 \pm 12,6	24,0 \pm 7,5	ns
Blirubina [$\mu\text{mol/l}$]	7,16 \pm 1,92	8,5 \pm 3,68	ns

3.2. Zabieg operacyjny

Protokół anestezjologiczny. Pacjenci w obu grupach poddani byli takiemu samemu postępowaniu anestezjologicznemu. Godzinę przed planowaną operacją, po pomiarze przedoperacyjnej masy ciała, otrzymywali w premedykacji temazepam (Signopam) 10 mg p.o. Po przyjęciu na salę operacyjną, przed indukcją znieczulenia zakładano kaniulę żylną 1,7G do żyły obwodowej przedramienia oraz, w znieczuleniu miejscowym, cewnik do tętnicy promieniowej. Od tego momentu rozpoczynano pomiar ciśnienia tętniczego metodą inwazyjną. Wprowadzenie do zabiegu operacyjnego osiągnęto po podaniu midazolamu 0,04-0,05 mg/kg m.c., fentanylu 2-3 $\mu\text{g/kg}$ m.c. oraz etomidatu 0,25 mg/kg m.c. Zwiotczenie mięśni pozwalające przeprowadzić intubację dotchawiczą zapewniało podanie pancuronium w dawce 0,1 mg/kg m.c. Po intubacji ustno-tchawiczej rozpoczynano wentylację mechaniczną kontrolowaną objętością przy zastosowaniu mieszaniny tlenu i powietrza. Wstępne ustawienia objętości oddechowej Vt 5-7 ml/kg, częstości oddechów f 12/min, stężenia tlenu w mieszaninie oddechowej FiO₂-0,5, korygowano tak, aby poziom końcowo-wydechowego stężenia CO₂ (etCO₂) mieścił się w przedziale 4,0-4,7 kPa. Głębokość znieczulenia monitorowano przy pomocy indeksu bispektralnego BIS (metoda oceny głębokości znieczulenia oparta na analizie sygnału EEG). Po wprowadzeniu do znieczulenia ogólnego przez prawą żyłę szyjną wewnętrzną wprowadzano do tętnicy płucnej cewnik Swan-Ganza (*Becton-Dickinson, USA*) a przez prawą żyłę podobojczykową cewnik trójdrożny do okołoperacyjnej infuzji leków. Znieczulenie ogólne podtrzymane było infuzją propofolu, fentanylu oraz podażą isofluranu w dawkach dobieranych tak, aby wartość BIS nie przekraczała 60. Przed rozcięciem mostka pacjent otrzymywał ponownie bolus fentanylu w

dawce 20 ug/kg. Przed kaniulacją aorty podawano dożylnie heparynę w łącznej dawce 300 j/kg m.c. w celu wydłużenia aktywowanego czasu krzepnięcia (*ang. activated clotting time - ACT*) powyżej 400 s.

Okres krążenia pozaustrojowego. Krążenie pozaustrojowe prowadzono w warunkach umiarkowanej hipotermii (temperatura mierzona zgłębnikiem umieszczonym w nosogardzieli 28°C). Przepływ krwi przez maszynę płuco-serce ustalany był według przelicznika 2,4 l/min/m², tak aby średnie ciśnienie tętnicze pozostawało w granicach 50-70 mmHg. W zależności od badanej grupy układ pozaustrojowy wypełniono albo przy użyciu jedynie krystaloidowego płynu wieloelektrolitowego, albo z dodatkiem 1000 ml preparatu 6% HES 130/0,42 (tab. 2).

Tabela 2. Skład płynu w układzie pozaustrojowym w grupach

	Grupa HES	Grupa PWE
6% HES 130/0,42	1000 ml	-
PWE	500 ml	1500 ml
Mannitol 20%	100 ml	100 ml
NaHCO ₃	40 ml	40 ml
Heparyna	10000 j.	10000 j.
	1652 ml	1652 ml

Po zatrzymaniu czynności serca i zaklemowaniu aorty podawano zimny, krystaloidowy roztwór wysokopotasowego płynu kardioplegicznego (receptura wg szpitala św. Tomasza w Londynie) w dawce 20 ml/kg m.c. do kaniuli umieszczonej w części wstępującej aorty. Infuzja połowy wyliczonej w powyższy sposób dawki powtarzana była co 20 minut. Wentylacji mechanicznej zaprzestawano po osiągnięciu należnego rzutu minutowego na pompie rolkowej aparatu perfuzyjnego. Utrzymywano dodatkowo ciśnienie w drogach oddechowych w granicach +5cmH₂O. Jeżeli pomimo prawidłowych wartości przepływu krwi na pompie rolkowej, średnie ciśnienie tętnicze obniżało się poniżej wartości 50 mmHg, podawano dożylnie norepinefrynę w rozcieńczeniu 50 ug/ml w niewielkich bolusach. Furosemid w bolusach po 20-40 mg i.v. podawano jeżeli po 30 minutach od rozpoczęcia krążenia pozaustrojowego uzyskiwano mniej niż 50 ml moczu oraz w sytuacji kiedy pomimo utrzymywania prawidłowych warunków hemodynamicznych, w rezerwuarze układu pozaustrojowego gromadził się nadmiar płynu perfuzyjnego i towarzyszyło temu obniżenie poziomu hematokrytu. Koncentrat krwinek czerwonych przetaczano w trakcie krążenia pozaustrojowego, jeżeli po rozpoczęciu perfuzji pozaustrojowej hematokryt obniżał się

poniżej 20%. W przypadku kiedy, pomimo utrzymywania prawidłowych parametrów hemodynamicznych krążenia (wyliczony przepływ na pompie rolkowej oraz średnie ciśnienie tętnicze w założonych granicach normy) w rezerwuarze aparatu do krążenia pozaustrojowego obniżał się poziom płynu perfuzyjnego, podawano dodatkowo 500 ml wieloelektrolitowego płynu krystaloidowego. W przypadkach, w których użyto amin katecholowych, dobór leku i jego dawka ustalana była w oparciu o wartości pomiarów hemodynamicznych uzyskanych przy pomocy cewnika Swan-Ganza.

Postępowanie pooperacyjne. Bezpośrednio po zabiegu chorzy przyjmowani byli do oddziału intensywnej terapii pooperacyjnej. Do pomiaru masy ciała w tym okresie wykorzystano łóżka z zainstalowaną wagą (*Linet spol. S r.o., Czech Republic*). Wentylacja mechaniczna kontynuowana była w trybie przerywanej wentylacji wymuszonej (SIMV), przy początkowych nastawach V_t 5-7 ml/kg m.c., FiO_2 0,5, PEEP 5 cm H_2O . Utrzymywano analgesję do momentu spełnienia przez chorych kryteriów pozwalających na przeprowadzenie ekstubacji:

- stabilizacja krążenia bez presyjnych dawek katecholamin,
- normotermia,
- drenaż z klatki piersiowej poniżej 100 ml/godz.,
- powrót świadomości bez objawów neurologicznych,
- brak objawów hipoksji w gazometrii tętniczej i w saturacji mierzonej

pulsoksymetrem,

- spontaniczna objętość oddechowa min 4-5 ml/kg przy niewielkim wspomaganiu oddechu.

W okresie pooperacyjnym zbilansowanymi płynami krystaloidowymi uzupełniano podstawowe zapotrzebowanie na płyny (ok 1 ml/kg/godz.) oraz wyrównywano ujemny bilans w przypadku nadmiernej ich utraty (drenaż, diureza, parowanie). Zbilansowany preparat 6% HES 130/0,42 podawano do uzyskania ośrodkowego ciśnienia żylnego 8-10 mmHg. W przypadku obniżenia się diurezy godzinowej poniżej 0,5-1,0 ml/kg/godz. chorzy otrzymywali furosemid w postaci pojedynczych wstrzyknięć 20-40 mg i.v. O podaniu koncentratu krwinek czerwonych zdecydowano przy obniżeniu się poziomu hemoglobiny poniżej 9 g/dl (5,6 mmol/l). Po przetoczeniu dwóch jednostek koncentratu krwinek czerwonych, przetaczano jedną jednostkę świeżo mrożonego osocza.

3.3. Pomiary i oznaczenia

U chorych z obu badanych grup przeprowadzono następujące pomiary, oznaczenia i obserwacje:

A. Kliniczny złożony punkt końcowy:

- zgon do 30 doby, zawał serca, udar mózgu, niewydolność nerek wymagająca dializoterapii.

B. Ocena przebiegu klinicznego:

- czas krążenia pozaustrojowego, czas zaklemowania aorty, czas intubacji dotchawiczej,

- dokładny bilans płynów oraz analiza masy ciała chorego w trakcie całego okresu

- okołooperacyjnego,

- konieczność użycia leków obkurczających naczynia w trakcie krążenia pozaustrojowego,

- użycie katecholamin w okresie okołooperacyjnym.

C. Badania hemodynamiczne:

- częstotliwość rytmu serca (HR),

- ośrodkowe ciśnienie żyłne (CVP),

- średnie ciśnienie tętnicze (MAP) i w tętnicy płucnej (MPAP),

- wskaźnik sercowy (CI),

- systemowy (SVRI) i płucny (PVRI) opór naczyniowy,

- ciśnienie zaklinowania (PCWP).

D. Parametry wymiany gazowej:

- współczynnik oksygenacji - stosunek prężności tlenu w krwi tętniczej (P_{aO_2}) do stężenia tlenu w mieszaninie oddechowej (F_{iO_2}),

- żylny przeciek śródplucny (Q_s/Q_t) - część rzutu serca nie biorąca udziału w wymianie gazowej (prawidłowo 3-5%),

- pęcherzykowo-tętnicza różnica tlenu ($AaDO_2$) (prawidłowe wartości: 20-65 mmHg przy 100% O_2 , 5-20 mmHg przy oddychaniu 21% O_2).

E. Ocena parametrów układu krzepnięcia:

- APTT oraz INR,

- liczba płytek krwi,

- utrata krwi (drenaż) w okresie pooperacyjnym,

- liczba przetoczonych jednostek koncentratów krwinek czerwonych i preparatów krwiopochodnych.

F. Parametry funkcji nerek:

- diureza i użycie furosemidu w okresie okołooperacyjnym,

- stężenie kreatyniny, GFR obliczony ze wzoru Cockcroft'a-Gault'a.

G. Parametry odpowiedzi zapalnej:

- stężenie białka C-reaktywnego (*ang. C reactive protein – CRP*),
- stężenie wybranych cytokin: interleukiny IL-2, IL-4, IL-6, IL-10; czynnik martwicy nowotworów TNF α (*ang. tumor necrosis factor - TNF- α*) oraz interferon γ (IFN- γ),
- liczba leukocytów w krwi obwodowej.

H. Wybrane parametry biochemiczne:

- stężenie hemoglobiny oraz hematokryt,
- aktywność AlAT, AspAT oraz stężenie bilirubiny.

Wartości parametrów hemodynamicznych, wymiany gazowej oraz parametrów biochemicznych oznaczano po indukcji znieczulenia ogólnego (t_1), bezpośrednio po zabiegu operacyjnym (t_4), cztery godziny liczone od końca krążenia pozaustrojowego (t_5) oraz dwadzieścia cztery godziny po zakończeniu zabiegu operacyjnego (t_6). W czasie krążenia pozaustrojowego, po zaklemowaniu aorty (t_2) i zaraz po jej odklemowaniu (t_3) oznaczano dodatkowo stężenie hemoglobiny i hematokryt, mierzono również wartość średniego ciśnienia tętniczego oraz ośrodkowego ciśnienia żylnego, w celu obliczenia systemowego oporu naczyniowego panującego podczas krążenia pozaustrojowego. Wybrane parametry biochemiczne oraz masa ciała pacjentów oznaczone przy przyjęciu do szpitala, zostały uwzględnione w analizie jako badanie wyjściowe (t_0). W przypadku pomiaru stężenia kreatyniny i obliczenia GFR, wykonano dodatkowe oznaczenie w momencie wypisu chorego z oddziału, co miało miejsce najczęściej w siódmej dobie pooperacyjnej (t_7). Pomiar aktywności cytokin u każdego pacjenta wykonano dwukrotnie. Wartość wyjściową uzyskano z próbki pobranej po wprowadzeniu do znieczulenia (t_1). Moment drugiego pomiaru dobrano tak, aby osiągnąć jak najbardziej reprezentatywny poziom oznaczanych cytokin. Na podstawie doniesień z literatury²⁵ moment ten ustalono na cztery godziny od zakończenia krążenia pozaustrojowego (t_5).

Pomiar parametrów wymiany gazowej w płucach w ostatnim punkcie pomiarowym, dwadzieścia cztery godziny po zabiegu, wykonywany był u pacjentów po ekstubacji. W celu precyzyjnego określenia zawartości tlenu w mieszaninie wdechowej u osób oddychających samodzielnie, w czasie wykonywania pomiarów stosowano zestaw oddechowy składający się z maski tlenowej i z kalibratorów przepływu, pozwalający osiągnąć u pacjenta oddychającego samodzielnie FiO_2 0,5.

3.4. Cytometryczny pomiar stężenia cytokin Th1/Th2 w płynach ustrojowych przy użyciu metody Cytometric Bead Array (CBA)

Podstawy metodyczne pomiaru. Do pomiaru stężenia cytokin wykorzystano metodę cytometrii przepływowej. Jest to technika oparta na pomiarze zmian natężenia światła rozpraszanego i emitowanego przez cząsteczki przepływające przez układ pomiarowy. Jeżeli cząsteczki były uprzednio wyznakowane barwnikami fluorescencyjnymi, zmierzona zostaje również intensywność fluorescencji wzbudzonej światłem lasera. Natężenie sygnałów fotoelektrycznych pochodzących z odpowiednich detektorów światła zostaje skonwertowane na wartości numeryczne. Umożliwia to uzyskanie dokładnych danych liczbowych o mierzonej populacji cząsteczek³¹. W metodzie *Cytometric Bead Array* (CBA) używa się cząsteczek o określonej średnicy, zdolnych do rozpraszania światła lasera w ściśle określony sposób. Cząstki te (*capture beads*) pokryte są specyficznymi dla badanego białka przeciwciałami. Mieszanina takich cząsteczek (*capture bead mixture*) umożliwia równoczesne wykrywanie 6 różnych rodzajów substancji w pojedynczej próbce płynnej. Dodanie do mieszaniny przeciwciał detektorowych sprzężonych z fikoerytryną (PE) prowadzi do utworzenia analogicznych do ELISA kompleksów kanapkowych. Pomiar i analizę stężenia poszczególnych substratów w próbce przeprowadza się z wykorzystaniem cytometrii przepływowej oraz specjalistycznego oprogramowania do analizy CBA³².

Sposób przeprowadzenia pomiaru cytokin z zastosowaniem zestawu Th1/Th2 CBA kit. Pomiaru stężenia cytokin Th1 (IL-2, TNF- α , IFN- γ) oraz Th2 (IL-4, IL-6, IL-10) w surowicy krwi obwodowej pacjentów dokonano z wykorzystaniem metody *Th1/Th2 Cytometric Bead Array* (*BD Bioscience, USA*). Metoda ta umożliwia równoczesny pomiar sześciu cytokin Th1/Th2 w pojedynczej próbce dowolnego płynu ustrojowego. Badania przeprowadzono w pracowni Zakładu Biologii i Ochrony Środowiska Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (Kierownik Zakładu: prof. dr hab. Krzysztof Wiktorowicz). U wszystkich pacjentów pobierano dwie próbki krwi obwodowej o objętości 5 ml każda. Pierwszą próbkę pobierano bezpośrednio przed indukcją znieczulenia, następną cztery godziny po zakończeniu krążenia pozaustrojowego. Bezpośrednio po pobraniu krew odwirowano przez 10 minut z prędkością 1500 obrotów/min a następnie pobrano 1 ml osocza. Wszystkie tak przygotowane próbki osocza były przechowywane w tych samych warunkach w temperaturze -70°C. Przygotowanie mieszaniny *capture beads* oraz standardów do pomiaru cytometrycznego przeprowadzono ściśle według zaleceń producenta (*BD Biosciences, USA*). Do dziesięciu probówek kontrolnych dodano po 50 μ l przygotowanych wcześniej standardów w stężeniach rosnących 0 pg/ml, 20 pg/ml, 40 pg/ml,

80pg/ml, 156 pg/ml, 312 pg/ml, 625 pg/ml, 1250 pg/ml, 2500 pg/ml i 5000 pg/ml (*Th1/Th2 Cytokine Standard dilutions*). W pozostałych próbkach umieszczono po 50 µl surowicy pacjentów. Następnie do wszystkich próbek dodano po 50 µl mieszaniny *capture beads* oraz 50 µl zawiesiny przeciwciała detekcyjnego sprzężonego z fikoerytryną (*Th1/Th2 PE Detection Reagent*). Tak przygotowane próbki inkubowano przez 3 godz. w temperaturze pokojowej w ciemności. Po okresie inkubacji do wszystkich próbek dodano po 1 ml buforu (*Wash Buffer*) i odwirowano je przez 5 minut przy prędkości 200 G. Po odwirowaniu próbek oddzielono supernatant, a pelet zawieszono w 300 µl buforu (*Wash Buffer*). Tak przygotowane próbki poddano analizie cytometrycznej z wykorzystaniem cytometru FACScan (*BD Biosciences, USA*) oraz specjalistycznego oprogramowania FCAP Array Software (*Soft Flow Hungary Ltd. dla BD Biosciences, USA*). Stężenia poszczególnych cytokin były automatycznie przeliczane względem odpowiednich krzywych standardowych.

Tabela 3. Zbiorcze zestawienie pomiarów

	parametry hemo-dynamiczne	parametry wymiany gazowej	gazometria tętnicza i żylna	poziom cytokin	biochemia	masa ciała chorego
t ₀ - przy przyjęciu do szpitala					+	+
t ₁ - po indukcji znieczulenia	+	+	+	+	+	+
t ₂ - po zakleszcz. Aorty	CVP/MAP		+		Hb, Ht	
t ₃ - przed końcem krążenia	CVP/MAP		+		Hb, Ht	
t ₄ - koniec zabiegu	+	+	+		+	+
t ₅ - 4 godziny po CPB	+	+	+	+	+	+
t ₆ - 24 godziny po CPB	+	+	+		+	+
t ₇ - przy wypisie ze szpitala					Kreatynina	

3.5. Metody statystyczne

W analizie statystycznej stosowano test W Shapiro-Wilk dla sprawdzenia normalności rozkładu w grupach. W przypadku potwierdzenia rozkładu normalnego wartości oznaczanych parametrów przedstawiono w postaci średniej arytmetycznej \pm odchylenie standardowe. Porównania pomiędzy grupami wykonywano przy pomocy testu t-studenta. Dla grup nie spełniających warunków rozkładu normalnego stosowano test kolejności par Wilcoxon, będący nieparametryczną alternatywą testu t-Studenta dla próbek zależnych oraz test U Manna-Whitneya będący nieparametryczną alternatywą testu t dla próbek niezależnych. Wartości mierzonych parametrów w grupach bez rozkładu normalnego przedstawiono przy pomocy mediany i wartości minimalnej oraz maksymalnej. Do analizy powiązań pomiędzy rodzajem zastosowanego płynu a koniecznością stosowania leków obkurczających naczynia krwionośne w trakcie krążenia pozaustrojowego oraz koniecznością stosowania amin katecholowych po zakończeniu krążenia pozaustrojowego użyto testu χ^2 . Za statystycznie istotną przyjęto wartość $p < 0,05$. Analizę przeprowadzono z wykorzystaniem programu statystycznego *Statistica* wersja 6.0 (*StatSoft, Inc. USA*).

4. Wyniki

W okresie od maja 2009 roku do czerwca 2010 roku badaniu poddano 60 kolejnych chorych spełniających kryteria włączenia do badania. Zgodnie z zaplanowanym protokołem u połowy chorych (n 30) do wypełnienia układu do krążenia pozaustrojowego wykorzystano nowy fizjologicznie zbilansowany 6% roztwór hydroksyetylowanej skrobi 130/0,42 (grupa HES130). Pozostali pacjenci znaleźli się w grupie, w której użyto zrównoważony płyn wieloelektrolitowy (grupa PWE). W ciągu 30 dni od zabiegu nie wystąpiło żadne z definiowanych w protokole badania zdarzeń określanych jako kliniczny złożony punkt końcowy, czyli zawał serca, udar mózgu i niewydolność nerek wymagająca dializoterapii, wszyscy pacjenci przeżyli.

4.1. Ocena przebiegu klinicznego

Całkowity czas krążenia pozaustrojowego (*ang. extracorporeal circulation – ECC*) oraz czas zaklemowania aorty nie różniły się istotnie pomiędzy grupami. W grupie PWE zdecydowanie częściej pacjenci wymagali podania norepinefryny w celu podwyższenia średniego ciśnienia tętniczego w trakcie krążenia pozaustrojowego a stosowane dawki leku były wyższe. Różnice te okazały się statystycznie istotne (tab. 4).

Tabela 4. Dane okołooperacyjne pacjentów

	HES130	PWE	p
1 Czas krążenia pozaustrojowego (ECC) [min]	81,8 ± 16,2	76,8 ± 12,7	ns
2 Czas zaklemowania aorty [min]	42,4 ± 11,4	41,5 ± 8,1	ns
3 Podanie leków obkurczających naczynia (norepinefryna) w czasie ECC	14 (47%)	24 (80%)	0,0074
4 Dawki norepinefryny w czasie ECC [µg]	0 (0÷800)	250 (0÷1700)	0,0054
5 Konieczność wspomagania krążenia farmakologicznie			
Dopamina	1 (3,33%)	1 (3,33%)	ns
Dobutamina	4 (13,33%)	4 (13,33%)	ns
Norepinefryna	2 (6,67%)	4 (13,33%)	ns
6 Konieczność wspomagania krążenia mechanicznie	0	0	ns
7 Czas intubacji [godz.]	11,8 ± 1,4	12,4 ± 1,1	ns

Żaden z pacjentów biorących udział w badaniu nie wymagał zastosowania mechanicznego wspomaganie krążenia. Częstość użycia amin katecholowych w obu grupach nie różniła się statystycznie. Czas ekstubacji od momentu przyjęcia do oddziału pooperacyjnego był również zbliżony w grupie chorych otrzymujących PWE oraz w grupie poddanej działaniu preparatu 6% HES 130/0,42 (tab. 4).

Bilans płynowy. Podczas całego badania bilans płynowy obliczano w kilku przedziałach czasowych. W obu grupach objętość płynu wypełniającego układ pozaustrojowy była taka sama i wynosiła 1642 ml (tab. 2). Objętość podanego płynu kardioplegicznego nie różniła się istotnie pomiędzy grupami. U pacjentów, u których nie stosowano dodatku w postaci preparatu 6% HES 130/0,42, perfuzjonista istotnie częściej zmuszony był do przetoczenia dodatkowych płynów krystaloidowych w celu uzupełnienia objętości krążących płynów.

Tabela 5. Bilans płynowy chorych

	HES130	PWE	p
1 Płyiny podawane w trakcie krążenia pozaustrojowego			
Kardioplegia [ml]	1225 (700÷1900)	1250 (150÷1500)	ns
Konieczność przetoczenia dodatkowego płynu	0	6 (20%)	0,0098
Bilans [ml]	2242 (892÷2812)	2092 (592÷3342)	ns
2 Płyiny podawane w trakcie całego zabiegu (z wyłączeniem ECC)			
Krystaloidy [ml]	1000 (500÷1000)	1000 (500÷1000)	ns
Koloidy [ml]	0 (0÷500)	500 (0÷1000)	0,00004
Preparaty krwi [ml]	0 (0÷400)	0 (0÷200)	ns
Bilans [ml]	-1150 (-2700÷250)	-400 (-2330÷1050)	0,0027
3 Bilans całego zabiegu [ml]	1117 (-748÷2262)	1767 (-8÷3067)	0,0023
4 Płyiny podawane w trakcie pobytu na oddziale pooperacyjnym			
Krystaloidy [ml]	2000 (650÷2500)	2000 (1500÷3000)	0,0099
Koloidy [ml]	750 (500÷2300)	1000 (500÷2000)	ns
5 Podsumowanie objętości przetoczonych płynów od początku zabiegu do 24 godzin po zabiegu*			
Krystaloidy [ml]	3350 (1600÷3950)	3450 (2950÷4950)	ns
Koloidy [ml]	800 (500÷2800)	1500 (500÷3000)	0,00006

*- bez uwzględnienia płynu wypełniającego wstępnie układ pozaustrojowy.

