

Prof. Dr. Gál György

A mesterséges oxigénhordozók – „művér”

Összefoglalás

A referátum részletesen tárgyalja a mesterséges oxigén-hordozók mint vérpótló gyógyszerek felfedezésének, gyártásának, alkalmazásának legfontosabb kérdéseit. Az utóbbi évek eredményei biztatóak és a rutinszerű terápiás felhasználás tekintetében kedvező fordulat várható.

Bevezetés

A „művér” fogalom a teljes vér pótlására utal, de a gyakorlatban ez a kifejezés csak olyan módszert jelöl, amely a vér fő funkcióját, az oxigén – széndioxid gázcserét képes pótolni. A számítógépes adatrendszer a „művér” jelszóra kizárólag a „mesterséges oxigén-hordozók”-ra vonatkozó közleményeket adja meg, így a témával ebben az értelemben foglalkozunk.

Az emberi vér pótlásának gondolata már igen régen felmerült: *Denys* 1667-ben bárányvért transzfundált súlyos anémiában szenvedő betegeknek.¹ A halálos szövődmények világossá tették, hogy ez az út járhatatlan, bár akkor még nem ismerhették fel, hogy a sikertelenség oka a genetikai inkompatibilitás. Mégis ebbe a kategóriába tartozik, hogy több száz évvel később, a marhavérből szeparált, antigén-mentesített hemoglobint próbálták alkalmazni a transzfúzió biztonságosítására.

A terápiás igényű „művér”, a mesterséges oxigén-hordozók gyártási technológiájának kidolgozása az utóbbi 70 év programja lett. A részsikerek ellenére a győzelem még késik. Kétségtelen az is, hogy a legfontosabb szövődmény-forrásokat sikerült kiküszöbölni az utóbbi néhány évben, de nehézséget jelent, hogy az állatkísérletek eredményei egy az egyben nem extrapolálhatók az emberre, ennek ellenére fordulat várható a klinikai felhasználás terén

is, amelyre több biztató, meggyőző közlemény utal.

A kutatások kezdettől fogva két területre korlátozódtak: vizsgálták a vérgázok oldására alkalmas fluorozott szénhidrogének alkalmazását, illetve a különböző hemoglobin-preparátumok gázcserét biztosító szerepét.

Fluorozott szénhidrogének (Perfluorocarbon=PFC)

A fluorozott szénhidrogéneket az iparban régóta használják, de csak a 60-as években vetődött fel, hogy a szilikonolajban és fluorocarbonban az oxigén és széndioxid jól oldódik, így a tüdőfunkció pótlására alkalmasak. A PFC kémiaiilag nem lép interakcióba az oxigénnel, hanem oldja azt és más gázokat is. A PFC által felvett oxigén egyenesen arányos a környezet oxigénnyomásával, de nem függ a hőmérséklettől, a pH-tól, a 2,3 DPG-től. Fiziológiásan a plazmában oldott oxigén az artériás vér oxigén tartalmának 1%-a, de a PFC terápiás alkalmazása esetén ez felmegy 10–15%-ra. A PFC a szervezetben nem metabolizálódik, hanem a RES-ben, a máj Kupfer sejtjeiben szekvesztrálódik, a vérbe visszakerülve lipoidokhoz kötődik és a tüdőn át kifelé távozik. A PFC felezési ideje a plazmában 3–6 óra, a RES-ben 3–5 nap, ami a beadott mennyiségtől is függ. Az első PFC-készítményt (Zöldkereszt Korporáció) Japánban hozták forgalomba. A gyógyszer fagyaszta tárolható, felhasználás előtt fel kell olvasztani.²⁻⁷

1980–1990

A Fluosol Japánban, majd a 80-as években az USA-ban is kipróbálásra került.