Sumaryczny bilans w okresie krążenia pozaustrojowego w obu grupach nie wykazał istotnych różnic. W czasie całego zabiegu, z wyłączeniem okresu krążenia pozaustrojowego, objętość podanych krystaloidów w obu grupach obserwowanych chorych nie różniła się statystycznie. U pacjentów otrzymujących jedynie płyn wieloelektrolitowy w dalszej części zabiegu operacyjnego przetoczono istotnie więcej płynu koloidowego, a bilans tej części operacji różnił się w obu grupach istotnie statystycznie. Ostateczne podsumowanie bilansu płynowego pacjentów po ukończeniu zabiegu operacyjnego wykazało, że wynik w grupie, w której płyn wypełniający układ pozaustrojowy skomponowany był z dodatkiem zbilansowanego preparatu 6% HES 130/0,42, jest istotnie niższy niż w grupie, w której stosowano jedynie płyn wieloelektrolitowy (1117 ml w grupie HES130 i 1767 ml w grupie PWE) (tab. 5).

W czasie pobytu w oddziale pooperacyjnym chorzy w grupie PWE otrzymali istotnie więcej płynów krystaloidowych. Natomiast w podsumowaniu całego okresu, od rozpoczęcia operacji do ukończenia obserwacji, czyli 24 godziny po zabiegu, w grupie PWE przetoczono zdecydowanie więcej płynów koloidowych niż w grupie HES130. Należy zaznaczyć, że w tym całościowym podsumowaniu objętości podanych płynów nie kalkulowano płynów wchodzących w skład płynu wypełniającego wstępnie układ pozaustrojowy aparatu do krążenia pozaustrojowego.

Masa ciała. W czasie całego badania w pięciu punktach pomiarowych dokonano pomiaru masy ciała. W chwili przyjęcia do szpitala (t_0), tuż przed rozpoczęciem operacji (t_1), zaraz po zabiegu (t_4), następnie cztery godziny po krążeniu pozaustrojowym (t_5) i 24 godziny po operacji (t_6). W żadnym z punktów pomiarowych bezwzględna masa ciała nie różniła się istotnie w obu grupach. Zaobserwowano statystycznie istotne różnice w obrębie każdej z grup pomiędzy kolejnymi pomiarami, świadczące o zmianach masy ciała w przebiegu operacji i okresu pooperacyjnego. W przeciągu 24 godzin po zabiegu w obu obserwowanych grupach pacjentów masa ciała powracała do wartości wyjściowych (tab. 6).

Przyrost masy ciała mierzony pomiędzy poszczególnymi punktami w obu grupach był statystycznie istotnie większy zaraz po zabiegu w grupie PWE (t_4-t_1). (grupa HES130 0,75 kg a grupa PWE 1,3 kg) W pozostałych punktach pomiarowych różnic w obu grupach nie zaobserwowano (tab. 7).

Tabela 6. Masa ciała pacjentów [kg]

	HES130	<i>p gr. zależne</i>	PWE	<i>p gr. zależne</i>	<i>p gr. niezależne</i>
t ₀	72,92 ± 9,31		76,29 ± 11,19		ns
	<i>t₀÷t₁</i>	0,00063	<i>t₀÷t₁</i>	0,00005	
t ₁	71,85 ± 9,32		74,98 ± 11,28		ns
	<i>t₁÷t₄</i>	0,0015	<i>t₁÷t₄</i>	0,00005	
t ₄	72,60 ± 9,07		76,28 ± 11,29		ns
	<i>t₄÷t₅</i>	<i>ns</i>	<i>t₄÷t₅</i>	0,0071	
t ₅	70,70 (54,8÷84,2)		74,55 (54,0÷92,2)		ns
	<i>t₅÷t₆</i>	0,00041	<i>t₅÷t₆</i>	0,0105	
t ₆	72,50 (55,7÷85,2)		74,80 (53,6÷92,1)		ns
	<i>t₆÷t₀</i>	<i>ns</i>	<i>t₆÷t₀</i>	<i>ns</i>	

Tabela 7. Przyrost masy pacjentów w okresie okołooperacyjnym [kg]

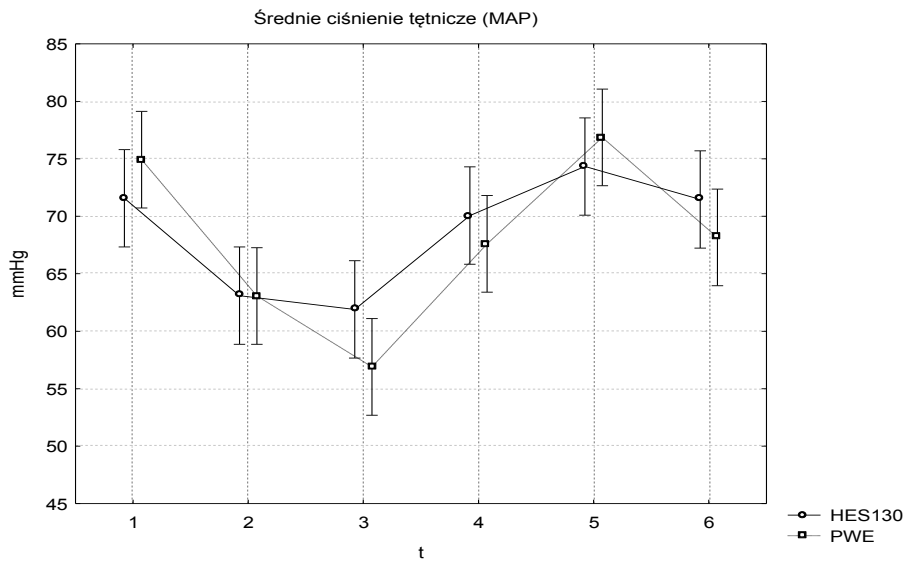
	HES130	PWE	p
1 t ₁ – t ₀	-1,50 (-3,0÷1,1)	-1,45 (-4,0÷1,4)	ns
2 t ₄ – t ₁	0,75 ± 1,10	1,30 ± 0,89	0,03
3 t ₅ – t ₄	-0,20 (-2,0÷1,4)	-0,60 (-2,2÷2,1)	ns
4 t ₆ – t ₅	1,00 (-1,2÷2,9)	0,25 (-0,8÷3,0)	ns
5 t ₆ – t ₀	0,18 ± 1,25	0,08 ± 1,83	ns

4.2. Pomiary hemodynamiczne

Częstotliwość rytmu serca (HR) w badaniu wyjściowym (po indukcji znieczulenia ogólnego) w obu grupach była istotnie niższa w porównaniu do wyników w kolejnych punktach pomiarowych, jednakże zmierzone wartości pozostawały w zakresie prawidłowym. Pomędzy grupami, w żadnym momencie nie wykazano różnic statystycznych (tab. 8).

Wartości średniego ciśnienia tętniczego (MAP) we wszystkich wykonanych pomiarach nie różniły się statystycznie pomiędzy badanymi grupami. U wszystkich chorych obserwowano istotne obniżenie tego parametru w okresie krążenia pozaustrojowego, przy czym w grupie pacjentów otrzymujących preparat HES 130/0,42, kolejne pomiary nie różniły się już od wartości wyjściowej. W grupie PWE wykazano taką statystyczną różnicę jeszcze w punkcie t₄ i t₆ (tab. 8; ryc. 1).

Rycina 1.



Średnie ciśnienie w tętnicy płucnej (MPAP) w badaniu wyjściowym, czyli zmierzone po indukcji znieczulenia ogólnego, mieściło się w granicach normy w obydwóch grupach chorych i nie różniło się istotnie między sobą. Wartość tego parametru podwyższyła się istotnie w obu grupach chorych zaraz po zabiegu, pozostając w zakresie wartości prawidłowych. W kolejnych pomiarach wartości średniego ciśnienia w tętnicy płucnej w żadnej z grup nie różniły się już od wartości wyjściowych, w żadnym momencie nie wykazano też różnic statystycznych pomiędzy badanymi grupami (tab. 8).

Tabela 8. Pomiary hemodynamiczne pacjentów

	po indukcji znieczulenia (t ₁)	ECC po zaklemow. aorty (t ₂)	ECC przed odklemow. aorty (t ₃)	koniec zabiegu (t ₄)	4 godz. po ECC (t ₅)	24 godz. po ECC (t ₆)
MAP [mmHg]						
HES130	71,6±14,1	63,1±12,3*	61,9±12,8*	70,1±12,1	74,3±7,2	71,5±9,2
PWE	74,9±12,3	63,1±14,2*	56,9±8,6*	67,6±11,4*	76,9±9,9	68,2±11,5*
HR [/m]						
HES130	64,9±11,6	-	-	81,7±13,8*	89,5±12,1*	82,6±13,1*
PWE	69,9±9,8	-	-	84,1±15,4*	91,2±13,7*	78,2±8,2*
MPAP [mmHg]						
HES130	14 (10÷19)	-	-	16 (11÷25)*	13 (8÷23)	13 (8÷19)
PWE	14 (11÷17)	-	-	15 (11÷19)*	14 (8÷22)	12 (8÷22)
PCWP [mmHg]						
HES130	8 (5÷14)	-	-	10 (6÷16)*	6,5 (4÷12)*	7 (4÷11)
PWE	8 (6÷13)	-	-	7 (5÷14)	6 (3÷16)*	7 (4÷13)
CVP [mmHg]						
HES130	5 (3÷8)	6 (0÷16)	5 (1÷9)	7 (3÷13)*	4 (2÷9)*	3 (2÷11)*
PWE	5 (1÷9)	5 (1÷9)	3 (0÷6)*	6 (4÷9)*	3 (2÷8)	3,5 (0÷9)

czcionka wytłuszczona – różnica istotna statystycznie pomiędzy badanymi grupami – podano wartość p
*- różnica istotna statystycznie w obrębie badanej grupy w odniesieniu do wartości wyjściowej (p < 0,05)

Tabela 8. Pomiary hemodynamiczne pacjentów c.d.

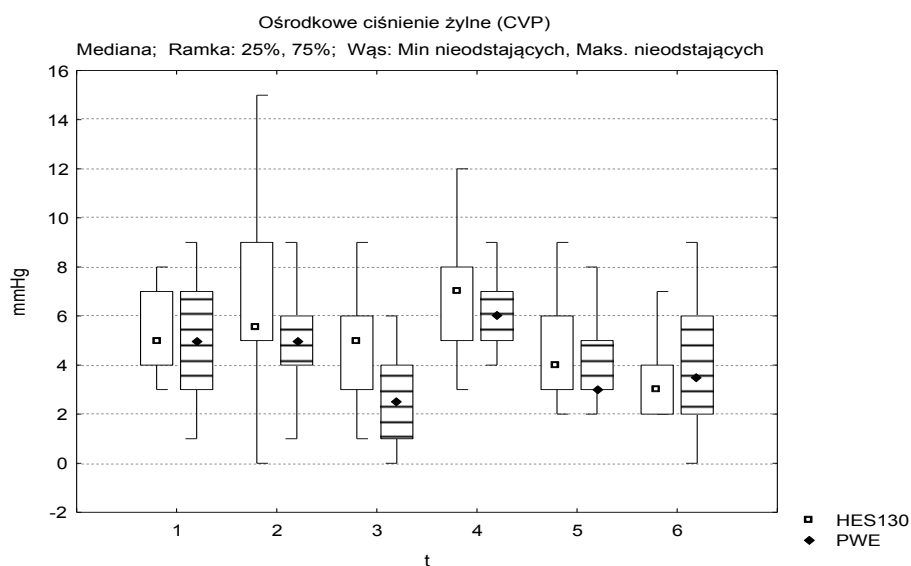
	po indukcji znieczulenia (t ₁)	ECC po zaklemow. aorty (t ₂)	ECC przed odklemow. aorty (t ₃)	koniec zabiegu (t ₄)	4 godz. po ECC (t ₅)	24 godz. po ECC (t ₆)
CI [l/min/m²]						
HES130	2,3 (1,4÷2,9)	-	-	2,8 (2,0÷3,4)*	2,5 (2,0÷3,5)*	3,1 (2,1÷3,9)*
PWE	2,2 (1,6÷2,9)	-	-	2,7 (1,8÷4,2)*	2,5 (1,7÷4,6)*	2,7 (2,3÷3,9)*
SVRI [DSm²/cm⁵]						
HES130	2217 (1670÷3545)	1695 (1111÷2913)*	1637 (1009÷2874)*	1645 (827÷2730)*	2008 (1437÷3074)*	1747 (991÷3064)*
PWE	2624 (1749÷3301)	2071 (1069÷2815)*	1601 (1163÷2465)*	1760 (1237÷3042)*	2116 (1227÷3467)	1809 (1269÷2916)*
PVRI [DSm²/cm⁵]						
HES130	264 (40÷593)	-	-	227 (95÷452)	268 (128÷506)	189 (100÷369)*
PWE	253 (123÷567)	-	-	291 (91÷480)	284 (102÷451)	200 (68÷375)*

czcionka wytłuszczona – różnica istotna statystycznie pomiędzy badanymi grupami – podano wartość p;

*- różnica istotna statystycznie w obrębie badanej grupy w odniesieniu do wartości wyjściowej (p <0,05)

Ośrodkowe ciśnienie żyłne (CVP) mierzone było we wszystkich punktach pomiarowych, również w czasie trwania krążenia pozaustrojowego. Wartości zmierzone w badaniu wyjściowym mieściły się w granicach normy i nie różniły między grupami chorych. W czasie krążenia pozaustrojowego pomiary wykazały istotnie wyższą wartość ośrodkowego ciśnienia żylnego u chorych, u których płyn wypełniający układ pozaustrojowy składał się z preparatu 6% HES 130/0,42 (tab. 8; punkty t₂ i t₃). W grupie PWE w punkcie t₃ zaobserwowano ponadto istotnie mniejszą wartość CVP w stosunku do danych wyjściowych w grupie. W dalszych pomiarach nie zaobserwowano już więcej istotnych różnic pomiędzy grupami. Pod koniec zabiegu (t₄) zarówno u chorych poddanych działaniu 6% HES130/0,42 jak i w grupie

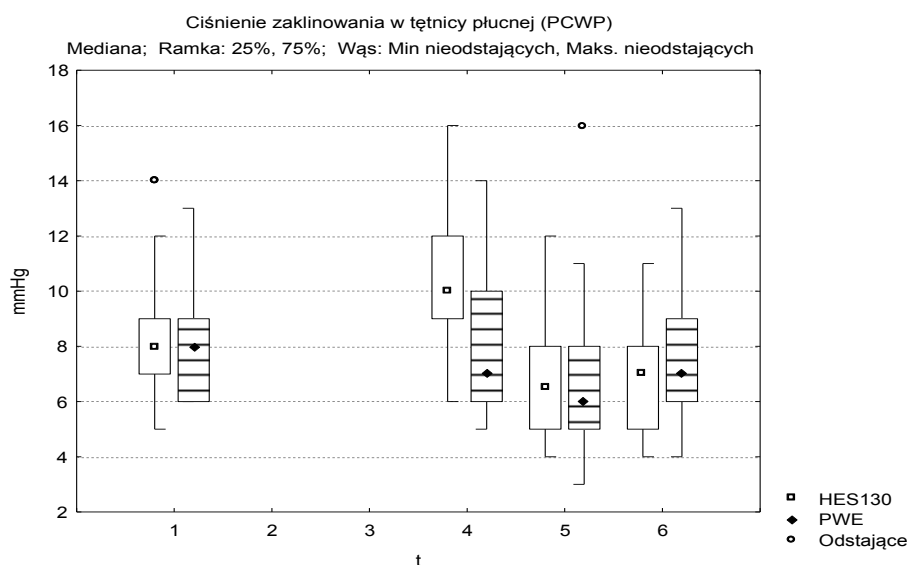
Rycina 2.



PWE zmierzono istotny wzrost wartości ośrodkowego ciśnienia żylnego, który w kolejnych pomiarach, 4 godziny po krążeniu pozaustrojowym i 24 godziny po zabiegu, istotnie się obniżył (tab. 8; ryc. 2).

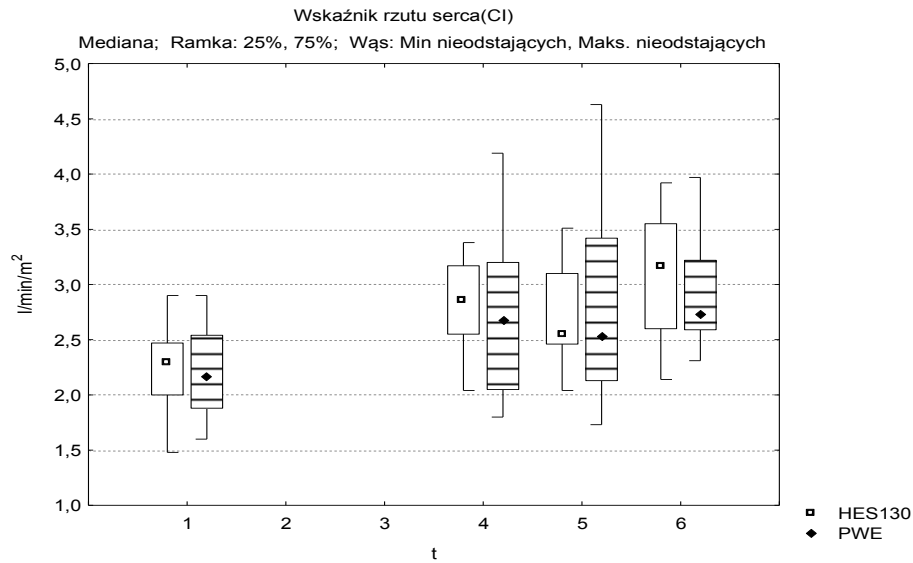
Średnia wartość ciśnienia zaklinowania w tętnicy płucnej (PCWP) zmierzona w punkcie t_1 nie różniła się pomiędzy badanymi grupami i mieściła się w granicach prawidłowych. Pomiar wykonany na koniec operacji wykazał istotnie wyższą wartość ciśnienia zaklinowania w grupie HES130 zarówno w porównaniu do zmierzonej wartości wyjściowej jak i w stosunku do grupy PWE (odpowiednio 10 mmHg w grupie HES130 i 7 mmHg w grupie PWE) (tab. 8; punkt t_4), przy czym wszystkie wartości mieściły się w granicach normy. Cztery godziny po krążeniu pozaustrojowym zaobserwowano istotne obniżenie się wartości PCWP w stosunku do pomiarów wyjściowych w obu grupach, przy braku istotnych różnic pomiędzy grupami (tab. 8; ryc. 3).

Rycin 3.



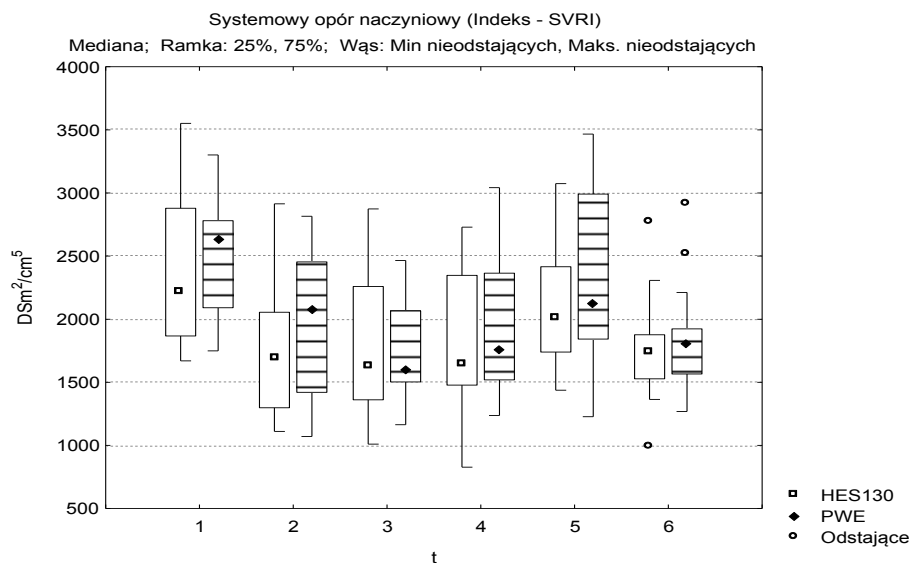
Wartość wskaźnika sercowego (CI) w badaniu wyjściowym (po indukcji znieczulenia ogólnego) w obydwu grupach chorych mieściła się w granicach wartości prawidłowych i nie różniła się między sobą. Wyniki kolejnych pomiarów, aż do 24 godzin po operacji, w stosunku do wartości wyjściowych zwiększyły się istotnie w obu grupach badanych pacjentów. Pomiedzy obserwowanymi grupami, wartości wskaźnika sercowego nie różniła się istotnie w żadnym momencie badania, pozostając cały czas w zakresie wartości prawidłowych (tab. 8; ryc. 4).

Rycina 4.



Wartość indeksowanego systemowego oporu naczyniowego (SVRI) wyliczana była we wszystkich punktach pomiarowych prowadzonego badania. W trakcie krążenia pozaustrojowego wynik uzyskiwano poprzez podstawienie wartości ośrodkowego ciśnienia żylnego (CVP), średniego ciśnienia tętniczego (MAP), szybkości przepływu krwi w l/min odczytanej z pompy rolkowej (CO_{ap}) oraz wyliczonej powierzchni ciała pacjenta (*ang. body surface area - BSA*) do wzoru: $80 * ((MAP - CVP) / CO_{ap}) * BSA$. Wartość wyjściowa SVRI mieściła się w granicach parametrów prawidłowych i nie różniła pomiędzy badanymi grupami. W chwili rozpoczęcia krążenia pozaustrojowego wartość SVRI obniżyła się istotnie w obu grupach i do końca obserwacji, w kolejnych pomiarach, wykazywano istotną różnicę w stosunku do wartości początkowych. Poza wartością wyjściową oraz pomiarem wykonanym

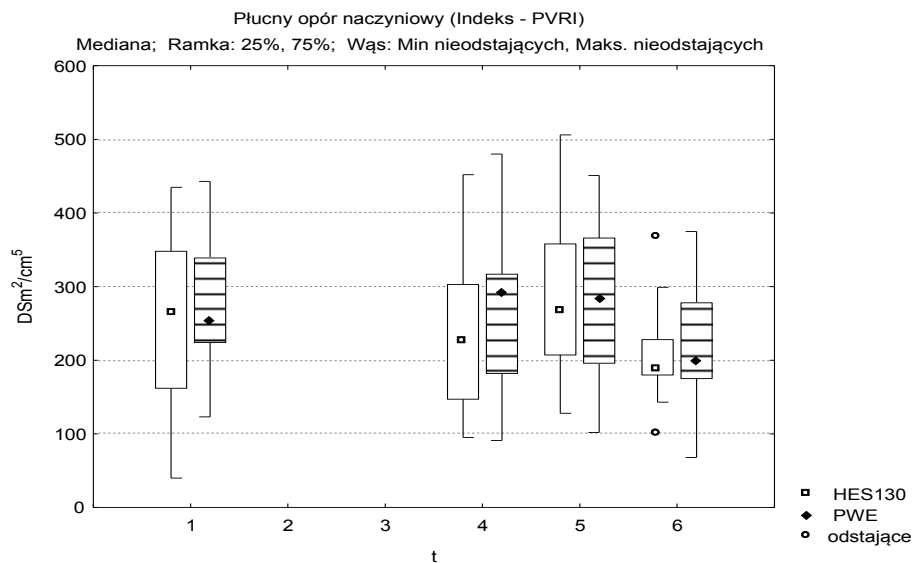
Rycina 5.



cztery godziny po krążeniu pozaustrojowym (t_5), wartości indeksowanego systemowego oporu naczyniowego mieściły się poniżej wartości prawidłowych. W żadnym momencie badania nie wykazano istotnych różnic w wartościach ocenianego parametru pomiędzy grupami HES130 i PWE (tab. 8; ryc. 5).

Wartość indeksowanego płucnego oporu naczyniowego (PVRI) w badaniu wyjściowym (po indukcji znieczulenia ogólnego) mieściła się w granicach normy i nie różniła pomiędzy grupami. W pomiarach wykonanych po zabiegu i cztery godziny po krążeniu pozaustrojowym nie zaobserwowano różnic pomiędzy pomiarami. W stosunku do wartości wyjściowych, wyniki pomiarów istotnie obniżyły się w obu grupach w ostatnim zaplanowanym pomiarze. W żadnym momencie badania nie znaleziono różnic pomiędzy grupami HES130 i PWE (tab. 8; ryc. 6).

Rycina 6.

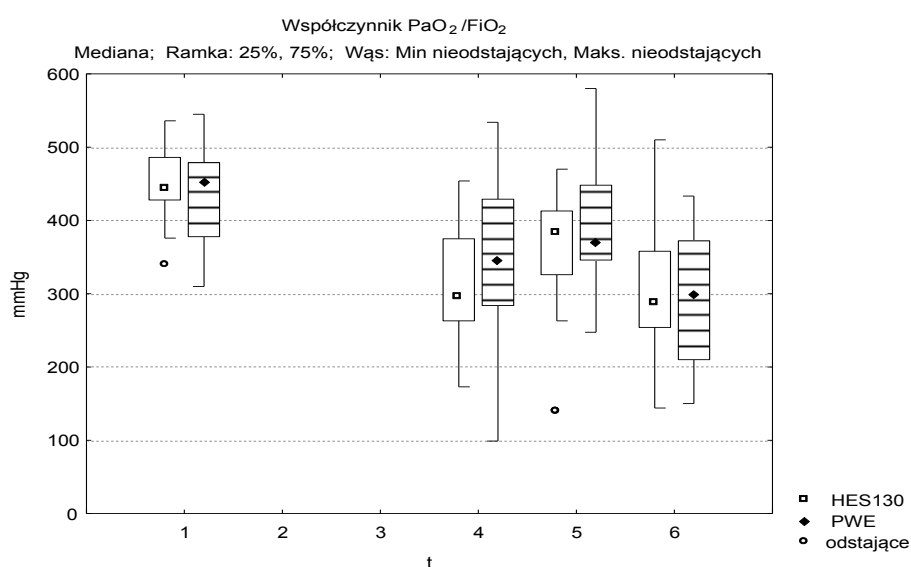


4.3. Parametry wymiany gazowej

Wartość współczynnika oksygenacji (PaO_2/FiO_2) w badaniu wyjściowym (po indukcji znieczulenia ogólnego) w obydwu grupach chorych nie różniła się pomiędzy sobą i mieściła w granicach prawidłowych. W badaniu wykonanym bezpośrednio po zabiegu (t_4) wartość PaO_2/FiO_2 uległa istotnemu obniżeniu w stosunku do pomiarów wyjściowych u wszystkich pacjentów. Dodatkowo w grupie chorych, u których płyn wypełniający układ pozaustrojowy w okresie krążenia pozaustrojowego składał się z preparatu 6% HES 130/0,42, wartość ta była istotnie niższa od wyniku otrzymanego w grupie PWE (odpowiednio 295 vs

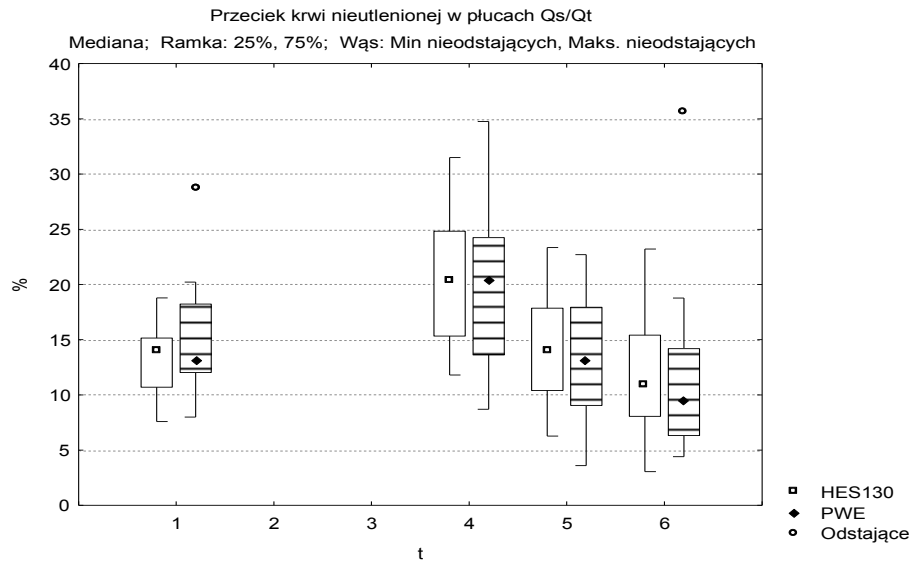
345 mmHg). W kolejnym pomiarze, cztery godziny po krążeniu pozaustrojowym, wartości współczynnika oksygenacji w obu grupach wzrosły w stosunku do pomiaru poprzedniego, pozostając nadal istotnie niższe od wartości wyjściowych, nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami. W ostatnim punkcie pomiarowym (t_6) 24 godziny po operacji, kiedy pacjenci oddychali już samodzielnie, również nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami chorych, jednakże wartość współczynnika PaO_2/FiO_2 w obydwu obserwowanych grupach pacjentów nadal pozostawała istotnie obniżona w stosunku do badania wyjściowego (tab. 9; ryc. 7).

Rycina 7.



Średnie wartości przecieku nieutlenowanej krwi żylnej (Q_s/Q_t) w płucach nie różniły się istotnie pomiędzy grupami chorych w żadnym z momentów prowadzonych badań. W badaniu wyjściowym wartość tego parametru znajdowała się powyżej wartości prawidłowych. Bezpośrednio po zakończeniu operacji nastąpił istotny wzrost średnich wartości przecieku nieutlenowanej krwi żylnej w obydwu grupach badanych chorych (20,3% w grupie HES130 i 20,3% w grupie PWE). W kolejnych pomiarach obserwowano stały spadek wartości przecieku płucnego a po dwudziestu czterech godzinach od zakończenia operacji wartości parametru Q_s/Q_t były statystycznie istotnie niższe niż wartości uzyskane w badaniu wyjściowym (grupa HES130 - 10,8% vs 9,5% w grupie PWE) (tab. 9; ryc. 8).

Rycina 8.



Wartość pęcherzykowo-tętniczej różnicy ciśnień parcjalnych tlenu ($AaDO_2$) nie różniła się istotnie pomiędzy badanymi grupami w żadnym z analizowanych punktów czasowych. W pomiarze początkowym, po indukcji znieczulenia ogólnego, średnie wartości znajdowały się powyżej wartości prawidłowych. W badaniu wykonanym bezpośrednio po zakończeniu operacji nastąpił istotny wzrost średnich wartości tego parametru w obydwu grupach badanych chorych (320,6 mmHg w grupie HES i 368,6 mmHg w grupie PWE). W następnych obserwacjach odnotowano stały spadek wartości pęcherzykowo-tętniczej różnicy ciśnień parcjalnych tlenu. Po dwudziestu czterech godzinach od zakończenia operacji wartości parametru $AaDO_2$ okazały się statystycznie istotnie niższe niż wartości uzyskane w badaniu wyjściowym (grupa HES130 – 136,7 mmHg vs 145,8 mmHg w grupie PWE) (tab. 9; ryc. 9).

Rycina 9.

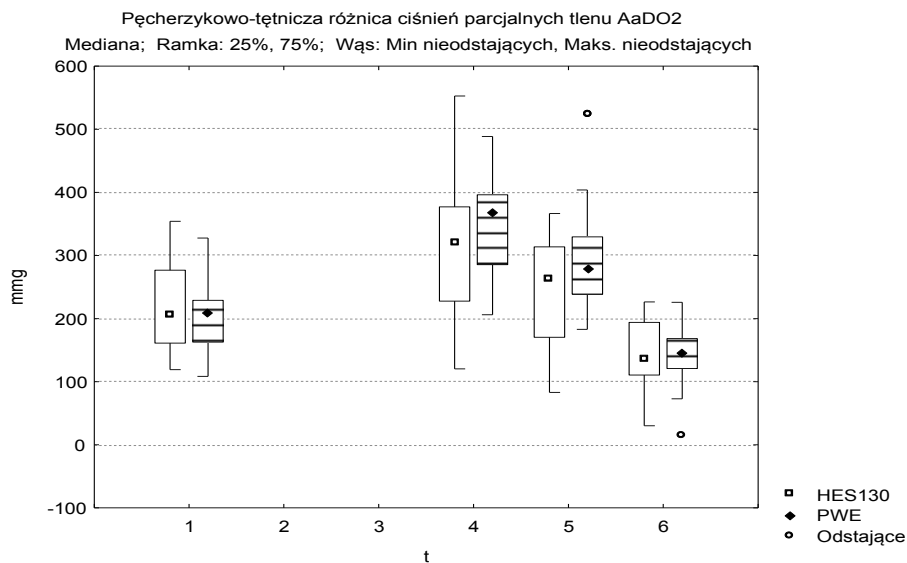


Tabela 9. Zmierzone parametry wymiany gazowej pacjentów

	po indukcji znieczulenia (t ₁)	koniec zabiegu (t ₄)	4 godz. po ECC (t ₅)	24 godz. po ECC (t ₆)
PaO₂/FiO₂ [mmHg]		<i>p 0,044</i>		
HES130	443 (339÷536)	295 (173÷454)*	382 (139÷470)*	287 (144÷510)*
PWE	453 (310÷545)	345 (99÷534)*	368 (247÷580)*	300 (150÷433)*
Q_t/Q_s [%]				
HES130	13,9 (7,6÷18,8)	20,3 (11,8÷31,5)*	14,1 (6,3÷23,4)	10,8 (3,1÷23,2)*
PWE	13,2 (8,0÷28,7)	20,3 (8,7÷34,8)*	13,1 (3,6÷22,7)	9,5 (4,4÷35,6)*
AaDO₂ [mmHg]				
HES130	205,7 (119,1÷354,2)	320,6 (120,2÷552,7)*	262,4 (83,0÷366,5)	136,7 (30,2÷226,5)*
PWE	209,0 (108,6÷327,8)	368,6 (206,0÷488,8)*	278,0 (183,0÷522,8)*	145,8 (14,7÷225,8)*

czcionka wytłuszczona – różnica istotna statystycznie pomiędzy badanymi grupami – podano wartość p

*- różnica istotna statystycznie w obrębie badanej grupy w odniesieniu do wartości wyjściowej (p <0,05)

4.4. Parametry układu krzepnięcia

Ocena parametrów układu krzepnięcia oparta została o porównanie objętości utraconej krwi w okresie okołoperacyjnym, liczby przetoczonych koncentratów krwinek czerwonych (KKCz) i mrożonego osocza oraz o porównanie podstawowych badań koagulologicznych.

Utratę krwi w okresie okołoperacyjnym obserwowano w skalowanym pojemniku urządzenia do drenażu ssącego, podłączonego do drenów wyprowadzonych pooperacyjnie z klatki piersiowej. Wartości notowano w dwóch punktach pomiarowych, po sześciu godzinach od zakończenia zabiegu, a następnie po 24 godzinach od końca operacji. Średnia objętość utraconej krwi w obu momentach nie różniła się statystycznie między obiema badanymi grupami pacjentów (tab. 10).

Tabela 10. Okołooperacyjna utrata krwi i zużycie preparatów krwiopochodnych

	HES130	PWE	p
1 Utrata krwi (drenaż) 6 godzin po zabiegu [ml]	375 ± 156	387 ± 105	ns
2 Utrata krwi (drenaż) 24 godziny po zabiegu [ml]	705 ± 181	761 ± 161	ns
3 Liczba preparatów KKCz [j.]	2 (2÷5)	2 (2÷4)	ns
4 Liczba preparatów osocza [j.]	1 (1÷3)	1 (1÷3)	ns

Przetoczenia preparatów krwiopochodnych. Wszyscy pacjenci poddani badaniu w okresie pooperacyjnym otrzymali preparaty koncentratu krwinek czerwonych oraz świeżo mrożonego

osocza. Całościowe, zbiorcze porównanie objętości podanych preparatów krwiopochodnych nie wykazało statystycznych różnic pomiędzy chorymi otrzymującymi w trakcie krążenia pozaustrojowego preparat 6% HES 130/0,42 a chorymi których układ pozaustrojowy wypełniony był jedynie preparatem PWE (tab. 10).

Podstawowe parametry układu krzepnięcia oznaczono w obu grupach badanych chorych w pięciu punktach pomiarowych. Czas kaolinowo-kefalinowy (APTT) oraz wskaźnik protrombinowy (*ang. prothrombin time – PT*) przedstawiony również jako INR, oznaczono w chwili przyjęcia do szpitala (t_0), zaraz po indukcji znieczulenia (t_1), bezpośrednio po operacji (t_4), cztery godziny po krążeniu pozaustrojowym (t_5) oraz na koniec obserwacji, dwadzieścia cztery godziny po zakończeniu zabiegu (t_6). Na żadnym etapie badania oznaczone parametry istotnie nie różniły się pomiędzy badanymi grupami pacjentów i mieściły się w granicach normy. W stosunku do badania wyjściowego zaobserwowano istotny statystycznie wzrost APTT i PT (INR) trwający od badania wykonanego po zakończeniu operacji, aż do końca okresu obserwacji, czyli dwadzieścia cztery godziny po powrocie chorego na oddział pooperacyjny (t_6) (tab. 11).

W tych samych punktach pomiarowych co wymienione wcześniej parametry układu krzepnięcia, oznaczono liczbę płytek krwi. Średnia wartość liczby płytek krwi różniła się istotnie statystycznie już w badaniu wyjściowym, w chwili przyjęcia do szpitala. Różnica ta wystąpiła we wszystkich punktach, w których wykonano pomiar. Chcąc porównać wpływ dwóch analizowanych sposobów postępowania śródoperacyjnego na liczbę płytek krwi, obliczono względne zmiany liczby płytek w kolejnych punktach pomiarowych. Wynik przedstawia odsetkowo, o ile zmniejszył się lub zwiększył badany parametr w kolejnych pomiarach. Takie porównanie zmiany liczby płytek wykonano pomiędzy oznaczeniami z chwili przyjęcia do szpitala i rozpoczęcia zabiegu (t_1-t_0), pomiędzy końcem i początkiem operacji (t_4-t_1), między pomiarem cztery godziny po operacji i jej końcem (t_5-t_4), wreszcie ostatni wynik oznaczenia liczby płytek krwi porównano zarówno z przedostatnim wykonywanym pomiarem (t_6-t_5) jak i z pomiarem wyjściowym (t_6-t_0). Przyrost względny obliczono, podstawiając wynik pomiaru pierwszego (C_1) oraz kolejnego (C_2) do wzoru $C_2-C_1/C_1 * 100$. Uzyskane w ten sposób wyniki nie wykazały statystycznych różnic pomiędzy badanymi grupami. W obu grupach zaobserwowano spadek liczby płytek krwi w trakcie zabiegu operacyjnego o ponad 30% (33,8% w grupie HES130 vs 34,7% w grupie PWE), ich liczba utrzymała się na takim samym, obniżonym poziomie do końca obserwacji, czyli do dwudziestu czterech godzin po zabiegu (tab.11).

Tabela 11. Parametry układu krzepnięcia pacjentów

	przy przyjęciu do szpitala (t ₀)	po indukcji znieczulenia (t ₁)	koniec zabiegu (t ₄)	4 godz. po ECC (t ₅)	24 godz. po ECC (t ₆)	
APTT [s]	HES130	32,5 (29,0÷43,0)	34,0 (28,0÷45,0)	39,5 (26,4÷46,0)*	40,0 (31,0÷66,4)*	41,0 (33,0÷56,0)*
	PWE	32,0 (28,6÷41,1)	34,0 (29,0÷48,0)	39,0 (31,0÷57,0)*	38,0 (33,4÷112,6)*	41,0 (35,0÷107,0)*
INR	HES130	1,0 (0,89÷1,1)	1,1 (1,0÷1,3)	1,2 (0,98÷1,6)*	1,1 (0,95÷1,65)*	1,2 (0,84÷1,4)*
	PWE	1,0 (0,9÷1,1)	1,1 (0,9÷1,3)	1,3 (0,95-1,5)*	1,06 (0,89÷1,4)*	1,2 (0,9÷1,3)*
PT [%]	HES130	108 (94,2÷116)	99 (85÷111)	87,5 (60,4÷103)*	92,6 (59,9÷105)*	91,5 (79÷119)*
	PWE	105 (98÷114)	98,5 (85÷110)	86 (71÷101)*	91,6 (69,7÷109,2)*	90,0 (77,5÷111)*
Liczba płytek krwi [G/l]		<i>p 0,0326</i>	<i>p 0,0059</i>	<i>p 0,0459</i>	<i>p 0,0228</i>	<i>p 0,0023</i>
	HES130	279 (100÷529)	245 (80÷459)*	141 (53÷272)*	161 (72÷253)*	156 (67÷257)*
PWE	218 (148÷330)	181 (142÷286)*	124 (81÷218)*	126 (96÷206)*	130 (89÷217)*	

przyrost względny parametru w stosunku do pomiar poprzedzającego (% zmiany wartości $C = C_2 - C_1 / C_1 * 100$)

	(t ₁ -t ₀)	(t ₄ -t ₁)	(t ₅ -t ₄)	(t ₆ -t ₅)	(t ₆ -t ₀)
Przyrost liczby płytek krwi [%]					
HES130	-12,8 (-24,9 ÷ +6,1)	-33,8 (-54,7 ÷ -24,4)	+6,3 (-13,9 ÷ +41,9)	0 (-18,0 ÷ +23,8)	-33,1 (-59,5 ÷ -10,8)
PWE	-13,0 (-28,7 ÷ +6,4)	-34,7 (-45,3 ÷ +5,4)	+10,4 (-28,4 ÷ +60,9)	-1,5 (-25,8 ÷ +27,8)	-39,1 (-49,5 ÷ -19,5)

czcionka wytłuszczona – różnica istotna statystycznie pomiędzy badanymi grupami – podano wartość p

*- różnica istotna statystycznie w obrębie badanej grupy w odniesieniu do wartości wyjściowej (p < 0,05)

4.5. Parametry funkcji nerek

Podczas całego badania monitorowano diurezę pacjentów w kilku punktach pomiarowych. Pierwszą wartość zapisywano w momencie rozpoczęcia krążenia pozaustrojowego. Z chwilą jego zakończenia sprawdzano objętość moczu jaką uzyskano w trakcie trwania krążenia pozaustrojowego. Następnie notowano objętość uzyskanego moczu bezpośrednio po zakończeniu operacji oraz pod koniec obserwacji, dwadzieścia cztery godziny po zabiegu. Wyniki przedstawione zostały w tabeli 12. W żadnym z momentów prowadzonego badania nie wykazano statystycznych różnic pomiędzy grupami. Łączna dawka użytego furosemidu w czasie trwania operacji nie różniła się istotnie pomiędzy obserwowanymi grupami chorych. W trakcie pierwszej doby pooperacyjnej, od przyjęcia do oddziału aż do końca obserwacji, dwadzieścia cztery godziny później, w grupie chorych

otrzymujących w płynie wypełniającym układ pozaustrojowy wyłącznie preparat PWE, statystycznie częściej podawano furosemid (73,33%) niż w grupie pacjentów otrzymujących 6% HES 130/0,42 (36,67%).

Tabela 12. Diureza i użycie furosemidu w okresie okołooperacyjnym

		HES130	PWE	p
1	Diureza od początku zabiegu do rozpoczęcia ECC [ml]	235,7 ± 175,7	223 ± 178,3	ns
2	Diureza w trakcie trwania ECC [ml]	1073,3 ± 390,3	933,3 ± 390,9	ns
3	Diureza od zakończeniu ECC do końca zabiegu [ml]	1353,3 ± 538,7	1148,3 ± 708,9	ns
4	Diureza w czasie pobytu na oddziale do 24h po zabiegu [ml]	7056,0 ± 1432,6	7262,8 ± 1823,8	ns
5	Diureza – podsumowanie całego badania [ml]	9718,3 ± 1727,5	9567,5 ± 1903,76	ns
Konieczność użycia furosemidu w czasie zabiegu				
6	furosemid	17 (56,67%)	15 (50,0%)	ns
7	[mg]	30 (0÷160)	20 (0÷40)	ns
Konieczność użycia furosemidu w oddziale pooperacyjnym				
8	furosemid	11 (36,67%)	22 (73,33%)	0,043
9	[mg]	0 (0÷80)	20 (0÷60)	0,039

Kreatynina i GFR. Średnie stężenie kreatyniny oraz wyliczonego za pomocą wzoru Cocrofta-Gaulta przesączania kłębuszkowego (GFR) oznaczono u wszystkich pacjentów w chwili przyjęcia do szpitala (t_0), zaraz po indukcji znieczulenia (t_1), bezpośrednio po operacji (t_4), cztery godziny po krążeniu pozaustrojowym (t_5), dwadzieścia cztery godziny po zakończeniu zabiegu (t_6) oraz dodatkowo przy wypisie ze szpitala (t_7). Oznaczone parametry w żadnym z analizowanych momentów badań nie różniły się istotnie pomiędzy badanymi grupami i mieściły w granicach normy. Średnia wartość opisywanych parametrów w obu grupach zmieniła się istotnie zaraz po zakończeniu operacji, w punkcie t_4 odnotowano istotny wzrost GFR i równoległy istotny spadek stężenia kreatyniny. Dwadzieścia cztery godziny po zakończeniu operacji w obu obserwowanych grupach zaobserwowano odwrotną zależność, kiedy średnia wartość GFR uległa istotnemu obniżeniu a średnia wartość stężenia kreatyniny istotnie się podwyższyła. W dodatkowym punkcie pomiarowym, w dniu wypisu, najczęściej w siódmej dobie pooperacyjnej, średnia wartość stężenia kreatyniny i wyliczonego

przesączania kłębuszkowego GFR w obydwu badanych grupach pacjentów powróciła do parametrów wyjściowych (tab. 13; ryc. 10).

Rycina 10.

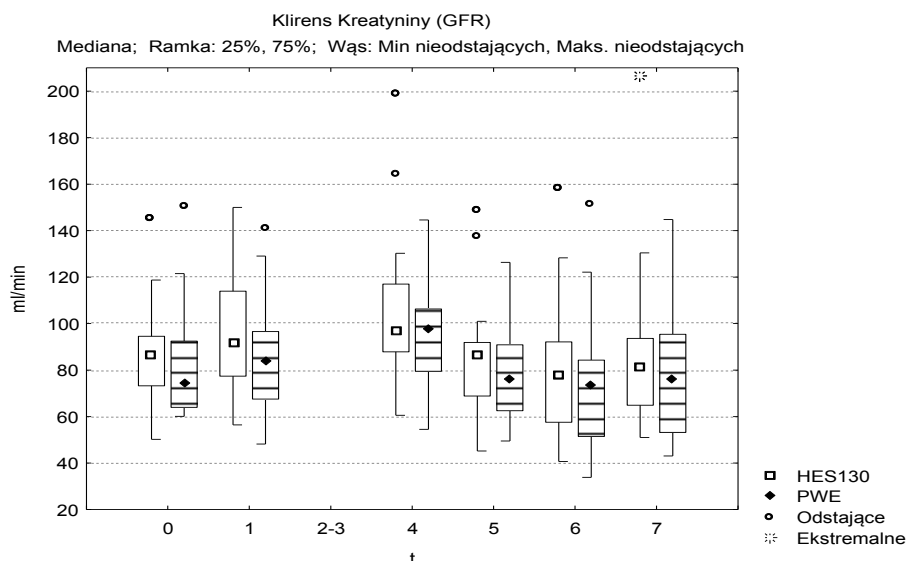


Tabela 13. Wartość przesączania kłębuszkowego oraz poziom kreatyniny u pacjentów

	przy przyjęciu do szpitala (t ₀)	po indukcji znieczulenia (t ₁)	koniec zabiegu (t ₄)	4 godz. po ECC (t ₅)	24 godz. po ECC (t ₆)	przy wypisie ze szpitala (t ₇)
GFR [ml/min]						
HES130	86,6 (50,2÷144,8)	92,2 (56,4÷150,0)	96,7 (60,6÷199,1)*	86,7 (45,2÷148,3)	77,9 (40,7÷158,2)*	81,6 (51,1÷206,9)
PWE	74,4 (60,1÷150,0)	83,9 (48,2÷141,2)	97,5 (54,5÷144,6)*	76,3 (49,5÷126,3)	73,3 (33,8÷151,1)*	76,2 (43,1÷144,8)*
Kreatynina [μmol/l]						
HES130	79,8 (58,0÷108,6)	75,4 (52,5÷101,2)	69,4 (44,4÷93,0)*	80,3 (53,2÷114,5)	87,4 (54,6÷170,0)*	80,4 (47,0÷155,6)
PWE	89,5 (48,7÷117,5)	85,4 (51,4÷142,3)	75,4 (48,5÷139,3)*	97,8 (57,6÷143,2)	90,2 (57,3÷202,9)*	90,8 (57,6÷148,0)*

czcionka wytłuszczona – różnica istotna statystycznie pomiędzy badanymi grupami – podano wartość p

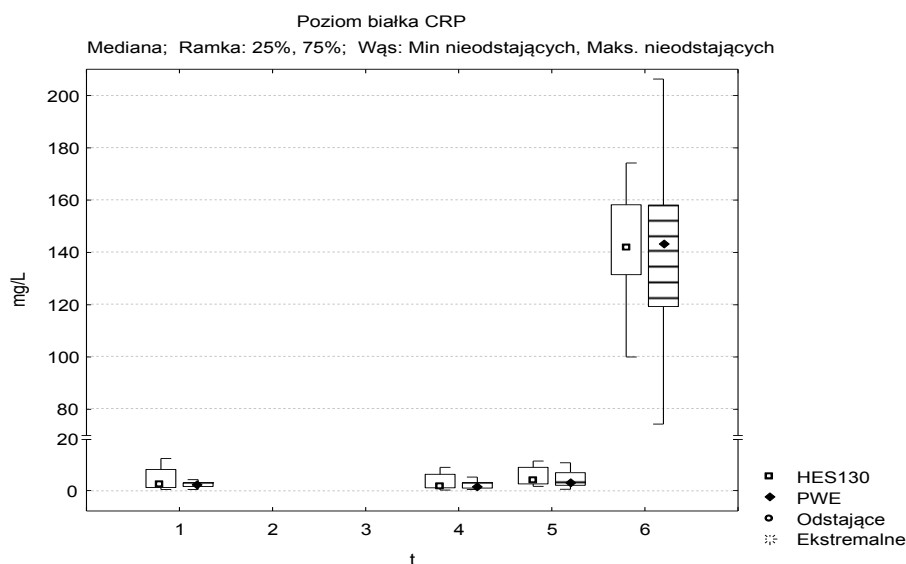
*- różnica istotna statystycznie w obrębie badanej grupy w odniesieniu do wartości wyjściowej (p < 0,05)

4.6. Parametry odpowiedzi zapalnej

CRP. Średnia wartość stężenia białka CRP zmierzona w badaniu wyjściowym, po wprowadzeniu pacjentów do znieczulenia, nie różniła się istotnie pomiędzy grupami badanych chorych a uzyskane wartości mieściły się w granicach normy. Bezpośrednio po zabiegu i cztery godziny po zakończeniu krążenia pozaustrojowego, w obu grupach pacjentów zaobserwowano istotny wzrost wartości tego parametru, przy czym nadal mieścił się on w zakresie prawidłowym. Dwadzieścia cztery godziny po operacji wystąpił ponad 40

krotny wzrost średniej wartości stężenia białka CRP w surowicy badanych chorych, kilkakrotnie powyżej górnej granicy normy. W żadnym z wyznaczonych punktów badawczych prowadzonej obserwacji nie wystąpiła istotna różnica pomiędzy grupą HES130 a grupą PWE (tab. 15; ryc. 11).