Kezdő-dózis: 0,5 ml/kg, majd 30 ml/kg a terápiás dózis, 100% oxigén belélegeztetés mellett. Az alacsony szintű vér-hemoglobint (3–7 g/dl) ellenére, a PFC használata mellett a plazma oxigén tartalma, az artériás vér oxigén-nyomása növekedett, nőtt az oxigén *consumptio*, csökkent, a *cardialis index* /CI/, a

hemodinamikai viszonyok javultak, de a mellékhatások jelentős problémákat okoztak. A gyakori kísérő jelenségek: láz, influenzaszerű tünetek, mellkasi fájdalom, -infiltrátum, leukocitózis, a komplement-aktivitás növekedése, a RES megterhelése és a gyulladáshoz vezető szövődmények előfordulása között összefüggést tételeztek fel.

Mindezek hatására a 80-as évek végén az USA egészségügyi hatóságai (FDA= Food and Drug Administration) a Fluosol alkalmazását felfüggesztette.

A mellékhatások kiküszöbölése és a hatásfok növelése érdekében a gyártási technológiát módosították, és így kerültek felhasználásra a „2. generációs perfluorocarbon, polyfluorocarbon” – készítmények, főleg az említett két országban. Előnyös, ha az emulziós cseppek minél kisebbek (<0,2µm) és növelhető volt az emulzió stabilitása tojássárga, illetve foszfolipidek hozzáadásával. Az új szerek (Pluronic-F-68, Fluosol-DA-20) jobban definiáltak, tiszta PFC-t tartalmaztak, oxigénkapacitásuk nagyobb, tárolási idejük hosszabb, exkréciójuk gyorsabb lett, de az előzetesen kedvezőtlen tapasztalatok és a hivatalos engedélyezési eljárások nehézségei miatt csak néhány intézetben, speciális beteganyagban, főleg a Jehova Tanúi felekezethez tartozó betegeknek alkalmazták őket.⁸⁻¹²

1991–2000

A 90-es években az új készítmények (Perflubron, Oxygent) egyre hatásosabbak lettek, mellékhatások nem jelentkeztek, vagy csak egészen enyhe formában. A PFC emulzió a koagulációs teszteket, a vérzési időt, a trombocita-aggregációt nem befolyásolja, de mivel a szer színes, így a kolorimetriára alapozó laboratóriumi vizsgálatokat zavarja.

Több szerző sikeresen alkalmazta a PFC készítményeket szívsebészeti, traumatológiai, ortopédiai betegeknél, és több esetben életmentőnek minősítették a terápiás hatást.¹³⁻¹⁶

2002-ben egy munkacsoport,

Prof. Dr. Gál György
Országos Vérellátó Szolgálat
Szegedi Regionális Vérellátó Központ
6720 Szeged, Pécsi út 4.

több európai intézetből származó, 500 betegre vonatkozó elemzést készített. A PFC dózisa 11,8 g/kg volt, amelyet szükség esetén, kiegészítettek 0,9 g/kg adaggal. A PFC felezési ideje 6–12 óra volt, a gyógyszer 24 óráig maradt a szérumban. A PFC-csoportban szignifikánsan kevesebb beteg szorult transzfúzióra, vagy csak minimális mennyiségek voltak szükségesek. A hemoglobin-értékek között nem volt lényeges különbség, kedvezőtlen mellékhatások egyenlő arányban jelentkeztek a kontroll, illetve a PFC-vel kezelt betegeknél. A mortalitás (3%) tekintetében a két csoport között szignifikáns különbség nem mutatkozott.

Összefoglalva megállapítható, hogy a PFC hátrányos mellékhatásait az új készítmények kiküszöbölték, terápiás alkalmazásukkal kritikus állapotokban is sikeresen állítható helyre az oxigenizáció és az a normovolémiás dilúció növelése ellenére is biztosítható. A PFC segítségével a vértranszfúziót nélkülözni lehet vagy mértéke csökkenthető. A PFC alkalmazását korlátozza, hogy a fiziológiás értékeket meghaladó mennyiségű oxigén-bevitelt igényel, a hipovolémia előzetes rendezése szükséges, körülhatárolt időszakban alkalmazható, a dózist megszabja, hogy a RES-ben tárolódik és nagyobb mennyiség azt blokkolhatja.