Rycina 11.



Cytometryczny pomiar stężenia cytokin (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α , IFN- γ) w surowicy krwi obwodowej pacjentów wykonany został z wykorzystaniem metody *Cytometric Bead Array (CBA)*. W wyniku przeprowadzonej analizy otrzymano wyniki stężenia poszczególnych cytokin w pg/ml. Ograniczeniem zastosowanej metody okazał się próg czułości wynoszący 5,0 pg/ml. Z tego powodu w przypadkach, kiedy wartość stężenia danej cytokiny w surowicy znalazła się poniżej wymienionego progu 5,0 pg/ml, otrzymane wyniki prezentowane były jako wartość zero.

W grupie oznaczeń IL-2 tylko w jednym przypadku, w grupie PWE, wartość zmierzona przekroczyła dolny próg czułości metody. W przypadku oznaczeń poziomu IL-4 sytuacja taka wystąpiła raz w grupie HES130 i dwukrotnie w grupie PWE. Z tego powodu żadnego z tych dwóch parametrów nie poddano dalszej analizie statystycznej. Stężenie interferonu γ w badanych próbkach surowicy przekroczyło próg czułości metody wynoszący 5 pg/ml u czterech chorych, którzy otrzymywali w czasie krążenia pozaustrojowego preparat 6% HES 130/0,42 i u 6 pacjentów otrzymujących w tym okresie jedynie płyn wieloelektrolitowy. Wszystkie te wyniki, których wartość znalazła się powyżej progu czułości metody, dotyczyły oznaczenia wykonanego cztery godziny po krążeniu pozaustrojowym, a więc świadczyły o wzroście poziomu INF- γ w stosunku do badania wyjściowego, którego wartość znajdowała się poniżej wartości 5 pg/ml. Niewielka liczba wyników spełniających kryterium

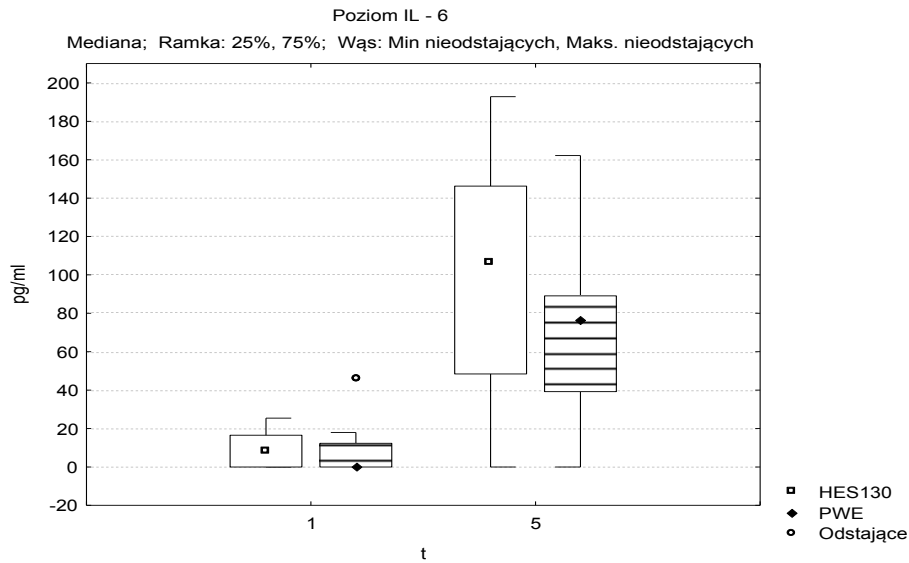
przekroczenia progu czułości zastosowanej metody pomiarowej spowodowała jednak, że w zależnych testach nieparametrycznych nie wykazano istotnej zmiany średnich wartości parametru INF- γ w oznaczeniach przed i po zabiegu operacyjnym. Z tego powodu uzyskanych wyników pomiaru tego parametru nie poddano dalszej analizie statystycznej. W pozostałych grupach oznaczeń stężenia cytokin, dotyczących interleukiny 6, interleukiny 10 i TNF- α , ilość wyników przekraczających próg czułości metody była na tyle duża, że w zastosowanych nieparametrycznych testach zależnych, wykazano statystycznie istotny wzrost tych parametrów mierzonych przed operacją i następnie cztery godziny po krążeniu pozaustrojowym. W tabeli 14 przedstawiono w liczbach bezwzględnych oraz procentowo częstość wzrostu poszczególnych cytokin w przeprowadzonych oznaczeniach z podziałem na badane grupy.

Tabela 14. Częstość wzrostu poszczególnych cytokin

	Grupa HES130	Grupa PWE	p
IL – 2	0	1 (3,3%)	ns
IL – 4	1 (3,3%)	2 (6,7%)	ns
IL – 6	26 (86,7%)	25 (83,3%)	ns
IL – 10	18 (60,0%)	21 (70,0%)	ns
TNF- α	10 (33,3%)	12 (40,0%)	ns
IFN- γ	4 (13,3%)	6 (20,0%)	ns

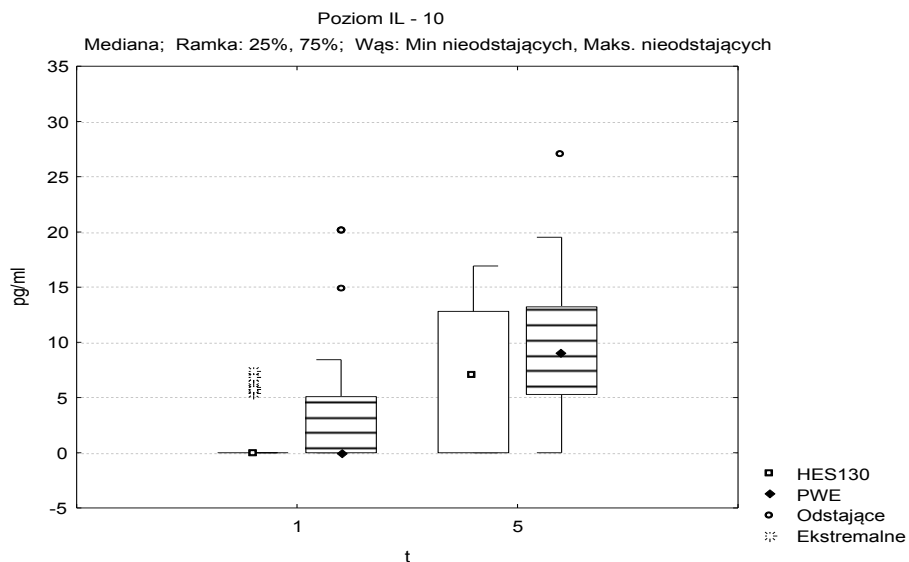
Interleukina 6. Średnia wartość stężenia IL-6 w badaniu wyjściowym, wykonanym po wprowadzeniu do znieczulenia ogólnego, w obu badanych grupach pacjentów nie różniła się statystycznie pomiędzy grupami. Cztery godziny po zakończeniu krążenia pozaustrojowego nastąpił istotny wzrost wartości tego parametru w obydwu grupach badanych pacjentów, przy czym średnie stężenie interleukiny 6 było istotnie wyższe w grupie chorych otrzymujących w trakcie krążenia pozaustrojowego preparat 6% HES 130/0,42 (106,4 pg/ml w grupie HES130 i 76,8 pg/ml w grupie PWE) (tab. 15; ryc. 12).

Rycina 12.



Interleukina 10. Średnie stężenie IL-10 w obu badanych grupach pacjentów w pomiarze wyjściowym nie różniło się pomiędzy sobą i mieściła się w granicach normy. W pomiarze wykonanym cztery godziny po krążeniu pozaustrojowym, zarówno w grupie HES130 jak i w grupie PWE, zaobserwowano istotny wzrost wartości mierzonego parametru, bez istotnych różnic pomiędzy grupami (tab. 15; ryc. 13).

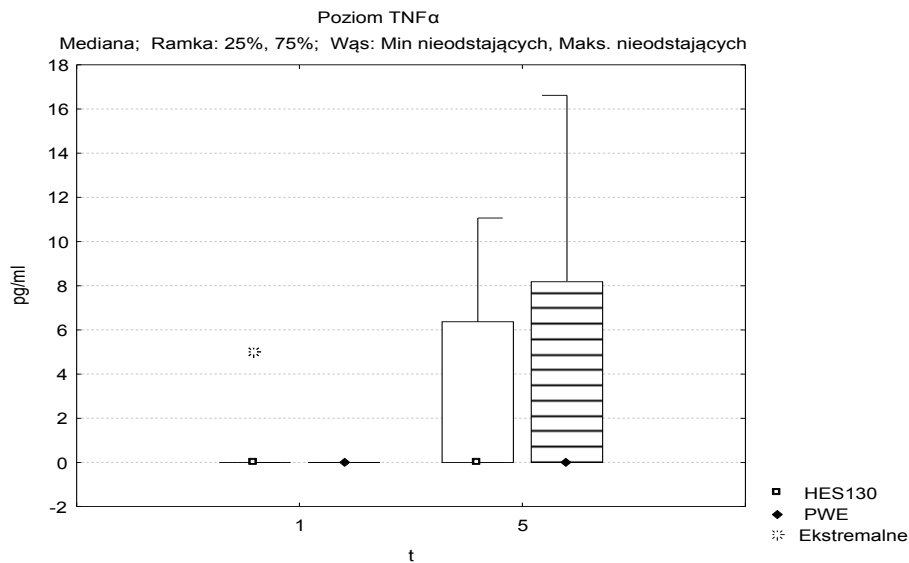
Rycina 13.



TNF- α . Stężenie TNF- α , zmierzone w badaniu wyjściowym, po indukcji znieczulenia ogólnego, w obu badanych grupach pacjentów nie różniła się pomiędzy sobą i mieściła się w granicach normy. Pomiar wykonany cztery godziny po krążeniu pozaustrojowym, zarówno w grupie HES130 jak i w grupie PWE, wykazał istotny wzrost stężenia TNF- α względem

badania wyjściowego, bez istotnych różnic pomiędzy obserwowanymi grupami chorych (tab. 15; ryc. 14).

Rycina 14.



Poziom leukocytów. Średnia wartość liczby leukocytów w krwi obwodowej w badaniu wyjściowym, przy przyjęciu do szpitala, nie różniła się istotnie pomiędzy grupami badanych chorych. Bezpośrednio po zakończeniu zabiegu nastąpił istotny wzrost wartości tego parametru w obu grupach, w stosunku do wartości wyjściowych. W tym punkcie pomiarowym nie wystąpiły różnice między grupami. W kolejnych pomiarach, cztery godziny po krążeniu pozaustrojowym oraz dwadzieścia cztery godziny po operacji, nadal utrzymywał się istotny wzrost mierzonego parametru w obu grupach pacjentów. W tych dwóch ostatnich punktach pomiarowych odnotowano istotną statystyczną różnicę między grupami, w grupie HES130 liczba leukocytów była wyższa niż w grupie PWE (tab. 15; ryc. 15).

Rycina 15.

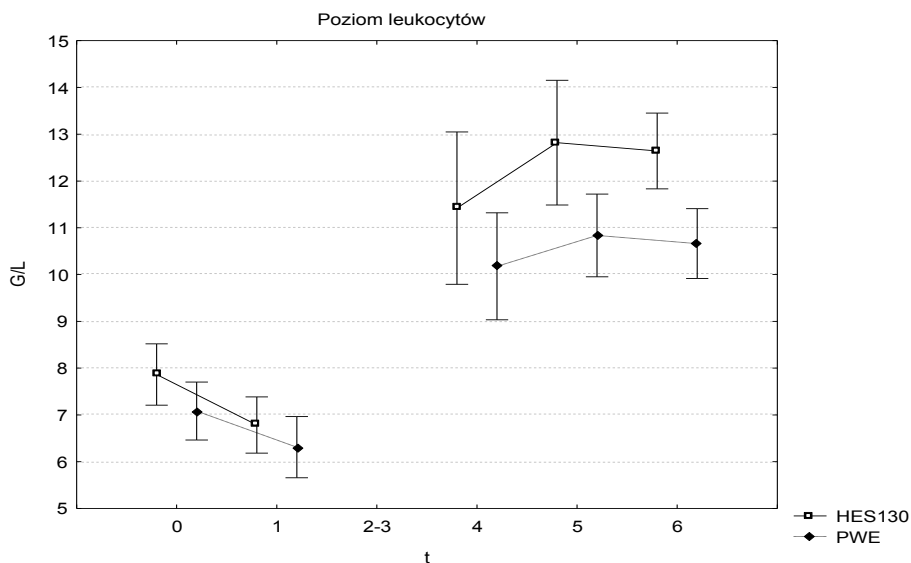


Tabela 15. Parametry odpowiedzi zapalnej

	przy przyjęciu do szpitala (t ₀)	po indukcji znieczulenia (t ₁)	koniec zabiegu (t ₄)	4 godz. po ECC (t ₅)	24 godz. po ECC (t ₆)
CRP [mg/L]					
HES130	-	1,9 (0,4÷27,0)	1,6 (0,2÷24,6)*	3,8 (1,7÷32,5)*	141,7 (100,0÷229,0)*
PWE	-	1,9 (0,4÷13,7)	1,6 (0,4÷10,8)*	3,3 (0,5÷15,1)*	143,1 (74,4÷206,3)*
Interleukina 6 [pg/ml]				<i>p 0,049</i>	
HES130	-	8,4 (0÷25,4)	-	106,4 (0÷192,8)*	-
PWE	-	0 (0÷45,4)	-	76,8 (0÷162,1)*	-
Interleukina 10 [pg/ml]					
HES130	-	0 (0÷7,3)	-	7,0 (0÷55,2)*	-
PWE	-	0 (0÷20,0)	-	9,1 (0÷47,5)*	-
TNF-α [pg/ml]					
HES130	-	0 (0÷5,1)	-	0 (0÷11,1)*	-
PWE	-	0 (0÷0)	-	0 (0÷16,62)*	-
Leukocyty [G/L]				<i>p 0,0139</i>	<i>p 0,0005</i>
HES130	7,86 ± 1,75	6,78 ± 1,61*	11,42 ± 4,36*	12,82 ± 3,57*	12,64 ± 2,17*
PWE	7,08 ± 1,66	6,31 ± 1,75*	10,18 ± 3,06*	10,84 ± 2,37*	10,66 ± 2,00*

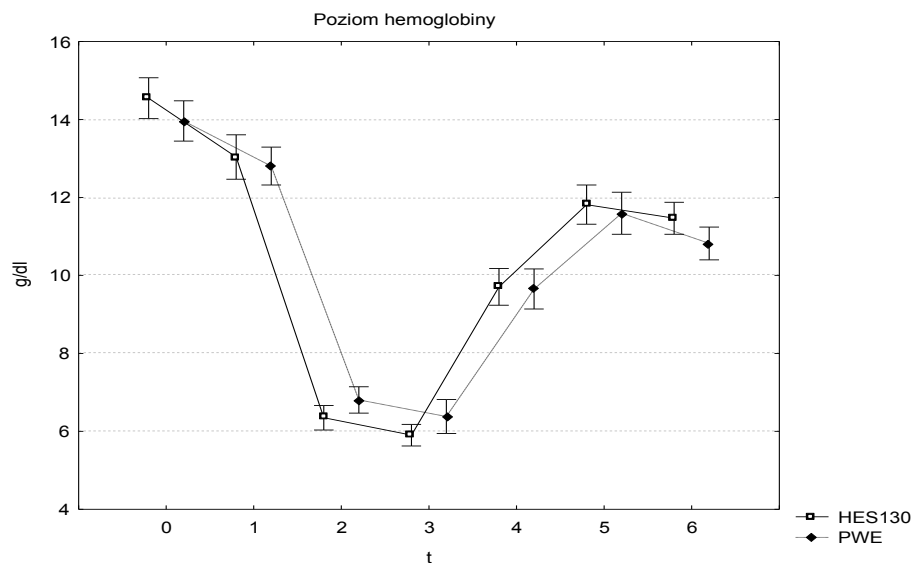
czcionka wytłuszczona – różnica istotna statystycznie pomiędzy badanymi grupami – podano wartość p

*- różnica istotna statystycznie w obrębie badanej grupy w odniesieniu do wartości wyjściowej (p <0,05)

4.7. Wybrane badania laboratoryjne

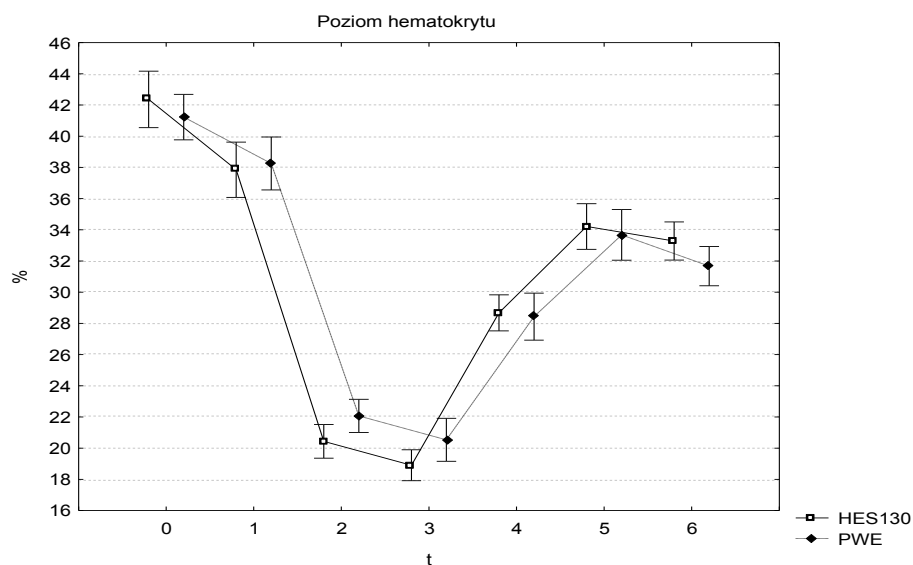
Stężenie hemoglobiny oznaczano podczas całego badania, u wszystkich obserwowanych pacjentów, we wszystkich zaprojektowanych punktach pomiarowych. W momencie przyjęcia do szpitala średnia wartość tego parametru nie różniła się pomiędzy badanymi grupami i mieściła w granicach normy. Wszystkie kolejne pomiary w każdej z badanych grup okazały się być istotnie niższe od pomiarów wyjściowych w tej samej grupie. Dodatkowo, zaraz po rozpoczęciu krążenia pozaustrojowego zmierzono statystycznie wyższą wartość poziomu hemoglobiny wśród chorych otrzymujących do układu pozaustrojowego jedynie płyn wieloelektrolitowy. Średnia wartość mierzonego parametru w obu obserwowanych grupach od momentu zakończenia operacji, przez cały okres obserwacji, prezentowała tendencję rosnącą. Dwadzieścia cztery godziny od zakończenia operacji średnie stężenie hemoglobiny w grupie HES130 okazało się statystycznie istotnie większe niż w grupie PWE (tab. 16; ryc. 16).

Rycina 16.



Hematokryt. Równoległe do pomiarom hemoglobiny, w tych samych punktach pomiarowych oznaczono poziom hematokrytu. W badaniu wyjściowym, wyniki pomiarów w obu grupach pacjentów znajdowały się w granicach prawidłowych i nie różniły między sobą. Zaraz po zakleszczeniu aorty, w tym samym punkcie pomiarowym, w którym pomiędzy grupami stwierdzono istotną różnicę stężenia hemoglobiny, średni poziom hematokrytu w grupie HES130 okazał się istotnie niższy niż w grupie PWE. W pozostałych momentach badania nie zaobserwowano różnic między badanymi grupami chorych. Od momentu zakończenia operacji kolejne zmierzone wartości miały tendencje rosnącą (tab. 16; ryc. 17).

Rycina 17.



Zgodnie z protokołem dokonano pomiarów i przeanalizowano aktywność aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej oraz stężenie bilirubiny. Z

analizy wykluczono dwóch pacjentów z grupy HES130, u których wyjściowa wartość poziomu aminotransferaz przekraczała kilkakrotnie granice prawidłowe. Średnie wartości poziomu ALAT, AspAT oraz bilirubiny w oznaczeniu początkowym, w chwili przyjęcia do szpitala, w obu grupach mieściły się w granicach normy i nie różniły istotnie pomiędzy sobą. Średnia wartość aminotransferazy alaninowej we wszystkich kolejnych pomiarach była istotnie niższa w odniesieniu do wartości wyjściowych. Po dwudziestu czterech godzinach od zakończenia operacji aktywność ALAT w grupie pacjentów otrzymujących preparat 6% HES 130/0,42 okazała się statystycznie istotnie wyższa niż ta sama wartość zmierzona w grupie PWE (odpowiednio 28 IU/l vs 21 IU/l), przy czym obie wartości mieściły się w granicach normy.

Tabela 16. Wybrane badania biochemiczne pacjentów

	przy przyjęciu do szpitala (t ₀)	po indukcji znieczul. (t ₁)	ECC po zaklemow. aorty (t ₂)	ECC po odklemow. aorty (t ₃)	koniec zabiegu (t ₄)	4 godz. po ECC (t ₅)	24 godz. po ECC (t ₆)
Hb [g/dl]			<i>p 0,0478</i>				<i>p 0,0283</i>
HES130	14,6 ±1,4	13,0 ±1,5*	6,3 ±0,8*	5,9 ±0,7*	9,7 ±1,3*	11,8 ±1,3*	11,5 ±1,1*
PWE	13,9 ±1,4	12,8 ±1,3*	6,8 ±0,9*	6,4 ±1,2*	9,6 ±1,4*	11,6 ±1,4*	10,8 ±1,1*
Ht [%]			<i>p 0,0317</i>				
HES130	42,4 ±4,8	37,8 ±4,7*	20,4 ±2,9*	18,9 ±2,7*	28,7 ±3,1*	34,2 ±3,9*	33,3 ±3,3*
PWE	41,2 ±3,9	38,2 ±4,5*	22,1 ±2,8*	20,5 ±3,7*	28,4 ±4,0*	33,7 ±4,4*	31,7 ±3,4*
Alat [IU/l]							<i>p 0,024</i>
HES130	34 (17÷81)	30 (13÷79)*	-	-	22 (6÷128)*	26 (6÷191)*	28 (11÷125)*¹
PWE	34 (3÷60)	31 (6÷46)*	-	-	22 (7÷36)*	21 (8÷41)*	21 (10÷46)*²
Aspat [IU/l]							
HES130	25 (16÷75)	24 (10÷92)	-	-	37* (22÷210)	45* (28÷297)	66* (21÷113)
PWE	24 (14÷45)	23 (15÷37)	-	-	33* (25÷48)	38* (28÷86)	45* (21÷267)
Bilirubina [µmol/l]							
HES130	8,5 (4,4÷13,3)	9,0 (5,7÷14,1)	-	-	8,2 (5,1÷19,7)	15,1* (5,8÷34,7)	11,4* (6,5÷20,3)
PWE	8,8 (4,0÷20,1)	9,5 (5,2÷34,2)	-	-	9,4 (6,1÷29,9)	17,5* (6,5÷39,1)	11,53* (5,3÷30,2)

czcionka wytłuszczona – różnica istotna statystycznie pomiędzy badanymi grupami – podano wartość p

*- różnica istotna statystycznie w obrębie badanej grupy w odniesieniu do wartości wyjściowej (p <0,05);

¹- wartość ALAT (t₆) w stosunku do ALAT (t₁) – p -ns; ²- wartość ALAT (t₆) w stosunku do ALAT (t₁) – p 0,035

W tej samej grupie, w porównaniu do oznaczenia wykonanego zaraz po indukcji znieczulenia (t₁) wartość ostatniego pomiaru w grupie HES130 nie wykazała różnic statystycznych, natomiast w grupie PWE wartość ostatniego pomiaru pozostawała nadal istotnie niższa niż

zmierzona zaraz po znieczuleniu. Od pomiaru wykonanego bezpośrednio po zakończeniu zabiegu, aż do momentu zakończenia obserwacji dwadzieścia cztery godziny później, średnia wartość aktywności aminotransferazy asparaginianowej, w obu badanych grupach, okazała się istotnie wyższa od wartości zmierzonych w badaniu wyjściowym. Nie stwierdzono statystycznych różnic pomiędzy grupami pacjentów (tab. 16).

Średnie wartości stężenia bilirubiny nie różniły się istotnie pomiędzy badanymi grupami chorych w żadnym z momentów prowadzonych badań. W obu grupach zaobserwowano istotny wzrost mierzonych wartości cztery godziny po zakończeniu krążenia pozaustrojowego, który utrzymywał się również w ostatnim punkcie pomiarowym badania, czyli dwadzieścia cztery godziny po operacji. Wszystkie zmierzone wartości mieściły się w granicach normy (tab. 16).

5. Omówienie wyników i dyskusja

Piśmiennictwo od wielu lat obfituje w doniesienia porównujące efekty różnych schematów płynoterapii stosowanych podczas zabiegów w krążeniu pozaustrojowym. Jak dotąd żadne z opublikowanych badań nie przyniosło jednak jednoznacznych wskazówek co do wyboru optymalnego scenariusza postępowania w tym zakresie. Poszukiwanie odpowiedzi na liczne pytania ma w tle wieloletnią polemikę, który płyn krwiozastępczy jest lepszy, koloid czy krystaloid³³. I czy lepsze jest postępowanie restrykcyjne, ściśle nadzorujące objętości przetaczanych płynów, czy jak sugerują inni, liberalne, związane z bardziej agresywną płynoterapią³⁴. Bardzo wiele czynników wpływa na rezultaty uzyskane po zabiegach kardiochirurgicznych. Jest to złożony proces leczniczy, na który składa się długotrwały, obciążający zabieg kardiochirurgiczny i krążenie pozaustrojowe, ale wpływ na efekty takiego leczenia mają również współistniejące coraz liczniej choroby starszych i bardziej obciążonych pacjentów. Badaczom zajmującym się problemami płynoterapii trudno stworzyć porównywalne warunki eksperymentalne, co utrudnia wyciąganie jasnych i ostatecznych wniosków. Analizując dostępną literaturę fachową łatwo można się zorientować, że każdy ośrodek kardiochirurgiczny dysponuje własnym przepisem na skład wypełniającego układ pozaustrojowy płynu i na potrzeby badań różnie go modyfikuje.

Zaprojektowane przeze mnie badanie miało na celu porównanie zastosowania dwóch płynów zbilansowanych tak, by na efekty uzyskanych pomiarów i obserwacji wpływ miał jedynie dodatek cząsteczki skrobi o charakterystyce 130/0,42. W literaturze dostępne są prace porównujące wpływ zbilansowanego płynu krystaloidowego (np. mleczanu Ringera albo Sterofundinu) z dotychczas stosowanymi preparatami koloidowymi, które zarówno w przypadku preparatu HES 200/0,5 jak i 130/0,4 zawieszono w roztworze 0,9% NaCl. W opinii badającego, w świetle doniesień o negatywnych skutkach podawania dużych objętości roztworów niezbilansowanych, takie porównanie może wypaczać wyniki badania. Podobna sytuacja ma miejsce, kiedy ocena dotyczy stosowania preparatów, dostępnych głównie na rynku amerykańskim, posiadających co prawda w swoim składzie zbilansowany rozpuszczalnik, ale z zawartością wielkocząsteczkowej skrobi o wysokim stopniu podstawienia (np. Hextend – *Hospira Inc., USA*). Preparaty te mają udowodniony niekorzystny wpływ na hemostazę i zastosowanie ich w kardiochirurgii wydaje się niewskazane.

5.1. Bariera naczyniowa

We wstępie omawianej pracy przedstawiono teoretyczne założenia zgodnie z którymi płyny koloidowe są bardziej odpowiednie do wypełnienia dodatkowej przestrzeni wewnątrznaczyniowej, którą staje się podczas krążenia pozaustrojowego połączony z pacjentem system drenów. W przeciwieństwie do krystaloidów, płyny koloidowe nie obniżają ciśnienia koloidoosmotycznego, dłużej pozostają w łożysku naczyniowym i nie powinny przedostawać się do przestrzeni pozanaczyniowej. Istnieją sytuacje kliniczne w których założenia te nie do końca muszą być prawdziwe. W ostatnich latach zaproponowano nową koncepcję bariery naczyniowej i aktualnie mówi się o jej podwójnej budowie, wskazując na istotną rolę znajdującego się na powierzchni śródbłonek glikokaliksu³⁵. Ta wyściełająca wewnętrzną powierzchnię naczyń warstwa, zbudowana z łańcuchów glikoprotein, odgrywa ważną rolę w dystrybucji płynów w ustroju i wpływa na aktywność komórek śródbłonka. Zniszczenie jej może nastąpić na skutek niedokrwienia, rozwoju reakcji zapalnej, przewlekłych schorzeń naczyniowych ale także na skutek przewodnienia - nadmiernej płynoterapii. Jedną z funkcji glikokaliksu jest regulacja przechodzenia płynów poza łożysko naczyniowe. Stanowi on pierwszy element bariery naczyniowej, gromadząc w sobie pewną objętość osocza, nie wchodzącej do puli objętości krążącej krwi, co powoduje powstanie gradientu onkotycznego pomiędzy światłem naczynia a przestrzenią dzielącą glikokaliks i śródbłonek. Znane od lat rozróżnienie efektu objętościowego jaki wywołują płyny koloidowe i krystaloidowe dotyczy jedynie sytuacji, gdy bariera naczyniowa pozostaje nieuszkodzona. Dotyczy to w szczególności glikokaliksu, który stanowi o gradiencie onkotycznym tej bariery i zabezpiecza przed ucieczką cząsteczek aktywnych osmotycznie, w tym albumin jak i cząsteczek hydroksyetylowanej skrobi. Stąd efekt objętościowy wynikający z podania koloidów jest zależny od stanu tej delikatnej struktury na powierzchni śródbłonek i u pacjentów w ciężkiej sepsie, po okresie niedokrwienia czy we wstrząsie jest zdecydowanie mniejszy³⁵. W pracy Rehma i wsp.³⁶ wykazano, że przetoczenie albumin lub preparatów HES daje wysoki 90% efekt objętościowy, ale tylko wówczas gdy towarzyszy temu utrata krwi. Natomiast przetoczenie tej samej objętości koloidów chorym, u których nie doszło do utraty krwi dawało zwiększenie objętości krwi krążącej jedynie o ok. 40%. Przepelnienie łożyska naczyniowego doprowadza bowiem do uszkodzenia bariery naczyniowej, zwiększając jej przepuszczalność także dla elementów osmotycznych, co prowadzi do nasilenia obrzęku przestrzeni pozanaczyniowej, a więc do ewentualnych powikłań narządowych³⁷. Podobna sytuacja występuje u chorych w ciężkim stanie (urazy, sepsa, rozległe zabiegi chirurgiczne, niedokrwienie). U tych chorych także dochodzi do uszkodzenia bariery naczyniowej. Dlatego

tak ważnym jest, aby w leczeniu płynami rozróżnić, czy mamy do czynienia z pacjentem zdrowym czy krytycznie chorym, u którego szczelność naczyń została upośledzona. Na tle wieloletniego sporu zwolenników koloidów i krystaloidów należy podkreślić, że w praktyce klinicznej istnieje ważne miejsce dla obu tych preparatów. Użycie krystaloidów jest oczywiste w sytuacjach, gdy uzupełniane są jedynie straty wodne (diureza, parowanie). Stosowanie koloidów uzasadnione jest w przypadkach utraty objętości takich jak krwawienie, ale także w przypadku użycia dodatkowej przestrzeni pozanaczyniowej, jak podczas stosowania krążenia pozaustrojowego. Trudnością w wyborze odpowiedniego postępowania pozostaje identyfikacja pacjentów z uszkodzoną barierą naczyniową. Szczególnie podczas zabiegów kardiochirurgicznych, gdzie ilość czynników mogących skutkować uszkodzeniem glikokaliksu i zwiększeniem ucieczki płynów do przestrzeni pozanaczyniowej jest bardzo duża³⁷.

5.2. Bilans płynowy

Podczas zabiegu z użyciem krążenia pozaustrojowego polityka płynowa musi uwzględniać nie tylko powszechnie uznane zasady płynoterapii okołoperacyjnej ale także konkretną specyfikę tej procedury. W trakcie zabiegu do krążenia pacjenta zostaje wtłoczona objętość wypełniająca wstępnie układ pozaustrojowy, podawany jest krystaloidowy płyn kardioplegiczny, którego objętość szczególnie u pacjentów o większej masie ciała i przy długim czasie zakleszczenia aorty może być bardzo duża. Kasza lodowa, którą wykorzystuje się do schładzania serca w okresie niedokrwienia oraz płyn zużywany w polu operacyjnym, nie zawsze udaje się całkowicie ewakuować poza pole operacyjne i trafia on do układu krążenia pacjenta. W zależności od czasu trwania zabiegu, może to stanowić spory dodatkowy ładunek przetoczony dożylnie objętości. W trakcie zabiegów kardiochirurgicznych wykorzystujących krążenie pozaustrojowe bardzo często dochodzi do zaburzeń hemodynamicznych wymagających szybkiego uzupełnienia objętości kolejnymi przetoczeniami. Preparaty koloidowe, ze względu na swoje właściwości farmakokinetyczne pozwalają osiągnąć ten efekt szybciej, trwa on znacznie dłużej i co najważniejsze, przy użyciu mniejszej objętości niż po zastosowaniu krystaloidów¹¹. Postępowanie takie pozwala w sposób bardziej efektywny ustabilizować objętość śródnaczyniową a w konsekwencji rzut serca, zmniejszając ryzyko zbyt dużego przetoczenia płynów krystaloidowych co obciąża głównie objętość pozanaczyniową, prowadząc do obrzęków³⁰. W prezentowanej pracy, w grupie trzydziestu pacjentów, których układ pozaustrojowy wypełniony został jedynie płynem wieloelektrolitowym, w czasie perfuzji pozaustrojowej 20% chorych wymagało przetoczenia

dodatkowego płynu w celu uzupełnienia objętości krążącej krwi. Przy zastosowaniu płynu koloidowego 6% HES 130/0,42 taka sytuacja nie miała miejsca ani razu. W dalszej części zabiegu pacjenci z grupy PWE otrzymali statystycznie więcej płynów koloidowych, aby utrzymać założone ośrodkowe ciśnienie żyłne i z końcem operacji bilans płynowy w grupie tej był istotnie wyższy. Użycie preparatu 6% HES 130/0,42 zapewniło mniejsze zapotrzebowanie na płyny w okresie całego zabiegu operacyjnego. Potwierdzają to obserwacje innych ośrodków porównujących krystaloidowe i koloidowe wypełnienie układu pozaustrojowego^{22,23}. Podsumowując cały okres obserwacji, całkowita objętość przetoczonych dodatkowo preparatów koloidowych w grupie PWE była prawie dwukrotnie większa niż w grupie HES130 (tab. 5).

W przypadku różnic w zaobserwowanym bilansie płynowym należałoby spodziewać się różnic w zmierzonej masie ciała. W przeprowadzonej obserwacji na grupie 32 chorych poddanych operacjom kardiochirurgicznym Eastwood i wsp.³⁸ nie znalazł zależności pomiędzy dokładnie zanotowanym bilansem płynowym podczas zabiegu a przewidywanymi na tej podstawie zmianami masy ciała. Niemniej, w prezentowanej pracy, zaobserwowany istotnie większy dodatni bilans w momencie zakończenia zabiegu w grupie PWE, przełożył się na istotnie większy przyrost masy ciała w tej grupie, zmierzony bezpośrednio po operacji, w porównaniu do pomiaru przed zabiegiem. Odsetkowo w grupie HES uzyskano przyrost o 1% wyjściowej masy ciała, a w grupie PWE o 1,7%. Badani pacjenci nie byli obciążeni niewydolnością serca a średni czas zakleszczenia aorty podczas operacji wynosił około 40 minut. W populacji pacjentów w starszym wieku, poddanych operacjom z długim okresem krążenia pozaustrojowego i z wyjściowym upośledzeniem funkcji mięśnia sercowego, opisane korzyści wynikające z zastosowania 6% HES 130/0,42 mogą być jeszcze bardziej zauważalne.

5.3. Hipotonia w trakcie krążenia pozaustrojowego

Utrzymujące się wyższe ciśnienie koloidoosmotyczne (COP) po przetoczeniu preparatów zawierających w swoim składzie cząsteczki skrobi zostało potwierdzone w badaniu Eisinga i wsp.³⁰. Wykazał on jedynie 20% spadek COP po rozpoczęciu krążenia pozaustrojowego w grupie chorych, u których użyto w układzie pozaustrojowym 10% roztworu HES 200/0,5, podczas gdy zastosowanie w tym miejscu krystaloidowego wypełnienia płynem Ringera, dawało 50% obniżenie się ciśnienia koloidoosmotycznego. Właściwość ta umożliwia preparatom HES dłuższe utrzymywanie się płynu w łożysku naczyniowym, równocześnie zapewniając wyższe średnie ciśnienie tętnicze i w założeniu

powinna umożliwić stabilniejszy przebieg zabiegu w ocenie parametrów hemodynamicznych. Podczas krążenia pozaustrojowego zdarza się, że pomimo utrzymania prawidłowego, a nawet większego od wyliczonego przepływu krwi przez pompę rolkową, dochodzi do spadku ciśnienia tętniczego, wymagającego podania leków obkurczających łożysko naczyniowe. Taka odpowiedź układu krążenia na perfuzję pozaustrojową jest osobniczo zmienna i dotyczy szczególnie pacjentów z ograniczonymi rezerwami fizjologicznymi. Mechanizm ten nie jest do końca jasny, najprawdopodobniej ma związek z uogólnioną reakcją zapalną powstającą na skutek kontaktu krwi z obcymi powierzchniami układu pozaustrojowego³⁹. Aktywacja układu cytokin poza szeregiem innych efektów prowadzi również do zwiększonej produkcji tlenu azotu, odpowiedzialnej za spadek oporów systemowych w czasie krążenia pozaustrojowego. Produkcja tlenu azotu, odbywająca się głównie w komórkach śródbłonna naczyń może być stymulowana także przez mediatory uwalniane z uszkodzonych płytek krwi, neurotransmitery czy niektóre hormony⁴⁰. Także czynniki mechaniczne, takie jak zanik przepływu pulsacyjnego i mechaniczne tarcie strumienia krwi mogą uszkadzać powlekający powierzchnię śródbłonna glikokaliks i prowadzić do aktywacji komórek śródbłonna⁴⁰. Istnieją prace eksperymentalne i kliniczne sugerujące hamujący wpływ preparatów HES 130/0,4 na adhezję neutrofilii do aktywowanych komórek śródbłonna¹¹. W prezentowanym opracowaniu, w trakcie krążenia pozaustrojowego, u 80% pacjentów z grupy PWE dochodziło do obniżenia średniego ciśnienia tętniczego wymagającego podania leków obkurczających naczynia krwionośne (norepinefryna) i wartość ta była statystycznie istotnie wyższa niż w grupie HES130 [p 0,0074]. Zastosowane dawki norepinefryny w obu grupach badanych chorych także różniły się istotnie i w grupie otrzymującej preparat wieloelektrolitowy były wyraźnie większe [p 0,0054]. Stabilniejszy przebieg krążenia pozaustrojowego z wykorzystaniem preparatu 6% HES 130/0,42 zauważalny był nawet bez przeprowadzania analizy statystycznej, która tylko potwierdziła odczucia badającego.

5.4. Hemodilucja a hematokryt

W badaniach klinicznych porównujących różne sposoby wstępnego wypełnienia układu pozaustrojowego, w większości prac oceniano stężenie hemoglobiny i hematokryt w okresie okołoperacyjnym. W badaniach oceniających użycie preparatów HES 130/0,4 zarówno w porównaniu z roztworami krystaloidowymi^{22,23,29,30}, jak i z innymi płynami koloidowymi^{41,42,43,44,45}, parametry te mierzone były przed i w różnych okresach po krążeniu pozaustrojowym. W żadnej z nich nie zarejestrowano istotnej różnicy pomiędzy badanymi grupami, mogącej świadczyć o wpływie zastosowanego płynu w na poziom hematokrytu i

stężenie hemoglobiny w okresie okołoperacyjnym. Oczywiście, wartości zmierzonych parametrów nie można interpretować w oderwaniu od innych parametrów, przede wszystkim od wielkości utraty okołoperacyjnej krwi i co najważniejsze od liczby przetoczonych koncentratów krwinek czerwonych w porównywanych grupach badanych chorych. W prezentowanym badaniu stężenie hemoglobiny i hematokryt analizowano we wszystkich zaprojektowanych punktach pomiarowych, również w trakcie krążenia pozaustrojowego, zaraz po zaklemowaniu aorty oraz chwilę po jej odklemowaniu. Pod koniec zabiegu, cztery godziny po zakończeniu krążenia pozaustrojowego oraz na koniec obserwacji, wartości hematokrytu i hemoglobiny były istotnie niższe w porównaniu do wartości wyjściowych. Przy braku różnic pomiędzy badanymi grupami w okołoperacyjnej utracie krwi i w liczbie przetoczonych preparatów krwiopochodnych, dwadzieścia cztery godziny po zakończeniu operacji stężenie hemoglobiny w grupie HES130 było istotnie wyższe niż w grupie PWE (p 0,0283). Ciekawą różnicę zaobserwowano w trakcie trwania krążenia pozaustrojowego. Po jego uruchomieniu i zaklemowaniu aorty, czyli w krótką chwilę po wywołaniu gwałtownej hemodilucji, zmierzona wartość stężenia hemoglobiny i hematokryt były istotnie niższe w grupie, w której rozcieńczenie krwi uzyskane było przy udziale preparatu 6% HES 130/0,42 niż w grupie zawierającej jedynie płyn wieloelektrolitowy. Różnica ta wskazuje wyraźnie jak szybko i jak duża część przetoczonych płynów krystaloidowych przedostaje się poza łożysko naczyniowe. W chwilę po zmieszaniu zawartości wstępnie wypełnionego układu pozaustrojowego z krwią krążącą w łożysku naczyniowym, mimo dodania takich samych objętości, w przypadku preparatu PWE ilość rozpuszczalnika w świetle naczyń była już istotnie niższa, niż w przy zastosowaniu płynu zawierającego w swoim składzie hydroksyetylowaną skrobię 130/0,42. Zatem dzięki zastosowaniu tego koloidu można bezpiecznie zmniejszyć łączną objętość płynów wypełniających wstępnie układ pozaustrojowy, zmniejszając stopień hemodilucji w czasie zabiegu. Zastanawiające są wyższe wartości stężenia hemoglobiny w grupie HES130 zmierzone pod koniec obserwacji, po dwudziestu czterech godzinach. Produkcję erytrocytów kontroluje erytropoetyna, polipeptydowy hormon wytwarzany przez komórki cewek nerkowych w odpowiedzi na niedotlenienie⁴⁶. Stymuluje ona komórki erytroidalne do różnicowania i dojrzewania. U pacjentów z niewydolnością nerek często pojawia się niedokrwistość spowodowana zmniejszonym wytwarzaniem erytropetyny⁴⁶. Czy obecność cząsteczki HES 130/0,42 mogłaby zwiększać produkcję erytropoetyny? W dostępnej aktualnie literaturze autor pracy nie znalazł takich doniesień. Innym wytłumaczeniem większego wzrostu stężenia hemoglobiny może być przedstawiona w dalszej części tego omówienia wyższa wartość

interleukiny 6 (IL-6) zmierzona w grupie pacjentów otrzymujących preparat 6% HES130/0,42. Znany jest wpływ IL-6 na hematopoezę, wraz z IL-3 stymuluje proliferację i różnicowanie się macierzystych komórek szpiku pobudzając krwiotworzenie⁴⁶.

5.5. Pomiary hemodynamiczne

Ocena funkcji układu krążenia oparta została na porównaniu parametrów hemodynamicznych uzyskanych przy zastosowaniu cewnika Swana-Ganza. Wyjściowo, chwilę po indukcji znieczulenia ogólnego obie grupy badanych chorych nie różniły się między sobą w zakresie wszystkich porównywanych parametrów. W czasie trwania krążenia pozaustrojowego u chorych, u których zastosowano roztwór hydroksyetylowanej skrobi zanotowano statystycznie wyższe wartości ośrodkowego ciśnienia żylnego. W przypadku zastosowanej w analizowanych operacjach kaniulacji jedynie żyły głównej dolnej, parametr ten jest zależny od objętości krwi docierającej do serca przez żyłę główną górną, gdzie znajduje się końcówka centralnego cewnika naczyniowego. Tak zmierzona wartość CVP jest więc pochodną wypełnienia łóżyska naczyniowego. Na wartość tego parametru podczas pozaustrojowego obiegu krwi może wpływać perfuzjonista, który poprzez zaciskanie drenu żylnego reguluje ilość napływającej krwi do rezerwuaru układu pozaustrojowego. Nie można więc w sposób jednoznaczny, w oparciu o tak wykazaną różnicę w uzyskanych wartościach ośrodkowego ciśnienia żylnego, wnioskować o lepszym wypełnieniu łóżyska naczyniowego przez jeden z zastosowanych preparatów. Parametr ten posłużył natomiast do obliczenia systemowych oporów naczyniowych jakie panowały podczas krążenia pozaustrojowego w obu badanych grupach. Druga z zaobserwowanych różnic statystycznych wśród uzyskanych parametrów hemodynamicznych dotyczyła ciśnienia zaklinowania w tętnicy płucnej. Pod koniec zabiegu w grupie HES130 wartość ta była istotnie wyższa zarówno w porównaniu do zmierzonej wartości wyjściowej jak i w stosunku do grupy PWE. Obserwacja ta koreluje z koniecznością przetoczenia w okresie po zakończeniu krążenia pozaustrojowego większej objętości preparatów koloidowych w grupie otrzymującej płyn wieloelektrolitowy. Świadczy to o lepszym wypełnieniu łóżyska naczyniowego w grupie HES130 na tym etapie operacji mimo mniejszej objętości przetoczonych dożylnie płynów. Po uzupełnieniu objętości w grupie PWE, w kolejnych pomiarach nie obserwowano już różnic w wartości PCWP pomiędzy grupami. Wyższa wartość ciśnienia zaklinowania i związany z tym wzrost obciążenia wstępnego w okresie po zakończeniu krążenia pozaustrojowego, w badanej populacji chorych nie przełożył się na wyższe wartości rzutu serca. U pacjentów obciążonych obniżoną frakcją wyrzutową serca, z rozkurczową postacią niewydolności mięśnia sercowego

czy po długim okresie niedokrwienia wyższe wartości PCWP powinny przynieść wzrost wskaźnika sercowego i związaną z tym lepszą stabilizację układu krążenia podczas odłączania CPB. Pozostałe wartości hemodynamiczne uzyskane przy zastosowaniu cewnika Swana-Ganza, a więc częstotliwość rytmu serca, średnie ciśnienie tętnicze, średnie ciśnienie w tętnicy płucnej, rzut serca, naczyniowe opory systemowe oraz płucne nie różniły się pomiędzy grupami na żadnym etapie badania. Taki sam w obu grupach, istotny statystycznie spadek wartości płucnych oporów naczyniowych dwadzieścia cztery godziny po zabiegu związany był z faktem, że pomiar ten wykonany był już po ekstubacji chorych.