Az idézett közlemények szerzőinek véleménye szerint szükség lenne további kontrollált, klinikai kísérletekre, az alkalmazott szerekre vonatkozó hatósági állásfoglalásra és szakmai protokollok készítésére, amelyek iránymutatóak a javallatok és a PFC alkalmazása tekintetében.

A hemoglobin-készítmények

Történelmi előzményei vannak, hogy a hemoglobin a teljes vér pótlására felhasználható: *Nauyn* 1860-ben kutyába hemoglobin-oldatot infundált¹⁸ és ezt a kísérletet újította fel *Amberson* 1942-ben,¹⁹ majd mások is, amire valószínűleg a II. Világháború alatt felmerült nagy vérigények inspirálták őket.

A *stróma-mentes hemoglobin* preparátumokat marhavér, vagy lejárt vérkészítményből származó emberi vér hemolízise, majd fiziológiás oldattal való „mosása” útján állítják elő.^{20–21}

A vörösvérsejt-membrán mentes

hemoglobin transzfúziós előnye, hogy nincs vércsoport-antigén hatása, nem immunogén, az ABO-tesztelés, keresztpróba nem szükséges. A stróma-mentes hemoglobin az oxigén/széndioxid gázcsere lebonyolítására alkalmas, és ehhez nincs szükség extrém oxigén felvételre, mint például a fluorocarbon esetében. A hemoglobin-készítmények – szemben a teljes vérrrel – hosszú időn át, akár egy évig is tárolhatóak.^{22–23}

A stróma-mentes hemoglobinnak számos hátránya volt. A vörösvérsejtben lévő hemoglobin oxigén-affinitása (P50=26,5 Hgmm) kisebb, mint a hemoglobin oldaté (P50= 12–14 Hgmm), így a DPG hiányában erősebben köti az oxigént és az nehezebben szabadul fel a szövetek számára. Az intravasculáris tartózkodás idejét rövidíti (felezési idő⁶³), hogy a tetrahemoglobin a keringésben dimerekre bomlik, amelyek a vesébe kerülve károsodást okozhatnak.^{24–25} A hemoglobin oldat hiperonkotikus, a normális 22 Hgmm feletti. A tetramer-hemoglobin toxikus, az endothelbe átjutva megköti az NO-t, ami közvetett úton hipertóniát vált ki.^{26–28} A készítményt szennyező membránmaradványok,²⁹ endotoxin, stb., kedvezőtlen mellékhatásokat okozhatnak: láz, nausea, gasztrointesztinális, influenzaszerű tünetek.³⁰ Állatkísérletek után a humán terápiában is sor került a készítmények alkalmazására, azonban a fent említett szövődmények jelentkezése miatt az egészségügyi hatóságok a további klinikai kísérleteket nem engedélyezték.

Az 1980-as években számos kutató dolgozott a gyógyszer előállítási technikájának módosításán, amelynek segítségével a kedvezőtlen mellékünetek elkerülését remélték.

Módosított hemoglobin

A DPG hiányában megnövekedett hemoglobin-oxigén-affinitás csökkenthető, a P50 akár 36–40 Hgmm-re növelhető^{31–32} a tetramer alfa-alegységei között diaspirinnel létrehozott kereszt kötésekkel, dextran polimerek alkalmazásával, pyridoxal-foszfát hozzáadásával,^{33–34} ennek ellenére a vasculáris hatás, a hypertonia megmaradt.^{34–35}

Készítmények: „HemAssist” (humán), „PEG-Hemoglobin” (marhavérből), HBOC-201. (bovin).