Należy zauważyć, że w obu badanych grupach pacjentów konieczność użycia katecholamin nie różniła się między sobą.

5.6. Wymiana gazowa

Kliniczne wykładniki okołoperacyjnej dysfunkcji układu oddechowego obserwowane są powszechnie po zabiegach z użyciem krążenia pozaustrojowego. Mają one najczęściej charakter przejściowy. Związane są z powstającymi ogniskami niedodmy i towarzyszącym temu zwiększonym przeciekiem nieutlenowanej krwi żyłnej, z uszkodzeniem śródbłonna w odpowiedzi na uogólnioną reakcję zapalną wywołaną krążeniem pozaustrojowym, a także przez pogorszenie funkcji serca w okresie okołoperacyjnym i spowodowany tym zastój w krążeniu płucnym³. W przypadku zbyt dużego przeciążenia układu krążenia płynami krystaloidowymi, które w większości przedostają się do przestrzeni pozanaczyniowej, może dojść do obrzęku śródmiąższowego utrudniającego wymianę gazową w płucach. W przypadku masywnego uszkodzenia śródbłonek na skutek reakcji zapalnej wywołanej kontaktem krwi z elementami krążenia pozaustrojowego, płyny koloidowe zawierające składniki osmotycznie czynne po przedostaniu się do przestrzeni pozanaczyniowej mogą również nasilać obrzęk śródmiąższowy płuc³⁰. W prezentowanym badaniu do oceny zaburzeń wymiany gazowej wykorzystano pomiary pęcherzykowo-tętniczej różnicy ciśnień parcjalnych tlenu (AaDO₂), przecieku nieutlenowanej krwi żyłnej (Qs/Qt) oraz wskaźnik oksygenacji. AaDO₂ służy do oceny transportu przezściennego gazów i jest miarą stopnia ciężkości zaburzeń wymiany gazowej. Stanowi różnicę między ciśnieniem parcjальnym tlenu w gazie pęcherzykowym i we krwi tętniczej. Wzrasta przy zaburzeniach dyfuzji przez błonę pęcherzykowo-włośniczkową, przy wzroście przecieku płucnego a także wraz ze wzrostem wdechowego stężenia tlenu⁴⁷. Qs/Qt jest miarą zaburzeń stosunku wentylacji do perfuzji. Jeżeli pęcherzyk płucny jest prawidłowo perfundowany, lecz nie jest wentylowany, przepływająca przezeń krew nie ulega utlenowaniu. Krew przepływa przez krążenie płucne

nie uczestnicząc w wymianie gazowej, zwiększając przeciek nieutlenowanej krwi przez płuca. Stosunek tej części rzutu serca, która przepływając przez płuca, nie bierze udziału w wymianie gazowej (Q_s), do całkowitego rzutu serca (Q_t) nazywany jest przeciekiem płucnym⁴⁷. Wskaźnik oksygenacji to łatwy do obliczenia parametr służący do oceny transportu tlenu w płucach. Wylicza się go dzieląc wartość prężności tlenu w krwi tętniczej (w mmHg) przez odsetkową wartość stężenia tlenu w mieszaninie oddechowej (F_iO_2). Używany jest jako kryterium rozpoznania ARDS (*Acute Respiratory Distress Syndrom*) (<200) lub ostrego uszkodzenia płuc (*Acute Lung Injury - ALI*) (<300)⁴⁷. W badaniu porównującym użycie 10% preparatu HES 200/0,5 z mleczanowym płynem Ringera jako wypełnienie układu pozaustrojowego, Eising i wsp.³⁰ badali u pacjentów poddanych operacjom pomostowania naczyń wieńcowych wartość przecieku nieutlenowanej krwi Q_s/Q_t , pęcherzykowo-tętniczej różnicy prężności tlenu $AaDO_2$ oraz objętość pozanaczyniowej wody płucnej (*Extra Vascular Lung Water – EVLW*). Istotnie statystyczną różnicę zaobserwowano w grupie otrzymujących jedynie płyn krystaloidowy, gdzie wartość EVLW była zdecydowanie wyższa. W przypadku Q_s/Q_t jak i $AaDO_2$ wartości w obu grupach wzrastały istotnie zaraz po krążeniu pozaustrojowym i powracały do normy kilka godzin po operacji. Zaobserwowano w tym badaniu większy ładunek płynowy w przestrzeni pozanaczyniowej nie odbił się na pogorszeniu parametrów wymiany gazowej. Z kolei w innych pracach obserwowano istotny wzrost zawartości wody w tkance płucnej w warunkach wysokiego ciśnienia w tętnicy płucnej³. Powszechnie więc uznano, że jeśli ciśnienie w lewym przedsionku jest niskie, to nawet istotny spadek ciśnienia koloidoosmotycznego jest dobrze tolerowany i nie pojawiają się objawy obrzęku płuc³. Podobna zależność miała miejsce w prezentowanej pracy. Badany przeze mnie współczynnik oksygenacji bezpośrednio po zakończeniu operacji w grupie chorych otrzymujących preparat 6% HES 130/0,42 był istotnie niższy niż w grupie PWE, żeby w następnym punkcie pomiarowym nie różnić się już istotnie od grupy kontrolnej. W momencie wzrostu współczynnika oksygenacji zaobserwowano w grupie HES130 statystycznie wyższe ciśnienie w lewym przedsionku (PCWP) niż w grupie PWE. Wartości przecieku płucnego jak i pęcherzykowo-tętniczej różnicy prężności tlenu w obu grupach wzrosły przejściowo i powróciły do normy po dwudziestu czterech godzinach. W obserwacji klinicznej nie zaobserwowano różnic pomiędzy badanymi grupami. Czas intubacji i długość wentylacji mechanicznej w obu grupach nie różnił się między sobą.

5.7. Zaburzenia krzepnięcia

Jak przedstawiono w założeniach tej pracy, najważniejszym argumentem podnoszonym przez przeciwników stosowania roztworów hydroksyetylowanej skrobi w kardiochirurgii był ich niekwestionowany, niekorzystny wpływ na układ krzepnięcia^{16,42,43,48,49}. Jest to szczególnie ważne w przypadku operacji serca, gdzie dołączają się dodatkowo zaburzenia hemostazy wynikające z zastosowania krążenia pozaustrojowego, takie jak hemodilucja, zużycie płytek krwi i czynników krzepnięcia czy pełna okresowa heparynizacja. Wraz z powstaniem kolejnych generacji preparatów HES o mniejszej masie cząsteczkowej i niższym stopniu podstawienia, w wielu badaniach wykazano coraz słabszy wpływ tych preparatów na hemostazę, o ile nie przekraczano maksymalnych dopuszczalnych dawek. W roku 2009 Vanhoonacker⁴³ porównał użycie preparatów żelatyny z 6% roztworem HES 130/0,4 jako wypełnienie układu pozaustrojowego w trakcie zabiegów pomostowania naczyń wieńcowych. W grupie HES po 24 godzinach okołoperacyjna utrata krwi była tylko nieznacznie większa, ale nie wykazano różnic istotnych statystycznie. W obu grupach zapotrzebowanie na przetoczenie koncentratu krwinek, osocza było takie same. W 2005 roku Van der Linden⁴² także porównał wpływ zastosowania preparatów HES 130/0,4 i 3% roztworów żelatyny na zaburzenia krzepnięcia u chorych poddanych zabiegom kardiochirurgicznym. Oprócz wypełnienia układu do krążenia pozaustrojowego stosował oba koloidy przez cały okres okołoperacyjny, w tym preparat HES 130/0,4 w maksymalnej dawce 50 ml/kg m.c. I w tym badaniu nie wykazano różnic pomiędzy badanymi grupami zarówno w wielkości okołoperacyjnej utraty krwi, jak i w zapotrzebowaniu na preparaty krwiopochodne. Bardziej dokładną ocenę zaburzeń krzepnięcia można wykonać w oparciu o badania tromboelastometryczne. Porównanie różnych rodzajów i różnych generacji preparatów HES przy wykorzystaniu tej metody zawsze wykazywało negatywny ich wpływ na jakość powstającego skrzepu w porównaniu z roztworami albumin^{48,49}. Jednak wraz ze spadkiem masy cząsteczkowej i zmniejszeniem stopnia podstawienia różnice te, przy stosowaniu preparatów HES w zalecanych dawkach, zmniejszają się i nie znajdują odzwierciedlenia w obserwacjach klinicznych. Porównując u chorych kardiochirurgicznych zastosowanie w okresie pooperacyjnym preparatów HES 200/0,5, HES 130/0,4 oraz roztworu albumin, Schramko i wsp.⁵⁰ wykazali gorszą jakość powstającego skrzepu w badaniu tromboelastograficznym, ale nie znaleźli różnic w wielkości okołoperacyjnej utraty krwi czy konieczności dodatkowego przetaczania preparatów krwiopochodnych. W bezpośrednim porównaniu 36 chorych poddanych wszczępieniu protezy zastawki mitralnej, u których w skład płynu wstępnie wypełniającego układ pozaustrojowy wchodził albo 5% roztwór

albumin, albo 6% HES 130/0,4 Choi i wsp.⁵¹ także nie wykazali różnic w pooperacyjnej utracie krwi i zapotrzebowaniu na preparaty krwiopochodne. W metaanalizie obejmującej łącznie 449 pacjentów z siedmiu badań porównujących wpływ preparatu HES 200/0,5 i HES 130/0,4 na zaburzenia krzepnięcia w populacji chorych poddanych dużym operacjom Kozek i wsp.⁵² wykazali, że okołoperacyjna utrata krwi oraz zapotrzebowanie na preparaty krwiopochodne w przypadku użycia roztworu HES 130/0,4 były znacząco mniejsze.

Wreszcie otwartym pozostaje pytanie czy bilansowane preparaty HES 130/0,42, w porównaniu do roztworów gdzie rozpuszczalnikiem pozostaje 0,9% NaCl, w różny sposób wpływają na układ krzepnięcia. W jedynym dostępnym badaniu, na dodatek przeprowadzonym w warunkach *in vitro*, krew pobrana od zdrowych ochotników i rozcieńczona przy zastosowaniu obu typów roztworów HES, w ocenie tromboelstometrycznej w podobnym zakresie upośledzała tworzenie się skrzepu⁵³. W omawianym tutaj badaniu w grupie, w której zastosowany został preparat 6% HES 130/0,42, w porównaniu do grupy otrzymującej roztwór wieloelektrolitowy, nie zaobserwowano zwiększonej okołoperacyjnej utraty krwi ani zwiększonego zapotrzebowania na koncentraty krwi i osocze. Także laboratoryjne parametry funkcji układu krzepnięcia takie jak APTT, INR, czy zmiana liczby płytek krwi w obu grupach nie różniły się między sobą. Potwierdza to doniesienia dotyczące najnowszej generacji roztworów hydroksyetylowanej skrobi z których wynika, że ich wpływ na zaburzenia krzepnięcia w przypadku użycia w zakresie dopuszczalnych dawek, jest minimalny i klinicznie niezauważalny⁵⁴.

5.8. Zaburzenia funkcji nerek

Pogorszenie funkcji nerek wywołane przez preparaty sztucznych koloidów związane jest z onkotycznym uszkodzeniem kanalików nerkowych. Eliminacja koloidów odbywa się poprzez nerki w momencie kiedy na skutek hydrolizy dochodzi do powstania cząstek mniejszych niż 60-70 kD, czyli poniżej progu nerkowego⁵⁵. Część z nich jest absorbowana przez komórki kanalików proksymalnych, część wydalana z moczem zwiększając lepkość moczu pierwotnego oraz zwalniając jego przepływ w kanalikach. Gromadzenie się produktów degradacji HES w przestrzeniach międzykomórkowych prowadzi do ich obrzęku. W komórkach tworzących struktury nerki dochodzi do powstania wakuol, które mogą łączyć się z lizosomami i ze sobą nawzajem, nasilając obrzmienie ścian kanalików nerkowych⁵⁵. W metaanalizie z 2010 roku obejmującej 1220 pacjentów w 11 badaniach z randomizacją chorych, oceniających częstość występowania uszkodzenia nerek po infuzji hyperonkotycznych roztworów albumin i hydroksyetylowanej skrobi, Wiedermann i wsp.⁵⁶

wykazali, że wlew tak stężonych preparatów HES zwiększa częstość występowania powikłań w postaci niewydolności nerek. W badaniu *in vitro*, przeprowadzonym na izolowanej nerce świńskiej, Hunter i wsp.⁵⁷ porównali wpływ roztworu Ringera, 6% roztworu HES 130/0,42 i 10% HES 200/0,5 podawanego w infuzji trwającej sześć godzin. Autorzy w późniejszym badaniu histopatologicznym odkryli, że do wakuolizacji dochodzi zarówno przy stosowaniu koloidów jak i krystaloidów. W przypadku 10% roztworu HES, w przeciwieństwie do obu pozostałych grup, zaobserwowano większe gromadzenie się płynu w przestrzeniach międzykomórkowych, większe naciekanie makrofagów oraz wyższy wzrost biochemicznych markerów uszkodzenia kanalików nerkowych⁵⁷.

Ocena wpływu koloidów na funkcję nerek jest dodatkowo utrudniona przez to, że dotyczy najczęściej chorych znajdujących się w stanie ciężkim, lub poddawanych rozległym zabiegom operacyjnym. W tych przypadkach nie bez znaczenia pozostaje fakt istnienia dodatkowych czynników uszkadzających funkcję nerek, takich jak hipowolemia, hipoksja, hipoperfuzja narządowa, toksyczność stosowanych leków, czy towarzyszące tym stanom uszkodzenie barier naczyniowych i rozwój uogólnionej reakcji zapalnej. W dużej metaanalizie z 2006 roku obejmującej ponad 1300 pacjentów Davidson i wsp.⁵⁸ wskazali na bardzo dużą różnorodność wpływu koloidów na funkcję nerek, w zależności od rodzaju zastosowanego płynu. Wykazano stosunkowo najmniej powikłań nerkowych po infuzji roztworów żelatyny i zmniejszanie się nefrotoksyczności kolejnych generacji roztworów hydroksyetylowanej skrobi. W kolejnej analizie dotyczącej ponad 3000 chorych kardiochirurgicznych poddanych operacjom w krążeniu pozaustrojowym Wiesen i wsp.⁵⁹ nie wykazali różnicy w pooperacyjnym stężeniu kreatyniny w surowicy i w epizodach niewydolności nerek w grupach pacjentów otrzymujących preparat HES 200/0,5 lub roztwór żelatyny. Płyny te stanowiły wstępne wypełnienie układu pozaustrojowego, jak również były używane w okresie pooperacyjnym. W kolejnym badaniu z randomizacją u chorych poddanych operacji tętniaka aorty brzusznej, Mahmood i wsp.⁶⁰ porównał funkcję nerek przy zastosowaniu 6% HES 130/0,4, 6% HES 200/0,62 i 4% roztworu żelatyny. Na podstawie analizy stężeń kreatyniny w surowicy oraz biochemicznych markerów uszkodzenia cewek nerkowych wykazało najmniejszy negatywny wpływ na funkcję nerek w grupie chorych otrzymujących 6% HES 130/0,4. W innym badaniu Magder i wsp.⁶¹ w populacji pacjentów po zabiegu w krążeniu pozaustrojowym do stabilizacji układu krążenia użyli 10% HES 200/0,5 lub 0,9% NaCl. W grupie HES zanotowano mniejsze zużycie katecholamin, natomiast nie zaobserwowano żadnych różnic w ocenie funkcji nerek.

Szczególne kontrowersje co do bezpieczeństwa stosowania preparatów hydroksyetylowanej skrobi budzi grupa pacjentów z ciężką sepsą. W kilku badaniach z użyciem preparatów HES 200/0,6 i 200/0,5 wykazano zwiększenie częstości incydentów ostrej niewydolności nerek, co znalazło swoje odzwierciedlenie w metaanalizie przeprowadzonej przez Darta i wsp. z Cochrane Collaboration⁶². W konkluzji zawarto stwierdzenie, że należy zachować szczególną ostrożność podczas używania w resuscytacji płynowej preparatów HES u pacjentów septycznych, ze względu na potencjalnie większe ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek. Jednak w innej metaanalizie obejmującej 3147 chorych oceniającej użycie preparatów HES wśród najcięższej chorych pacjentów ze schorzeniami hematologicznymi, ciężką sepsą, niewydolnością krążenia wykazano, że leczenie przy wykorzystaniu hydroksyetylowanej skrobi nie zwiększało potrzeby stosowania terapii nerkozastępczych u tych chorych⁶³. Zastosowanie 6% HES 130/0,4 w populacji chorych septycznych oceniono w wielośrodkowym badaniu CHRYSTMAS, w którym w grupie kontrolnej użyto 0,9% NaCl. Wśród 196 chorych nie zaobserwowano różnic w występowaniu uszkodzenia nerek pomiędzy badanymi grupami⁵⁵.

Zabiegi kardiochirurgiczne same w sobie mogą doprowadzać do niewydolności nerek. Podczas krążenia pozaustrojowego dochodzi do spadku nerkowych oporów naczyniowych i związanego z tym zmniejszenia się o 30% przepływu krwi przez tętnicę nerkową²². Właściwa hemodilucja może poprawiać przepływy nerkowe i przeciwdziałać uszkodzeniu kłębuszków i cewek nerkowych. Znalezienie właściwych proporcji i składu płynu służącego do wywołania hemodilucji może okazać się kluczowe w przeciwdziałaniu rozwojowi ostrego uszkodzenia nerek w czasie krążenia pozaustrojowego, podczas którego również dochodzi do rozwoju uogólnionej reakcji zapalnej. Zastosowanie preparatu 6% HES 130/0,42 w prezentowanym badaniu okazało się bezpieczne w kontekście oceny parametrów nerkowych badanych pacjentów. Zarówno objętość moczu na poszczególnych etapach, jak i stężenie kreatyniny oraz GFR w obu grupach nie różniły się. Co zaskakujące, u pacjentów otrzymujących preparat PWE w czasie pobytu na oddziale pooperacyjnym statystycznie częściej podawano furosemid w celu wymuszenia diurezy. Spostrzeżenia te są zgodne z przytaczanymi wyżej najnowszymi doniesieniami, wskazującymi na bezpieczny profil nerkowy hydroksyetylowanej skrobi 130/0,4 lub 0,42, przy zastosowaniu w dopuszczalnych dawkach.

5.9. Odpowiedź zapalna

W wyniku kontaktu krwi pacjenta ze sztucznymi powierzchniami aparatu do krążenia pozaustrojowego dochodzi do uwolnienia cytokin, substancji odpowiedzialnych za rozwój

uogólnionej odpowiedzi zapalnej (*ang. systemic inflammatory response syndrom- SIRS*)⁶⁴. Przejawia się ona zaburzeniami funkcji układu krzepnięcia i fibrynolizy, aktywacją składników dopełniacza, pobudzeniem funkcji komórek śródbłonna, nadmierną adhezją i aktywacją neutrofilów, które uwalniając toksyczne proteazy i wolne rodniki tlenowe odpowiedzialne są za niewydolność narządową po operacjach kardiochirurgicznych^{39,40}. W wielu badaniach eksperymentalnych i klinicznych wykazano znamienne wzrost poziomu cytokin po zabiegach z użyciem krążenia pozaustrojowego. Szczególnie dotyczył on IL-1, TNF- α , IL-6 oraz IL-8^{25,39,65}. W prezentowanym tu badaniu stężenie cytokin w surowicy zwiększyło się istotnie jedynie w przypadku IL-6, IL-10 i TNF- α . Nie odnotowano wzrostu stężenia IL-2, IL-4 oraz INF- γ , które w większości pomiarów nie przekroczyły dolnego progu czułości zastosowanej metody pomiarowej. Stopień odpowiedzi zapalnej koresponduje z ryzykiem wystąpienia powikłań pooperacyjnych w postaci niewydolności narządowej. Aby zmniejszyć nasilenie reakcji zapalnej podejmuje się próby modyfikowania sztucznych elementów układu pozaustrojowego powlekając je powierzchniami biokompatybilnymi czy stosując coraz doskonalsze oksygenatory membranowe. Próby stosowania leków mających modyfikować odpowiedź zapalną⁶⁵ jak dotąd nie przyniosły zadowalających rezultatów.

Krytyczny moment dla rozwoju SIRS w zabiegach kardiochirurgicznych, w którym krew pacjenta zaczyna kontaktować się z powierzchniami aparatu perfuzyjnego, to chwila w której dochodzi także do gwałtownej hemodilucji. Płyn wypełniający układ pozaustrojowy mieszając się z krwią pacjenta rozcieńcza wszystkie składniki krążącej śródnaczyniowo krwi. Dlatego skład tego płynu może oddziaływać na dynamikę rozwoju reakcji zapalnej pojawiającej się w tym momencie. W kilku pracach oryginalnych wykazano modulujący wpływ preparatów hydroksyetylowanej skrobi na odpowiedź zapalną poprzez zmniejszenie adhezji leukocytów⁶⁶, hamowanie aktywności metaloproteinazy 9¹¹, czy wykazując mniejszy wzrost poziomu cytokin prozapalnych¹¹. W badaniu na zwierzętach, u których wywołano sepsę bakteryjną, wykazano zmniejszenie wytwarzania IL-6 i TNF- α oraz hamowanie szlaków sygnałowych związanych z wyzwaniem odpowiedzi zapalnej w przypadku podawania preparatów HES 130/0,4⁶⁷.

Przyczyny, dla których miałyby dochodzić do modulacji odpowiedzi zapalnej przy zastosowaniu preparatów HES nie zostały jak dotąd poznane. Być może cząsteczki hydroksyetylowanej skrobi wywierają jakiś bezpośredni efekt na komórki śródbłonna, skutkujący zmniejszonym uwalnianiem białek adhezyjnych takich jak integryny i selektyny^{11,66,68}. Właściwości farmakokinetyczne preparatów HES związane z poprawą mikrokrążenia, z mniejszą akumulacją płynów w przestrzeni pozanaczyniowej, lepszym

wypełnieniem łożyska naczyniowego a co za tym idzie szybszą stabilizacją hemodynamiczną, mogą również odpowiadać za łagodniejszy przebieg reakcji zapalnej. Innym wytłumaczeniem modulującego wpływu preparatów HES na przebieg reakcji zapalnej może być różny stopień ekspresji trombiny po wlewie różnych rodzajów płynów krwiozastępczych. Trombina wpływa na produkcję niektórych cytokin, przede wszystkim IL-6 i IL-8 wytwarzanych w komórkach śródbłonna i monocytach⁶⁹. Kolejne generacje preparatów HES w coraz mniejszym stopniu, ale jednak cały czas upośledzają układ krzepnięcia i produkcję trombiny, natomiast wlew dużych objętości krystaloidów może prowadzić do nadkrzepliwości i zwiększonej z tym ekspresji trombiny.

W prezentowanym badaniu stężenie cytokin oznaczano chwilę po indukcji znieczulenia ogólnego oraz cztery godziny po zakończeniu krążenia pozaustrojowego, gdy według piśmiennictwa ich stężenia są najwyższe^{25,51,65}. W grupie chorych otrzymujących preparat 6% HES 130/0,42 wykazano istotnie wyższe wartości IL-6 [p 0,049] oraz istotnie wyższą leukocytozę [p 0,013] w okresie po krążeniu pozaustrojowym. Wartości CRP, IL-10 i TNF- α wzrosły u wszystkich badanych chorych, ale nie wykazano statystycznych różnic między badanymi grupami.

Interleukina 6 jest jednym z głównych czynników regulujących mechanizmy obronne organizmu. Uczestniczy w odpowiedzi immunologicznej, krwiotworzeniu i reakcji zapalnej. Wytwarzana jest głównie przez monocyty i makrofagi oraz w mniejszym stopniu przez komórki śródbłonna, fibroblasty i limfocyty. Głównymi czynnikami stymulującymi wytwarzanie IL-6 jest IL-1, interferony, czynniki martwicy nowotworu, lipopolisacharydy i wirusy⁷⁰. Interleukina 6 działa wielokierunkowo. Pobudza limfocyty B do produkcji immunoglobulin różnych klas oraz bierze udział w aktywacji limfocytów T. Wraz z IL-3 pobudza proliferację i różnicowanie się macierzystych komórek szpiku. W stanach zapalnych stężenie IL-6 może wzrastać nawet 100-krotnie, dlatego uważana jest za wczesny, ale niespecyficzny wskaźnik reakcji zapalnych toczących się w organizmie⁷⁰.