Polimerizált hemoglobin

Glutaraldehyd hatására a tetramerek közötti molekula-kapcsolatok révén polimerizátumok jönnek létre, a dimerekre való lebomlás így elmarad, az érpályán belüli tartózkodás ideje hosszabb (felezési idő 24 óra), amely tovább növelhető foszfolipid enkapszulációval,³⁸ a felesleg a RES-ben tárolódik, amely határt szabhat a transzfundálható mennyiségnek. A polimerizált hemoglobin lebomlása hasonló, mint a vörösvérsejtben lévőé, bilirubin formájában választódik ki, túlterhelés esetén a vas-tárolás növekedése, haemosiderosis alakulhat ki.

A hemoglobin polimerizálásával megelőzhető a hipertóniás szövődemény. A polimerizált nagy molekula ugyanis nem képes behatolni az érfal subendothelialis rétegébe, ahol egyébként a hemoglobinban lévő vas megköti a nitrogén-oxidot és NO hiányában az érfal simaizom rostjaiban a vasoconstrictio hatás elmarad, vasodilatatio jön létre.^{36–38} *Sakai és munkatársai* a polimerizált bovin hemoglobin készítmény gyártásának új technológiáját dolgozták ki (2000), amelynek során a vírusok és egyéb kórokozók eltávolítása ultrafiltrálással és pasztörözéssel végezhető.³⁹

Polimerizált hemoglobin gyári készítmények: Hemopure (bovin), HemoLink (humán), Hemosol (humán).

Rekombináns hemoglobin

Az utóbbi 10 év eredményeként jelentek meg a rekombináns hemoglobin készítmények, géntechnológia módszerekkel *Escheria coli*, illetve *saccharomyces cerevisiae* kultúrákban termeltették a hemoglobin molekulákat. A vektorok változtatásával különböző mutánsokat hoztak létre a kedvező tulajdonságok biztosítására. A gyógyszer-alapanyagot ultrafiltrálással tisztították, polimerizálták és foszfolipid enkapszulációval stabilizálták, így a részecskék mérete 0,2 mm körül mozgott, a viszkozitást csökkentették 5%-os albuminnal. A vírusmentesség ultrafiltrálással, illetve pasztörizálással érhető el.^{40–44}

Készítmények: „rHb béta-F41Y”, „Opto”.

Klinikai kísérletek

Az 1980-as években szerzett kedvezőtlen tapasztalatok alapján a hemoglobin-készítmények klinikai alkalmazásában szünet jött létre. A gyártási technológia folyamatos javítása után a 90-es években a klinikai kipróbálásról újra megjelentek közlemények, amelyek közül az utóbbi 5 év vizsgálati eredményeiből néhányat idézünk.

1. „Bovin”-hemoglobin

1988 – Hasi aortán végzett sebészeti műtét során dilúciót alkalmaztak (egy liter vért egy liter Ringerlaktát oldattal cseréltek), majd a vérkeringés stabilizálására random módszerrel kiválasztott 12 betegen HBOC-201-készítményt (6,9 mL/kg 9,2 mL/kg), míg ugyancsak 12 betegen keményítőoldatot alkalmaztak. Az artériás vér oxigén szintje magasabb volt a HBOC-201 hatására, mint a kontroll esetekben. 55–97 g HBOC-201 a vascularis resistentiát növelte; egyéb szempontból nem volt különbség a két csoport között.⁴⁵

1999 – A vizsgálatokat 18 intézetből /USA/ származó, randomizált, trauma – akut vérzés miatt shock állapotban lévő betegeken (n=112) végezték. A resuscitációs időszakban 500–1000 ml DCLHb-készítményt (Diaspirin útján kereszt-kötésekkel stabilizált tetramer hemoglobin) vagy fiziológiás konyhasóoldatot infundáltak. A mortalitás nagyobb volt a DCLHb-csoportban. Már ekkor felvetődött, hogy a mortalitás esetleg más tényezők függvénye.⁴⁶ Szerzők további közleményekben^{46–47} igyekeztek revideálni a statisztikai analízist, de sem a saját, sem mások kétségeit nem sikerült eloszlatni.

2000 – Súlyos autoimmun haemolyticus anaemia esetében sikeresen alkalmazták szerzők a HBOC-201 készítményt. Megemlíti, hogy a színes oldat zavarta a kolorimetriás laboratóriumi méréseket.⁴⁸

2001 – Sebészeti betegek (n=55) műtét közben egyszeri dózisban (0,6–2,5 g), kaptak HBOC-201-t, míg a kontroll (n=26) Ringer-laktát infúziós kezelésben részesült. Mortalitás nem volt. A hemoglobin-készítményre visszavezethető szövődmenyt nem észleltek, a maximális 245 g dózist is jól tolerálták a bete-

gek. Az allogén transzfúziós igény azonos volt mindkét csoportnál.⁴⁹

98 beteg szív-műtété során, ha felmerült a transzfúzió igénye, akkor az egyik csoport vörösvérsejtszuspenzió, a másik HBOC-201 infúzió-kezelésben részesült. A hemoglobin-készítmény hatására az oxigén-extrakció nagyobb volt, az esetek 34%-ában transzfúzióra egyáltalán nem került sor, míg a többi esetben a vérigény kisebb volt.⁵⁰

2. Humán hemoglobin

1997 – Önként jelentkező, egészséges emberekbe infundáltak polimerizált humán hemoglobint (PolySFH-P), egy alkalommal 1 E mennyiséget (50 g/500 ml, – semmiféle kedvezőtlen mellékhatást nem észleltek, pulzusszám, vérnyomás, inulin-clearance normális maradt). A kedvező tapasztalatok után a gyógyszert akut vérvesztéséget szenvedett traumás, illetve műtött betegeken (n=30) próbálták ki. Egy alkalommal a dózis 50–150 g volt. 1 E hemoglobin a plazma Hb-szintjét 1,3±0,4 g/dl értékkel növelte, a P50 28–30 Hgmm-re emelkedett, a transzfúziós igény jelentősen csökkent, mellékszövődményt nem észleltek.^{51–52}

1988 – Polimerizált humán hemoglobin készítménnyel (PolyHeme), randomizált beteganyagot nyert tapasztalatokról számoltak be *Gould és munkatársai*. Traumát szenvedett betegeknél (n=44) akut vérvesztés esetén, vérátömlesztés helyett alkalmazták a 10% hemoglobint tartalmazó gyógyszert. (1 E=50 g/500 ml). A dózis átlagosan: 4,4±2 E, maximum 6E=300 g volt. Az infúzió sebessége: 1 E 60 perc alatt. A vérvesztés ellenére a vér hemoglobinszintjét sikerült 7,5±1,2 g/dl értéken stabilizálni. A beteg saját vörösvérsejtjei tekintetében az oxigén-hasznosítás (extractio ratio) 27±16%, míg a polimerizált hemoglobinnál 37%±13% volt. A gyógyszerre visszavezethető szövődmenyt nem észleltek, a vérvesztés ellenére a betegek 59%-ánál a vértranszfúziót el lehetett kerülni. A hemoglobin természetes eliminációjának megfelelően enyhe bilirubin emelkedés jelentkezett átmenetileg.⁵³

2000 – A hemoglobin-raffimer (HemoLink) a polimerizált humán hemoglobin egyik változata, amidőn a stabilitást o-raffinose útján

létrehozott kereszt-kötésekkel biztosítják. A kanadai munkacsoport 42 önkéntesen vizsgálta a gyógyszer hatását. Egyszeri adagban 1,7–42 g hemoglobin készítményt infundáltak, amelynek felezési idejét 18–20 órának találták. Komolyabb mellék-tüneteket nem észleltek. A dózistól függően az artériás nyomás kissé emelkedett, a pulzusszám kissé csökkent, a légzésfunkció érintetlen maradt. A szérumszintje, – amiláz szintje nem változott, dózistól függően kissé emelkedett a szérums bilirubin, valamint LDH értéke.⁵⁴