Badań porównujących wpływ różnych sposobów wypełnienia układu pozaustrojowego na stężenie cytokin jest bardzo niewiele. Tamayo i wsp. w badaniu porównującym 44 chorych, u których układ do krążenia pozaustrojowego wypełniano albo mleczanowym roztworem Ringera, albo roztworem żelatyny nie wykazali statystycznych różnic w stężeniach IL-6, IL-8, TNF- α i CRP oraz składowej C4 dopełniacza²⁵. W innej pracy Choi i wsp.⁵¹ w grupie 36 pacjentów poddanych zabiegowi wszczepienia protezy zastawki mitralnej, u których układ do krążenia pozaustrojowego wypełniono mieszaniną zawierającą albo 6% HES 130/0,4, albo 5% albuminę, również nie znaleźli statystycznych różnic stężenia IL-6, IL-8 i TNF- α między

badanymi grupami. W obu przedstawionych opracowaniach średni czas zaklemowania aorty wyniósł ok. 65 minut a średni czas krążenia pozaustrojowego odpowiednio około 100 i 90 minut. W moim badaniu wartości te były znacznie krótsze i wyniosły ok. 41 minut dla zaklemowania aorty i ok. 78 minut dla całkowitego czasu krążenia pozaustrojowego. Poziom cytokin ściśle koresponduje z długością czasu krążenia i czasu zaklemowania aorty³⁹. Uzyskane w tym badaniu wyniki, różne od tych prezentowanych w cytowanych doniesieniach mogą sugerować, że wpływ preparatów skrobi na modulację odpowiedzi zapalnej zmienia się być może wraz z czasem trwania krążenia pozaustrojowego i zaklemowania aorty. Należy pamiętać, że źródłem mediatorów zapalnych w trakcie CBP może być także endotoksemia pochodząca z translokacji bakteryjnej poprzez uszkodzoną w wyniku niedokrwienia trzewnego barierę jelitową⁴⁰. Także zespół małego rzutu serca po CPB, lub zbyt mały rzut na pompie rolkowej utrzymywany w trakcie krążenia pozaustrojowego oraz niedokrwienie tkanek i towarzyszący temu uraz niedokrwienno prowadzi do uwolnienia cytokin⁴⁰. Zastanawiający jest, opisany już na wcześniejszym etapie tego omówienia, zdecydowanie stabilniejszy przebieg krążenia pozaustrojowego w grupie HES130. To właśnie stopień nasilenia uogólnionej reakcji zapalnej koresponduje z ilością incydentów hipotonii wymagających podawania leków obkurczających łożysko naczyniowe, których istotnie więcej było w grupie PWE(!). Różnica stężeń IL-6 między grupami była na granicy istotności statystycznej, gdyż wartość p wyliczono na 0,049. Także brak różnic między grupami w zakresie stężeń TNF- α i INF- γ , będących silnymi stymulatorami dla wydzielania IL-6, nie przemawia za większym wpływem prozapalnym zastosowanego preparatu 6% HES 130/0,42 niż referencyjnego PWE. Wyższe stężenie hemoglobiny i liczby leukocytów po krążeniu pozaustrojowym koresponduje ze zwiększonym poziomem IL-6. Biorąc pod uwagę, że cytokina ta stymuluje również odpowiedź odpornościową poprzez produkcję immunoglobulin, stymulację limfocytów T oraz wzmożoną hematopoezę⁷⁰ można dopatrzeć się także pozytywnego wpływu IL-6 na przebieg pooperacyjny. Zastosowanie zbilansowanego 6% roztworu HES 130/0,42 nie zmniejszyło reakcji zapalnej wywołanej użyciem krążenia pozaustrojowego. Izolowany wzrost IL-6 oraz wzrost liczby płytek może, choć nie musi świadczyć o jej nasileniu.

5.10. Różnice pomiędzy preparatami HES najnowszej generacji

Rozwój kolejnych generacji preparatów hydroksyetylowanej skrobi związany jest z potrzebą udoskonalania ich właściwości farmakokinetycznych i związanej z tym poprawy bezpieczeństwa stosowania. Zmniejszenie masy cząsteczkowej oraz stopnia podstawienia

pozwoiliło uzyskać preparaty różniące się swoimi właściwościami od pierwszych stosowanych roztworów HES. Najnowsza generacja tych substancji też nie jest grupą homogeną, ponieważ obok preparatów zbudowanych tradycyjnie z cząsteczki skrobi pozyskanej z kukurydzy, pojawiły się takie gdzie substratem jest skrobia ziemniaczana. W pracy Lehmana⁷¹ wykazano różnice w dostępności biologicznej obu tych preparatów, dlatego obserwacje uzyskane z badań testujących jeden z rodzajów tego preparatu mogą różnić się od tych, w których użyto drugiego z nich¹¹. Skrobia jest polisacharydem roślinnym pełniącym w roślinach rolę magazynu energii. Nie jest związkiem jednorodnym chemicznie i składa się w rzeczywistości z dwóch różnych polisacharydów, z silnie rozgałęzionej amylopektyny i z prostych, nierozgałęzionych łańcuchów amylozy. Preparat HES pozyskany ze skrobi kukurydzianej w prawie 98% złożony jest z rozgałęzionych łańcuchów amylopektyny. W przypadku roztworu HES, w którym źródłem skrobi są bulwy ziemniaka, amylopektyna stanowi tylko około 75% mieszaniny, a pozostała część to proste łańcuchy amylozy¹¹. Ze względu na różną ilość rozgałęzionych łańcuchów polisacharydowych w swoim składzie, stosunek C2/C6 w przypadku preparatów otrzymanych z kukurydzy jest wyższy (9:1) niż w roztworach uzyskanych ze skrobi ziemniaczanej (6:1). Wiadomo, że większe podstawienie grup hydroksylowych przy węglu C2 daje większą odporność na amylazę i pozwala wydłużyć czas działania preparatów hydroksyetylowanej skrobi¹¹. Potwierdzenie tej różnicy można znaleźć w przytaczanej już pracy Lehmana⁷¹, gdzie porównano efekty zastosowania preparatów uzyskanych ze skrobi ziemniaczanej i kukurydzianej u zdrowych ochotników. Stopień hemodilucji oraz efekt osmotyczny zastosowanych płynów był podobny, ale w przypadku skrobi ziemniaczanej zaobserwowano większy klirens. Stopień podstawienia opisujący procent wysycenia cząsteczki skrobi grupami hydroksyetylowymi różni się nieznacznie w zależności od rodzaju substratu (odpowiednio 0,4 dla preparatów uzyskanych ze skrobi kukurydzianej i 0,42 dla skrobi ziemniaczanej). Wykazano również różnice w lepkości obu preparatów wynikające najprawdopodobniej z różnic w procentowej zawartości rozgałęzionych wielocukrów w składzie⁷², jednak dotąd nieznane są efekty i kliniczne implikacje wynikające z tej różnicy. Skrobia ziemniaczana zawiera estry kwasów fosforowych i w preparatach HES uzyskanych z tego produktu znajdują się fosforany w ilości kilkuset części na milion (*parts per milion – ppm*). W roztworach HES uzyskanych ze skrobi kukurydzianej znaleźć można jedynie śladowe ilości grup fosforanowych. Obecność fosforanów może prowadzić do upośledzenia krzepnięcia, co udowodniono w badaniu *in vitro*^{71,72}, oraz zaburzać metabolizm wątrobowy. W badaniu na zdrowych ochotnikach Godier⁷³ zbadał przy pomocy tromboelastometrii wpływ obu rodzajów najnowszych

preparatów HES na układ krzepnięcia i nie wykazał istotnych różnic pomiędzy nimi. Istnieją nieliczne prace oceniające wpływ preparatów HES zbudowanych w oparciu o skrobię ziemniaczaną na funkcję wątroby. W niektórych z nich zaobserwowano wzrost poziomu bilirubiny po zastosowaniu tego płynu. Natomiast w wielu istniejących opracowaniach dotyczących efektów zastosowania roztworów HES stworzonych na bazie skrobi kukurydzianej nie zaobserwowano pogorszenia funkcji wątroby¹¹.

W prezentowanym badaniu zastosowano preparat hydroksyetylowanej skrobi 130/0,42 na bazie skrobi ziemniaczanej. W związku z tym analizie poddano również aktywność aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej oraz stężenie bilirubiny. Nie wykazano negatywnego wpływu zastosowanego preparatu na tak ocenianą funkcję wątroby. Zaobserwowano niewielki wzrost wartości AlAT w grupie HES130, który był statystycznie wyższy niż w grupie PWE. Wartość ta nie przekroczyła norm, nie różniła się od wartości wyjściowej przy przyjęciu do szpitala i różnica ta nie miała znaczenia klinicznego.

5.11. Podsumowanie

Przedmiotem badania była ocena efektów zastosowania 6% roztworu hydroksyetylowanej skrobi 130/0,42 w zabiegach z użyciem krążenia pozaustrojowego, zarówno jako składnika płynu wypełniającego wstępnie układ maszyny do oksygenacji pozaustrojowej jak i w terapii okresu okołoperacyjnego. W porównaniu do grupy kontrolnej, w której użyto krystaloidowego roztworu wieloelektrolitowego zaobserwowano mniejsze zapotrzebowanie na płyny w czasie operacji i mniej dodatni bilans płynowy, co znalazło swoje odzwierciedlenie w statystycznie większym przyroście masy ciała wśród chorych, u których płyn wypełniający układ pozaustrojowy składał się jedynie z płynu krystaloidowego. Użycie roztworu 6% HES 130/0,42 zapewniło zdecydowanie lepszą stabilność układu krążenia w trakcie trwania krążenia pozaustrojowego, chorzy z tej grupy wymagali statystycznie rzadziej, a jeżeli zaistniała taka konieczność to w zdecydowanie mniejszych dawkach, podawania leków obkurczających łożysko naczyniowe. W grupie, w której układ pozaustrojowy nie został wypełniony wstępnie przy pomocy koloidów, w okresie pooperacyjnym przetoczono statystycznie większą objętość preparatu HES 130/0,42. Sumarycznie, włączając do zbiorczego bilansu płyn wypełniający układ pozaustrojowy, w obu grupach chorzy otrzymali porównywalną objętość preparatów koloidowych. Zastosowanie badanego koloidu w trakcie krążenia pozaustrojowego dawało większą hemodilucję (niższy hematokryt niż w grupie kontrolnej), związaną z dłuższym utrzymywaniem się przetoczonego płynu w łożysku naczyniowym, a w okresie po

zakończeniu krążenia, wyższą wartość ciśnienia zaklinowania niż w grupie kontrolnej. I chociaż wartość ciśnienia zaklinowania w tym momencie mieściła się w zakresie prawidłowym, zmierzony w tej samej chwili współczynnik oksygenacji w grupie HES 130 był istotnie niższy niż w grupie PWE. W kolejnych pomiarach oceniane parametry hemodynamiczne, jak i parametry wymiany gazowej nie różniły się już pomiędzy grupami. Szczególną uwagę w ocenie skutków zastosowania preparatu HES 130/0,42 zwrócono na funkcję układu krzepnięcia i funkcję nerek. Poprzednie generacje preparatów hydroksyetylowanej skrobi wykazywały negatywny wpływ na funkcjonowanie tych układów, stąd zalecenia do ich stosowania były bardzo ostrożne. W prezentowanym badaniu zastosowanie zbilansowanego 6% roztworu HES 130/0,42 nie wykazało takiego negatywnego działania. Nie obserwowano zwiększonej utraty krwi w okresie okołoperacyjnym, większego zapotrzebowania na preparaty krwiopochodne, ani różnic w wartościach podstawowych koagulologicznych badań laboratoryjnych. W obu badanych grupach klirens kreatyniny skalkulowany jako współczynnik przesączania kłębuszkowego zmniejszał się przejściowo i wracał do wartości wyjściowych przy wypisie ze szpitala. Nie odnotowano różnic w diurezie, ale w grupie otrzymującej PWE zdecydowanie częściej używano furosemidu w celu jej wymuszenia.

Jednym z celów niniejszego badania była ocena stopnia odpowiedzi zapalnej do jakiej dochodzi podczas użycia krążenia pozaustrojowego. W dostępnej literaturze znaleźć można doniesienia sugerujące, że najnowsze preparaty hydroksyetylowanej skrobi mogą zmniejszać nasilenie reakcji zapalnej. Prezentowane wyniki nie potwierdzają obserwacji innych autorów. W grupie pacjentów którzy otrzymali preparat 6% HES 130/0,42 odnotowano wyższe wartości IL-6 oraz większą leukocytozę. Jednocześnie w tej grupie chorych dwadzieścia cztery godziny po operacji zaobserwowano także wyższe wartości hemoglobiny. Mniej okresów hipotonii w trakcie trwania krążenia pozaustrojowego wymagających podania leków obkurczających łożysko naczyniowe w grupie HES130 oraz brak różnic pomiędzy badanymi grupami w wartościach TNF- α i w obserwowanym pooperacyjnym przebiegu klinicznym nie pozwala jednoznacznie stwierdzić, że zastosowanie tego rodzaju hydroksyetylowanej skrobi nasila odpowiedź zapalną. W przytaczanych wcześniej w tym omówieniu pracach, w porównaniu z roztworem żelatyny i 5% albuminą nie wykazano różnic w nasileniu odpowiedzi zapalnej przy wykorzystaniu roztworów HES. Oprócz innej grupy kontrolnej w tamtych pracach, czas zaklemowania aorty i długość krążenia pozaustrojowego w porównaniu z moim materiałem były zdecydowanie dłuższe. Stosowano tam także trochę inny preparat niż w prezentowanej tutaj pracy. A jak wspomniano wykazano istnienie różnic w budowie

chemicznej i właściwościach farmakokinetycznych między roztworami HES uzyskanymi ze skrobi kukurydzianej (HES 130/0,4) i ze skrobi ziemniaczanej (HES 130/0,42). Według niektórych autorów ten drugi typ preparatów może powodować zaburzenia funkcji wątroby. Wyniki prezentowanego badania nie potwierdzają jednak niekorzystnego oddziaływania ocenianego koloidu na wątrobę. Nie można wykluczyć, że skuteczność i profil bezpieczeństwa każdego z tych preparatów mogą być różne, co wobec skąpej ilości danych z badań klinicznych wskazuje na konieczność dalszych analiz klinicznych.

Zastosowanie koloidu jako płynu wypełniającego wstępnie układ pozaustrojowy okazało się bezpiecznym sposobem na przeprowadzenie zabiegów w krążeniu pozaustrojowym. Zapewniło lepszą stabilizację krążenia podczas krążenia pozaustrojowego oraz mniej dodatni bilans płynowy na koniec operacji. Ze względu na uzyskaną większą hemodilucję, mniejsze zapotrzebowanie na dodatkowe płyny podczas ECC i dłuższe utrzymywanie się podanej objętości w łożysku naczyniowym, używając 6% HES 130/0,42 można podjąć próbę zmniejszenia objętości płynu wypełniającego układ pozaustrojowy. Ostatecznie pacjenci, u których nie stosowano koloidów podczas krążenia pozaustrojowego i tak wymagali przetoczenia ich w późniejszym okresie w pierwszych dwudziestu czterech godzinach po zabiegu. Nowoczesny, zbilansowany 6% roztwór hydroksyetylowanej skrobi o masie cząsteczkowej 130kD i stopniu podstawienia 0,42 nie wykazał negatywnego wpływu na funkcję nerek i nie wywołał istotnych klinicznie zaburzeń układu krzepnięcia.

W opinii autora zastosowanie 6% roztworu HES 130/0,42 w układzie pozaustrojowym przyniosło korzyści chorym poddanym zabiegom kardiochirurgicznym i takie postępowanie można zarekomendować jako rutynowe. W coraz liczniejszej grupie pacjentów w starszym wieku, z upośledzoną czynnością mięśnia sercowego, z niewydolnością krążenia i towarzyszącymi niedoborami białkowymi oraz podczas zabiegów wymagających dłuższego czasu zakleszczenia aorty korzyści związane z zastosowaniem omawianego preparatu, zwiększającego ciśnienie koloidoosmotyczne płynu wypełniającego układ pozaustrojowy mogą być jeszcze wyraźniej zaznaczone. Stabilniejszy przebieg krążenia w czasie zakleszczenia aorty, wyższe ciśnienie w lewym przedsionku podczas odłączania CPB, możliwość zmniejszenia objętości wstępnego wypełnienia układu pozaustrojowego i towarzyszące temu zmniejszenie stopnia hemodilucji, przy braku działań niepożądanych pozwala wiązać nadzieję z dalszym ograniczeniem powikłań narządowych występujących po krążeniu pozaustrojowym.

6. Wnioski

Zbilansowany 6% roztwór hydroksyetylowanej skrobi o masie cząsteczkowej 130 kD i stopniu podstawienia 0,42 (HES 130/0,42) zastosowany w układzie pozaustrojowym okazał się bezpieczną alternatywą dla zrównoważonego krystaloidowego roztworu wieloelektrolitowego u chorych poddanych operacjom bezpośredniej rewaskularyzacji mięśnia sercowego w krążeniu pozaustrojowym.

1. Zastosowanie zbilansowanego 6% roztworu HES 130/0,42 zmniejsza zapotrzebowanie na płyny w trakcie operacji, skutkuje większą hemodilucją i zapewnia zdecydowanie lepszą stabilność układu krążenia w trakcie trwania krążenia pozaustrojowego.
2. Użycie zbilansowanego 6% roztworu HES 130/0,42 pozostaje bez wpływu na parametry hemodynamiczne i funkcję układu oddechowego, z wyjątkiem momentu bezpośrednio po zakończeniu krążenia pozaustrojowego, gdy stwierdza się przejściowy wzrost ciśnienia zaklinowania z jednoczesnym obniżeniem się współczynnika oksigenacji w porównaniu do grupy kontrolnej.
3. Użycie zbilansowanego preparatu 6% HES 130/0,42 w prezentowanym badaniu nie wywołuje zaburzeń krzepnięcia zarówno w obserwacji klinicznej (okołooperacyjna utrata krwi), jak i w ocenie podstawowych badań koagulologicznych. W porównaniu z grupą kontrolną zastosowanie badanego płynu nie wykazuje negatywnego wpływu na funkcję nerek.
4. Zastosowanie zbilansowanego 6% roztworu HES 130/0,42 nie zmniejsza stopnia odpowiedzi zapalnej wywołanej przez krążenie pozaustrojowe a izolowany wzrost stężenia jedynie interleukiny-6 i liczby leukocytów w porównaniu do grupy kontrolnej może sugerować jej nasilenie.

7. Streszczenie

Cel: Celem badania jest ocena zastosowania w układzie pozaustrojowym zrównoważonego fizjologicznie 6% roztworu hydroksyetylowanej skrobi HES 130/0,42, w porównaniu ze zbilansowanym płynem krystaloidowym u chorych poddanych operacjom bezpośredniej rewaskularyzacji mięśnia sercowego w krążeniu pozaustrojowym.

Chorzy i metoda: Badaniem objęto 60 kolejno operowanych chorych, których zakwalifikowano losowo do jednej z dwóch grup różniących się sposobem przygotowania płynu wypełniającego układ aparatu do krążenia pozaustrojowego. W pierwszej z grup użyto zbilansowanego 6% roztworu hydroksyetylowanej skrobi 130/0,42 (grupa HES130, n=30), w drugiej grupie w to miejsce zastosowano zrównoważony fizjologicznie roztwór wieloelektrolitowy (grupa PWE, n=30). W obu grupach zanotowano dokładny bilans płynowy, masę ciała pacjentów, konieczność użycia leków obkurczających łożysko naczyniowe podczas CPB, utratę krwi w okresie okołoperacyjnym, zapotrzebowanie na preparaty krwiopochodne oraz użycie katecholamin. Wartości parametrów hemodynamicznych, wymiany gazowej oraz parametrów biochemicznych (hemoglobina, hematokryt, AlAT, AspAT, bilirubina, kreatynina, INR, APTT, płytki krwi, leukocyty, CRP) oznaczano w kilku punktach pomiarowych do dwudziestu czterech godzin po zakończeniu zabiegu. Podczas CPB oznaczono dodatkowo stężenie hemoglobiny i hematokryt, mierzono również wartość średniego ciśnienia tętniczego (MAP) oraz ośrodkowego ciśnienia żylnego (CVP), w celu wyliczenia wartości systemowego oporu naczyniowego (SVRI) panującego podczas krążenia pozaustrojowego. W przypadku kreatyniny wykonano dodatkowe oznaczenie w momencie wypisu chorego z oddziału. Pomiar stężenia interleukin (IL) (IL 2, IL 4, IL 6, IL10), czynnika martwicy nowotworów α (TNF- α) oraz interferonu γ (IFN- γ) u każdego pacjenta wykonano dwukrotnie, po znieczuleniu i 4 godziny po zakończeniu krążenia pozaustrojowego.

Wyniki: W porównaniu do grupy PWE, w grupie HES130 zaobserwowano mniejsze zapotrzebowanie na płyny w czasie operacji i mniejszy bilans płynowy na koniec zabiegu (1117 ml $-748 \div 2264$ w grupie HES130 i 1767 ml $-8 \div 3067$ w grupie PWE [p=0,0023]), co znalazło swoje odzwierciedlenie w statystycznie większym przyroście masy ciała w trakcie zabiegu wśród chorych otrzymujących jedynie płyn krystaloidowy w układzie pozaustrojowym (grupa HES130 0,75 kg $\pm 1,1$ a grupa PWE 1,3 kg $\pm 0,9$ [p=0,03]). Podanie w to miejsce preparatu 6% HES 130/0,42 zapewniło zdecydowanie lepszą stabilność układu krążenia w trakcie CPB. Chorzy z tej grupy wymagali statystycznie rzadziej (47% w grupie HES130 i 80% w grupie PWE [p=0,0074]), a jeżeli zaistniała taka konieczność to w zdecydowanie mniejszych dawkach

(odpowiednio 0 μg 0÷800 i 250 μg 0÷1700 [p=0,0054]), podawania leków obkurczających łożysko naczyniowe. W grupie PWE od zakończeniu krążenia pozaustrojowego przetoczono statystycznie większą objętość koloidów (800 ml 500÷2800 w grupie HES130 i 1500 ml 500÷3000 w grupie PWE [p=0,00006]). W trakcie krążenia pozaustrojowego w grupie HES130 dochodziło do większej hemodilucji (hematokryt w grupie HES130 wyniósł 20,4% \pm 2,9 a w grupie kontrolnej 22,1% \pm 2,8 [p=0,032]) związanej z dłuższym utrzymywaniem się przetoczonego płynu w łożysku naczyniowym. Bezpośrednio po zakończeniu krążenia, w grupie HES130 odnotowano wyższą wartość ciśnienia zaklinowania niż w grupie kontrolnej (odpowiednio 10 mmHg 6÷16 vs 7 mmHg 5÷14 [p=0,00047]) a zmierzony w tej samym momencie współczynnik oksygenacji w grupie HES 130 był istotnie niższy (295 mmHg 173÷454) niż w grupie PWE (345 mmHg 99÷534 [p=0,044]). W kolejnych pomiarach oceniane parametry hemodynamiczne jak i parametry wymiany gazowej nie różniły się już pomiędzy grupami. Zastosowanie 6% HES 130/0,42 nie wiązało się ze zwiększoną utratą krwi w okresie okołoperacyjnym, większym zapotrzebowaniem na preparaty krwiopochodne, nie zaobserwowano różnic w wartościach podstawowych koagulologicznych badań laboratoryjnych. W obu grupach współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR) nie różnił się między grupami, zmniejszał się przejściowo i wracał do wartości wyjściowych przy wypisie ze szpitala. Nie odnotowano różnic w objętości oddanego moczu, w grupie PWE zdecydowanie częściej używano furosemidu w celu wymuszenia diurezy (36,7% w grupie HES130 i 73,3% w grupie PWE [p=0,043]). W grupie HES130 odnotowano wyższe wartości IL-6 (106,4 pg/ml 0÷192,8 w grupie HES130 i 76,8 pg/ml 0÷162,1 w grupie PWE [p=0,049]) oraz większą leukocytozę po zabiegu (odpowiednio 12,6 G/l \pm 2,1 w grupie HES130 i 10,7 G/l \pm 2,0 w grupie kontrolnej [p=0,0005]). Jednocześnie w tej grupie chorych dwadzieścia cztery godziny po operacji zaobserwowano także wyższe stężenie hemoglobiny (grupa HES130 11,5 g/dl \pm 1,1 a grupa PWE 10,8 g/dl \pm 1,1 [p=0,028]). Brak było różnic pomiędzy badanymi grupami w zakresie stężenia CRP, TNF- α i IFN- γ . Nie odnotowano klinicznie istotnego wzrostu stężenia IL-2, IL-4 i IL-10. Nie odnotowano też klinicznie istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie aktywności AlAT, AspAT i stężenia bilirubiny.

Wnioski: Zbilansowany 6% roztwór hydroksyetylowanej skrobi o masie cząsteczkowej 130 kD i stopniu podstawienia 0,42 (HES 130/0,42) zastosowany w układzie pozaustrojowym okazał się bezpieczną i korzystną alternatywą dla zrównoważonego krystaloidowego roztworu wieloelektrolitowego u chorych poddanych operacjom bezpośredniej rewaskularyzacji mięśnia sercowego w krążeniu pozaustrojowym. Zastosowanie zbilansowanego 6% roztworu HES 130/0,42 zmniejszyło zapotrzebowanie na płyny w trakcie operacji, skutkowało większą

hemodilucją i zapewniło zdecydowanie lepszą stabilność układu krążenia w trakcie trwania krążenia pozaustrojowego. Nie odnotowano klinicznie istotnego wpływu badanego preparatu na parametry hemodynamiczne i funkcję układu oddechowego. Nie zaobserwowano zwiększonej utraty krwi ani zapotrzebowania na koncentraty krwiozastępcze w badanej grupie chorych. W porównaniu do grupy kontrolnej nie wykazano negatywnego wpływu zastosowania badanego płynu na funkcję nerek. Zastosowanie zbilansowanego 6% roztworu HES 130/0,42 nie zmniejszyło stopnia odpowiedzi zapalnej wywołanej przez krążenie pozaustrojowe a izolowany wzrost wartości IL-6 oraz liczby leukocytów w porównaniu do grupy kontrolnej może sugerować jej nasilenie.

Słowa kluczowe: krążenie pozaustrojowe, operacja serca, roztwór koloidowy, hydroksyetylowana skrobia, HES 130/0,42, wypełnienie układu pozaustrojowego, odpowiedź zapalna

8. Abstract

Aim of the study: The purpose of this study is to compare clinical and laboratory effects of 6% balanced physiological hydroxyethyl starch 130kd/0.42 (HES 130/0.42) and the balanced crystalloid solution used as priming in cardiopulmonary bypass (CPB) circuit during coronary artery bypass grafting (CABG) procedures.

Patients and method: This study involved 60 consecutive surgical patients, randomly assigned to one of two groups, in which different solutions were used in as cardiopulmonary circuit priming. In the first group balanced HES 130/0.42 was used (HES130 group, n=30) while in the second one physiologically balanced multi-electrolyte solution (PWE group, n=30). In both subsets of patients careful fluid balance, body mass, a need for the use of vasoconstricting agents during CPB (including catecholamines), perioperative blood loss, number of transfused blood units were evaluated. Hemodynamic parameters, blood gases and biochemistry (hemoglobin, hematocrit, aspartate amino transferase (AspAT), alanine amino transferase (AlAT), bilirubin, creatinine, international normalized ratio (INR), activated partial thromboplastin time (APTT), platelet and leukocyte count, C-reactive protein (CRP)) were assessed systematically in the predefined study points within the first 24 hours after the surgery. Moreover, during CPB, hemoglobin concentration and hematocrit, mean systemic arterial pressure (MAP) as well as central venous pressure (CVP) to calculate systemic vascular resistance index (SVRI) were measured. Glomerular filtration rate (GFR) was also calculated at the time of discharge. Serum levels of cytokines such as interleukins (IL) (IL 2, IL 4, IL 6, IL10), tumor necrosis factor α (TNF- α) and interferon γ (IFN- γ) were measured in each study participant twice, after induction to anesthesia and 4 hours after weaning from CPB.

Results: In HES130 group a reduced need for fluid intravenous infusion during surgery and lower fluid balance at the end of operation was noted comparing to PWE group (1117 ml -748÷2264 in HES130 group and 1767 ml -8÷3067 in PWE group [p=0.0023], respectively) that corresponded with statistically significant increase in body mass during surgery among patients receiving in CPB priming only crystalloid solutions (HES130 group 0.75 kg \pm 1.1 and PWE group 1.3 kg \pm 0.9 [p=0.03], respectively). However, the use of 6% HES 130/0.42 was associated with much better hemodynamic stability during CPB. The use of vasoconstrictive agents in HES patients was needed both less often (47% in HES130 group vs. 80% in PWE group [p=0.0074]), and in lower doses (0 μ g 0÷800 vs. 250 μ g 0÷1700 [p=0.0054], respectively in HES130 and PWE groups). In PWE group, significantly higher volume of colloid solution was infused after completion of CPB (800 ml 500÷2800 in HES130 group vs. 1500 ml 500÷3000

in PWE group [$p=0.00006$], respectively). During CPB in HES130 group higher degree of hemodilution was noted (hematocrit in HES130 group was $20.4\% \pm 2.9$ vs $22.1\% \pm 2.8$ in control group respectively [$p=0.032$],) that was related to longer intravascular circulation of the infused solution. Directly after weaning from CPB completion, lower pulmonary artery wedge pressure was noted in HES130 group as compared with the control group (10 mmHg $6\div 16$ vs. 7 mmHg $5\div 14$ respectively, [$p=0.00047$]) and calculated at the same time median oxygenation index was significantly lower in HES130 group (295 mmHg $173\div 454$) than in PWE group (345 mmHg $99\div 534$ [$p=0.044$]). In the subsequent study points, hemodynamic and blood gases parameters were not differ between groups. The use of 6% HES 130/0.42 was not associated with excessive blood loss in the early postoperative period, no increased need for blood-related products transfusions as well as no differences in standard coagulation parameters were observed. In both groups GFR levels were similar. A drop in GFR was observed temporarily and renal function returned to baseline at the time of discharge. Although no differences in diuresis were noted, in PWE group furosemide was administered more often to force adequate diuresis (36.7% in HES130 group vs. 73.3% in PWE group, respectively [$p=0.043$]). In HES130 group higher values of IL-6 (106.4 pg/ml $0\div 192.8$ in HES130 group vs. 76.8 pg/ml $0\div 162.1$ in PWE group [$p=0.049$]) and higher leukocyte counts after surgery (12.6 G/l ± 2.1 in HES130 group vs. 10.7 G/l ± 2.0 in control group, respectively [$p=0.0005$]) were observed. Moreover, in HES130 group higher hemoglobin concentrations 24 hours after surgery were found (115 g/dl ± 1.1 vs. 10.8 g/dl ± 1.1 in PWE group respectively [$p=0.028$]). No differences between studied groups were observed with respect to perioperative pro-inflammatory agents concentration (CRP, TNF- α and IFN- γ) and other biochemical markers such as AlAT, AspAT and bilirubin. No significant increase in IL-2, IL-4 and IL-10 concentrations were noted.

Conclusions: Balanced 6% hydroxyethyl starch 130kd/0.42 solution (HES 130/0.42) used as priming in the cardiopulmonary circuit was shown to be safe and effective alternative to commonly employed balanced crystalloid multi-electrolyte solution in patients undergoing coronary artery bypass grafting using the extracorporeal circulation. As compared to PWE solution the use of balanced 6% HES 130/0.42 solution resulted in a reduced need for infused fluids during surgery, higher degree of hemodilution and was associated with better hemodynamic stability during cardiopulmonary bypass. No important clinical adverse effects of HES solution on either hemodynamic parameters or respiratory performance were observed. Neither excessive blood loss nor increased need for blood products transfusions occurred in the examined group of patients. Comparing to the control group, no negative

impact on renal function was seen. However, the use of balanced 6% HES 130/0.42 solution did not alleviate inflammatory response provoked by cardiopulmonary bypass and isolated increase in IL-6 concentration and leukocyte count comparing to control group were seen that may even suggest some exacerbation of inflammatory response.

Key words: cardiopulmonary bypass, cardiac surgery, colloid solution, hydroxyethyl starch, HES 130/0,42, priming, inflammatory response

9. Piśmiennictwo

- ¹ Dytfeld D, Dyszkiewicz W, Meissner RK: Rozwój pomostowania aortalno-wieńcowego oraz sposobów śródoperacyjnej protekcji mięśnia sercowego. *Now Lek* 2006;75:404-6
- ² Gu YJ, Boonstra PW: Selection of priming solutions for cardiopulmonary bypass in adults. *Multimedia Manual of Cardiothoracic Surgery* 2006; January 9
<doi:10.1510/mmcts.2005.001198>
- ³ Kucewicz E, Czech B, Pawlak S: Przydatność roztworów hydroksyetyloskrobi w leczeniu chorych poddawanych operacjom serca z użyciem krążenia pozaustrojowego. *Anest Intens Ter* 2002;3:207-10
- ⁴ Lilley A: The selection of priming fluids for cardiopulmonary bypass in the UK and Ireland. *Perfusion* 2002;17:315-19
- ⁵ Larsen R: *Anestezjologia*. Red. Kübler A. Urban & Partner, Wrocław. 2003:727-53
- ⁶ Zander R: *Leczenie Płynami*. MedizinischeVerlagsgellschaft mbH, Melsungen 2006
- ⁷ Wilcox CS: Regulation of renal blood flow by plasma chloride. *J Clin Invest* 1983;71:726-35
- ⁸ Wilkes NJ, Woolf R, Mutch M, Mallett SV, Peachey T, Stephens R, Mythen MG: The Effects of Balanced Versus Saline-Based Hetastarch and Crystalloid Solutions on Acid-Base and Electrolyte Status and Gastric Mucosal Perfusion in Elderly Surgical Patients. *Anesth Analg* 2001;93:811-16
- ⁹ Durek G: *Okółooperacyjna terapia płynowa*. Medipress 2006
- ¹⁰ Durek G: Hipowolemia – rozpoznanie i leczenie. [w:] *Układ krążenia w anestezjologii i intensywnej terapii*. Wykłady Kursu Doskonalącego nr 2, FEEA, Ośrodek Regionalny we Wrocławiu 2007:69-83
- ¹¹ Westphal M, James MF, Kozek-Langenecker S, Stocker R, Guidet B, Van Aken H: Hydroxyethyl starches, different products – different effects. *Anesthesiology* 2009;111:187-202
- ¹² Ernest D, Belzberg AS, Dodeck PM: Distribution of normal saline and 5% albumin infusions in septic patients, *Crit Care Med* 1999;27:46-50
- ¹³ Russell JA, Navickis RJ, Wilkes MM: Albumin versus crystalloid for pump priming in cardiac surgery: meta-analysis of controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004;18:429-37

-
- ¹⁴ Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers: Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomized controlled trials. *Br Med J* 1998;317:235-40
- ¹⁵ Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R, SAFE Study Investigators: A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit, *N Engl J Med*, 2004;350:2247-56
- ¹⁶ Kozek-Langenecker S: Effects of hydroxyethyl starch solutions on hemostasis. *Anesthesiology* 2005;103:654-60
- ¹⁷ Wilkes MM, Navickis RJ, Sibbald WJ: Albumin versus hydroxyethyl starch in cardiopulmonary bypass surgery: A meta-analysis of postoperative bleeding. *Ann Thorac Surg* 2001;72:527-33
- ¹⁸ Gallandat Huet RCG, Siemons AW, Baus D, van Rooyen-Butijn WT, Haagaars JA, van Oeveren W, Bepperling F: A novel hydroxyethyl starch (Voluven) for effective perioperative plasma volume substitution in cardiac surgery. *Can J Anaesth* 2000;47:1207-15
- ¹⁹ Haisch G, Boldt J, Krebs C, Suttner S, Lehmann A, Isgro F: Influence of a new hydroxyethylstarch preparation (HES 130/0.4) on coagulation in cardiac surgical patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001;15:316-21
- ²⁰ Durek G: Nowe aspekty zastosowania koloidów w terapii płynowej. [w:] Układ krążenia w anestezjologii i intensywnej terapii. Wykłady Kursu Doskonalącego nr 2, FEEA, Ośrodek Regionalny we Wrocławiu 2007:197-204
- ²¹ Godet G, Lehot JJ, Janvier G, Steib A, De Castro V, Coriat P: Safety of HES 130/0,4 (Voluven®) in patients with preoperative renal dysfunction undergoing abdominal aortic surgery: a prospective, randomized, controlled, parallel-group multicentre trial. *Eur J Anaesthesiol* 2008;12:986-94
- ²² Tiryakioglu O, Yildiz G, Vural H, Goncu T, Ozyazicioglu A, Yavuz S: Hydroxyethyl starch versus Ringer solution in cardiopulmonary bypass prime solutions (a randomized controlled trial). *J Cardiothorac Surg* 2008;3:45 <doi:10.1186/1749-8090-3-45>
- ²³ Shahbazi Sh, Zeighami D, Allahyary E, Alipour A, Esmaeeli MJ, Ghaneie M: Effect of colloid versus crystalloid administration of cardiopulmonary bypass prime solution on tissue and organ perfusion. *Iran Cardiovasc Res J* 2011;5:24-31
- ²⁴ Lang K, Suttner S, Boldt J, Kumle B, Nagel D: Volume replacement with HES 130/0.4 may reduce the inflammatory response in patients undergoing major abdominal surgery. *Can J Anaesth* 2003;50:1009–16

-
- ²⁵ Tamayo E, Alvarez FJ, Alonso O, Castrodeza J, Bustamante R, Gómez-Herreras JI, Florez S, Rodriguez R: The inflammatory response to colloids and crystalloids used for pump priming during cardiopulmonary bypass. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008;52:1204-12
- ²⁶ Lang K, Boldt J, Suttner S, Haisch G: Colloids versus crystalloids and tissue oxygen tension in patients undergoing major abdominal surgery. *Anesth Analg* 2001;93:405-9
- ²⁷ Standl T, Burmeister MA, Schroeder F, Currlin E, Schulte am Esch J, Freitag M: Hydroxyethyl starch (HES) 130/0.4 provides larger and faster increases in tissue oxygen tension in comparison with prehemodilution values than HES 70/0.5 or HES 200/0.5 in volunteers undergoing acute normovolemic hemodilution. *Anesth Analg* 2003;96:936-43
- ²⁸ Sedrakyan A, Gondek K, Paltiel D, Elefteriades JA: Volume expansion with albumin decreases mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Chest* 2003;123:1853-57
- ²⁹ Rex S, Scholzt M, Weyland A, Busch T, Schorn B, Buhre W: Intra- and extravascular volume status in patients undergoing mitral valve replacement: crystalloid vs. colloid priming of cardiopulmonary bypass. *Eur J Anaesthesiol* 2006;23:1-9
- ³⁰ Eising GP, Niemeyer M, Günther Th, Tassani P, Pfauder M, Schad H, Lange R: Does a hyperoncotic cardiopulmonary bypass prime affect extravascular lung water and cardiopulmonary function in patients undergoing coronary artery bypass surgery? *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;20:282-9
- ³¹ Jimenez R, Ramirez R, Carracedo J, Aguera M, Navarro D, Santamaria R, Perez R, Del Castillo D, Aljama P: Cytometric bead array (CBA) for measurement of cytokines in urine and plasma of patients undergoing renal rejection. *Cytokine* 2005 7;32:45-50
- ³² Cram L.S: Flow cytometry, an overview. *Methods Cell Sci* 2002;24:1-9
- ³³ Nuttall GA, Oliver WC: Con: Use of colloids in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007;21:457-9
- ³⁴ Bellamy MC: Wet, dry or something else? *Br J Anaesth* 2006;97:755-7
- ³⁵ Durek G: *Praktyczna płynoterapia okołooperacyjna*. MediPage, Warszawa 2011
- ³⁶ Rehm M, Haller M, Orth V, Kreimeier U, Jacob M, Dressel H, Mayer S, Brechtelsbauer H, Finsterer U: Changes in blood volume and hematocrit during acute preoperative volume loading with 5% albumin or 6% hetastarch solutions in patients before radical hysterectomy. *Anesthesiology* 2001;95:849-56
- ³⁷ Jacob M, Chappell D, Rehm M: Clinical update: perioperative fluid management. *Lancet* 2007;369:1984-6

-
- ³⁸ Eastwood GM, Dip G: Evaluating the reliability of recorded fluid balance to approximate body weight change in patients undergoing cardiac surgery. *Heart Lung* 2006;35:27-33
- ³⁹ Boyle EM, Pohlman TH, Johnson MC, Verrier ED: Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: the systemic inflammatory response. *Ann Thorac Surg* 1997;63:277-84
- ⁴⁰ Kucewicz-Czech E, Puzio J, Zembala M, Przybylski R, Czech B, Wojarski J, Maruszewski M, Knapik P: Zespół poperfuzyjny – co nowego? *Kardiochir Torakochir Pol* 2007;4:45-48
- ⁴¹ Yap WW, Young D, Pethi V: Effects of gelatine and medium molecular weight starch as priming fluid in cardiopulmonary bypass – a randomised controlled trial. *Perfusion* 2007;22:57-62
- ⁴² Van der Linden PJ, De Hert SG, Deraedt D, Cromheecke S, De Decker K, De Paep R, Rodrigus I, Daper A, Trenchant A: Hydroxyethyl starch 130/0,4 versus modified fluid gelatin for volume expansion in cardiac surgery patients: the effects on perioperative bleeding and transfusion needs. *Anesth Analg* 2005;101:629-34
- ⁴³ Vanhoonacker J, Ongenaes M, Vanoversschelde H, Donadoni R: Hydroxyethyl starch 130/0,4 versus modified fluid gelatin for cardiopulmonary bypass priming: the effects on postoperative bleeding and volume expansion needs after elective CABG. *Acta Anaesth Belg* 2009;60:91-7
- ⁴⁴ Boks RH, Wijers MJ, Hofland J, Takkenberg JJ, Bogers AJ: Low molecular starch versus gelatin plasma expander during CPB: does it make a difference? *Perfusion* 2007;22:333-7
- ⁴⁵ Ooi Su Min J, Ramzisham ARM, Zamrin MD: Is 6% hydroxyethyl starch 130/0,4 safe in coronary artery bypass graft surgery? *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2009;17:368-72
- ⁴⁶ Boon NA, Colledge NR, Walker BR, [Red. Kokot F, Hyla-Klekot L]: *Davidson Choroby wewnętrzne*. Elsevier, Urban & Partner 2009; wyd.1:926-35
- ⁴⁷ Oczenski W, Werba A, Andel H: *Podstawy wentylacji mechanicznej*. α -medica press, Bielsko-Biala 2003
- ⁴⁸ Kuitunen AH, Hynynen MJ, Vahtera E, Salmenpera MT: Hydroxyethyl starch as a priming solution for cardiopulmonary bypass impairs hemostasis after cardiac surgery. *Anesth Analg* 2004;98:291-7
- ⁴⁹ Niemi TT, Suojaranta-Ylinen RT, Kukkonen SI, Kuitunen AH: Gelatin and hydroxyethyl starch, but not albumin, impair hemostasis after cardiac surgery. *Anesth Analg* 2006;102:998-1006

-
- ⁵⁰ Schramko AA, Suojaranta-Ylinen RT, Kuitunen AH, Kukkonen SI, Niemi TT: Rapidly degradable hydroxyethyl starch solution impair blood coagulation after cardiac surgery: a prospective randomized trial. *Anesth Analg* 2009;108:30-6
- ⁵¹ Choi YS, Shim JK, Hong SW, Kim JC, Kwak YL: Comparing the effects of 5% albumin and 6% hydroxyethyl starch 130/0,4 on coagulation and inflammatory response when used as priming solutions for cardiopulmonary bypass. *Minerva Anesthesiol* 2010;76:584-91
- ⁵² Kozek-Langenecker S, Jungheinrich C, Sauermann W, Van der Linden Ph: The effects of hydroxyethyl starch 130/0,4 (6%) on blood loss and use of blood products in major surgery: a pooled analysis of randomized clinical trial. *Anesth Analg* 2008;107:382-90
- ⁵³ Casutt M, Kristoffy A, Schuepfer G, Spahn DR, Konrad C: Effects on coagulation of balanced (130/0,42) and non-balanced (130/0,4) hydroxyethyl starch or gelatin compared with balanced Ringer's solution: an in vivo study using two different viscoelastic coagulation tests ROTEM and SONOCLOT. *Br J Anaesth* 2010;105:273-81
- ⁵⁴ Kozek-Langenecker S, Scharbert G: Effects of hydroxyethyl starch on hemostasis. *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine* 2007;9:173-81
- ⁵⁵ Kozek-Langenecker S: Colloidal volume replacement therapy. *UNI-MED*, 2011:48-51
- ⁵⁶ Wiedermann CJ, Dunzendorfer S, Gaioni LU, Zaraca F, Joannidis M: Hyperoncotic colloids and acute kidney injury: a meta-analysis of randomized trials. *Critical Care* 2010;14:R191 <doi:10.1186/cc9308>
- ⁵⁷ Huter L, Simen TP, Weinmann L, Schuerholz T, Reinhart K, Wolf G, Amann KU, Marx G: Hydroxyethylstarch impairs renal function and interstitial proliferation, macrophage infiltration and tubular damage in an isolated renal perfusion model. *Critical Care* 2009;13:R23 <doi:10.1186/cc7726>
- ⁵⁸ Davidson IJ: Renal impact of fluid management with colloids: a comparative review. *Eur J Anaesthesiol* 2006;23:721-38
- ⁵⁹ Wiesen P, Canivet JL, Ledoux D, Roediger L, Damas P: Effect of hydroxyethylstarch on renal function in cardiac surgery: a large scale retrospective study. *Acta Anaesth Belg* 2005;56:257-63
- ⁶⁰ Mahmood A, Gosling P, Vohra RK: Randomized clinical trial comparing the effects on renal function of hydroxyethyl starch or gelatin during aortic aneurysm surgery. *Br J Surg* 2007;94:427-33

-
- ⁶¹ Magder S, Potter BJ, Deverenne S, Fergusson D: Fluids after cardiac surgery: a pilot study of the use of colloids versus crystalloids. *Crit Care Med.* 2010;38:2117-24
- ⁶² Dart AB, Mutter TC, Ryth CA, Taback SP: Hydroxyethyl starch (HES) versus other fluid therapies: effects on kidney function. *Cochrane Database syst Rev* 2010;20:CD007594
- ⁶³ Sakr Y, Payen D, Reinhart K, Sipmann FS, Zavala E, Bewley J, Marx G, Vincent J-L: Effects of hydroxyethyl starch administration on renal function in critically ill patients. *Br J Anaesth* 2007;98:216-24
- ⁶⁴ Suwalski G, Filipiak KJ: Uogólniona odpowiedź zapalna u chorych poddanych zabiegom chirurgicznej rewaskularyzacji mięśnia sercowego. *Pol Prz Kardiol* 2003;3:259-66
- ⁶⁵ Bengi Celik J, Gormus N, Okesli S, Gormus ZI, Solak H: Methylprednisolone prevents inflammatory reaction occurring during cardiopulmonary bypass: effects on TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10. *Perfusion* 2004;19:185-91
- ⁶⁶ Collis RE, Collins PW, Gutteridge CN, Kaul A, Newland AC, Williams DM, Webb AR: The effect of hydroxyethyl starch and other plasma volume substitutes on endothelial cell activation; an in vitro study. *Intensive Care Med.* 1994;20:37-41
- ⁶⁷ Xie J, Lv R, Yu L, Huang W: Hydroxyethyl starch 130/0,4 inhibits production of plasma proinflammatory cytokines and attenuates nuclear factor- κ B activation and Toll-like receptors expression in monocytes during sepsis. *J Surg Res* 2010;160:133-8
- ⁶⁸ Matharu NM, Butler LM, Rainger GE, Gosling P, Vohra RK, Nash GB: Mechanisms of the anti-inflammatory effects of hydroxyethyl starch demonstrated in a flow-based model of neutrophil recruitment by endothelial cells. *Crit Care Med.* 2008;36:1536-42
- ⁶⁹ Kopeć M: Udział cytokin w mechanizmach patogenetycznych rozsianego krzepnięcia śródnaczyniowego. *Acta Hematol Pol* 1997;28(supl.):59-67
- ⁷⁰ Łukaszewicz M, Mroczko B, Szmitkowski M: Znaczenie kliniczne interleukiny 6 (IL-6) jako czynnika rokowniczego w chorobie nowotworowej. *Pol Arch Med Wewn* 2007;117:247-51
- ⁷¹ Lehmann G, Marx G, Forster H: Bioequivalence comparison between hydroxyethyl starch 130/0,42/6:1 and hydroxyethyl starch 130/0,4/9:1. *Drugs R D* 2007;8:229-40
- ⁷² Sommermeyer K, Cech F, Schossow R: Differences in chemical structures between waxy maize- and potato starch-based hydroxyethyl starch volume therapeutics. *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine* 2007;9(3):127-33

⁷³ Godier A, Durand M, Smadja D, Jeandel T, Emmerich J, Samama CM: Maize- or potato-derived hydroxyethyl starches: is there any thromboelastometric difference? *Acta Anaesthesiol Scand* 2010;54:1241-47