2000 – A fenti szert szívsebészeti betegeken alkalmazta Cheng Kanadában. Műtét közben létrejött akut anémiás állapot befolyásolására eredményes volt az oxigénhordozó hemoglobin-készítmény, amely alternatívája lehet az allogén vértranszfúziójának.⁵⁵

2002 – Reszuszcitáció során 171 betegnél alkalmaztak polimerizált humán hemoglobint (PolyHeme), gyors infúzió formájában. 1–2 E, vagyis 500–1000 ml volt az adag 45 esetben, 3–4 E 45 betegnél, míg 5–9 egységet 47, illetve 10–20 E-t 34 beteg kapott. Az akut anémia ellenére sikerült a vér hemoglobin szintjét vérátömlesztés nélkül, 6,8 ±1,2 g/dl érték körül stabilizálni. A 30 napon belüli mortalitás 25% volt, a 64,5%-os kontrollal szemben. A gyógyszer felhasználását hasznosnak ítélték meg akut vérvesztés esetén, különösen akkor, ha kompatibilis vér nem áll azonnal rendelkezésre.⁵⁶

Sarlósejtes anémiás beteg akut hypoxiás állapotának kezelésére alkalmaztak humán polimerizált hemoglobint (Poly SFH-P, PolyHeme), mivel a beteg a transzfúziót vallási okokból visszautasította. A beteg septicus állapota, tüdőgyulladás, respirációja jelentősen javult a kezelés hatására. 13 nap alatt 12 E-t kapott a gyógyszerből, amelyet életmentő hatásának minősítették a szerzők.⁵⁷

2003 – A vörösvérsejt, illetve hemoglobin-készítmények hatását vizsgálták a gyulladásos válaszreakció szempontjából. Reszuszcitációs kezelés során alkalmazott vérátömlesztés után a citokinek, IL-8, IL-6 szérumszintje magasabb volt, mint a PolyHeme-csoportnál, az endothel károsodást jelző markerek tekintetében nem volt különbség.⁵⁸

3. Rekombináns hemoglobin

1995 – A rekombináns hemoglobin korai változata az első generációs rHb1.1 NO-kötő képessége révén, a nyelőcső alsó szakaszának simaizom rostjain mérhető, perisztaltikus kontrakciókat hozott létre, amit az önkéntes kísérleti személyek retrosternalis, mellkasi fájdalmaként érzékeltek.⁵⁹

2000 – Rekombináns hemoglobin-preparátum (Phase-I) klinikai tesztelését végezték.⁶⁰

2002 – A második generációs rekombináns hemoglobin (rHb 2,0) NO-affinitása 20–30-szor kisebb, mint az rHb 1,1-é, így nem hoz létre pulmonális vasoconstrictot. A kapillaris filtrációs koefficiens mindkét készítménynél azonos volt.⁴⁴

Megbeszélés

A mesterséges oxigén-hordozókkal szerzett klinikai tapasztalatok objektív kiértékelését számos körülmény nehezíti:

- többféle készítményt próbáltak ki, amelyek még egy gyártmányon belül sem voltak minden esetben definiáltak, vagy uniformizáltak,

- a beteganyag a legtöbb esetben inhomogén volt a kor, alapbetegség, kísérő-betegségek, egyéb körülmények tekintetében,

- a rendszerint kis eset-számok nem tették lehetővé a korrekt randomizálást és kiértékelést,

- az egyes csoportok között a morbiditásban, vagy főleg a mortalitásban mutatkozó különbségek számos, más okra voltak visszavezethetők,

- ezek a „logikai balesetek” a transzfuziológia egyéb területein sem ismeretlenek⁶¹

- A tudományos igényeknek megfelelő metaanalízis elvégzése a jövő feladatai közé tartozik.

A metaanalízisnél objektívebb kiértékelésre ad módot az „önkontrollon” alapuló kísérlet. Az alapállapothoz képest az oxigenizációra utaló vérgáz-értékek és laboratóriumi paraméterek monitorizálása, a klinikai tünetek változása a mesterséges oxigén-hordozók terápiás hatásának közvetlen bizonyítéka. A legtöbb idevonatkozó közleményből hiányzik ezen adatok részletes demonstrálása és analízise.

Figyelemre méltó, hogy majdnem valamennyi szerző mind a transzfú-

zió, mind a mesterséges oxigénhordozó gyógyszerek alkalmazásának javallatát (transzfúziós trigger) a vér bizonyos hemoglobin-szintjétől teszi függővé. A hemoglobin, a sok közül, az egyik tényezője az oxigenizációnak, amelynek paraméterei alapján lehet, adott esetben, a transzfúzió abszolút javallatát felállítani. A hemoglobinszint csak közvetve utalhat valamilyen oxigenizációs kockázatra, de minden esetben még ez sem releváns, mert például a sok szerzőnél kritikusként elfogadott 7–8 g/dl érték más kockázatot jelent, ha a hemoglobin-oxigén affinitás kicsi (P50>40 Hgmm) vagy ha a hemoglobin oxigén leadása a szövetek felé akadályozott. (P50<14 Hgmm). A terápia hatásosságát nem a hemoglobinszint emelkedése, hanem az oxigenizáció javulása fogja jelezni. Magyaráztatul szolgálhat, hogy a hemoglobin meghatározása egyszerű művelet, míg a vérgázanalízis feltételeinek biztosítása bonyolultabb, de ma már ez elfogadhatatlan nézet.

Úgy tűnik, hogy a hemoglobinszármazékok természetesebb vérpótló gyógyszerek, mint a fluorozott szénhidrogének, mégis a klinikum a PFC-készítményeket, mint mesterséges oxigénhordozókat, jobban befogadta. Ennek bizonyítéka, hogy a PFC-t közleményekben dokumentált, több mint 1000 esetben alkalmazták, addig a hemoglobin-preparátumok ezt meg sem közelítik, de a bizonytalan engedélyeztetési eljárások miatt sok adat nem került közlésre. Az utóbbi időben a Jakob-Creutzfeldt-betegségtől való félelem miatt averzió mutatkozik az állati eredetű hemoglobin készítményekkel szemben, bármennyire is megalapozatlan ez a feltevés.

Relatív kevés közlemény foglalkozik a rekombináns hemoglobin klinikai felhasználásával, pedig ez a készítmény-változat a legreménykeltőbb (kompatibilitás, határfok, szövődímentesség, olcsó ipari előállítás).

A vérpótló gyógyszerek előállításának technológiája jelentősen fejlődött, az utolsó 5 évben, a klinikai felhasználás eredményei biztatóak. A mesterséges oxigén-hordozók segítségével a heveny vérvesztés, shock, mérgezés okozta oxigenizációs zavar eredményesen küzdhető le, bár a relatív rövid felezési idő, a

RES-ben való tárolódás miatt csak körülhatárolt időtartamra (néhány óra, nap) és mennyiségre korlátozódik az alkalmazásuk, de a vértranszfúziót helyettesíteni, vagy a vérigényt jelentős mértékben csökkenteni képesek. Magyarországon is időszerű lenne ezeknek a gyógyszereknek a kipróbálása: a hatóanyag, a kísérő vegyületek, az esetleg jelenlévő „szennyező” anyagok, az oldószer kémiai analízise után állatkísérletek szükségesek, majd ezt követheti a klinikai alkalmazás. Az objektivitás érdekében célszerű lenne, ha nem közvetlenül a cégektől történne a beszerzés, hanem az állam vagy alapítvány juttatná el ezeket a készítményeket kipróbálásra a kijelölt intézetekhez.

A jelen helyzetet az Amerikai Sebész Társaság folyóiratának 2003 januárjában megjelent cikke jellemzi: „Blood substitutes: the future is now” (vér-pótlók: a jövő most kezdődik).⁶²

Irodalomjegyzék:

1. Brown H.: *Jean Denis and transfusion of blood*, Paris,1667. *Isis* 39:15 (1945):
2. Reiss JG, LeBlanc M.: *Solubility and transport phenomena in perfluorochemicals relevant to blood substitution and other medical applications*. *Pure.Appl.Chem.*54:2383 (1982).
3. Hammerschmidt DE, Vercellotti GM.: *Limitation of complement activation by initial perfluorocarbon emulsions: superiority of lecithin-emulsified preparations*. In: Chang TM, Geyer RP /editors): *Blood substitutes*. Dekker. New York. 1989. p. 431.
4. Lowe KC.: *Synthetic oxygen transport fluids based on perfluorochemicals: application in medicine and biology*. *Vox.Sang.* 60:129 (1991)
5. Biro GP.: *Perfluorocarbon-based red blood cell substitutes*. *Transfus. Med.Rev.* 7:84 (1993).
6. Faithful NS.: *Artificial oxygen carrying blood substitutes*. *Adv.Exp.Med.Biol.*317:55 (1992).
7. Faithful NS.: *Mechanism and efficacy of fluorocarbon oxygen transport and delivery*. *Biomater.Artif.Cells.Immobil.Biotechnol.* 22:181 (1994).
8. Ohyanagi H., Saitoh Y.: *Development and clinical application of perfluorochemical artificial blood*. *Int.J.Artif.Organs.* 9:363 (1986).
9. Tremper KK., Friedman AE. et al: *The preoperative treatment of severely anemic patients with a perfluorochemical oxygen-transport fluid*, *Fluosol-DA*. *N.Engl.J.Med.* 307:277 (1982)
10. Waxman K., Tremper KK. et al: *Perfluorocarbon infusions in bleeding patients refusing blood transfusions*. *Arch.Surg.* 119:721 (1984).
11. Karn KE., Ogburn PL. et al: *Use of a whole blood substitute,Fluosol-DA 20% after massive*

- postpartum hemorrhage. *Obstet.Gynecol.* 65:127 (1985).
12. Gould SA., Rosen AL. et al: *Fluosol-DA as a red cell substitute in acute anaemia.* *N.Engl.J.Med.* 314:1653 (1986).
 13. Spence RK., McCoy. et al: *Fluosol DA-2O in the treatment of severe anemia randomized controlled study of 46 patients.* *Crit.Care Med.* 18:1227 (1990).
 14. Reiss JG.: *Fluorocarbon-based in vivo oxygen transport and delivery system.* *Vox.Sang.* 61:225 (1991).
 15. Spahn DR., Brent R. et al: *Perflubron emulsion delays blood transfusions in orthopedic surgery.* *Anesthesiology* 91:1195 (1999)
 16. Klein HG.: *The prospects for red cell substitutes.* *N.Engl.J.Med.* 342:1666 (2000).
 17. Spahn DR., Waschke KF. et al: *Use of perflubron emulsion to decrease allogenic blood transfusion in high blood-loss non-cardiac surgery: results of European phase 3 study.* *Anesthesiology* 97:1338 (2000).
 18. Nauyn B.: *Untersuchungen über bluterinnungen lebenden Thiere und ihre Folgen.* *Arch. Pathol. Pharmakol.* 1:1 (1873).
 19. Amberson WR. Jacobs JE. et al: *Hemoglobin-saline solutions as transfusion media.* In: Mudd S., Thalheimer W./eds./: *Blood substitutes and blood transfusion.* Thomas CC, Springfield, 1942.
 20. Kaplan HR., Murthy VS: *Hemoglobin solution: a potential oxygen transporting plasma volume expander.* *Fed.Proc.* 34:1461 (1975).
 21. Feola M., Gonzalez H. et al: *Development of a bovine stroma-free hemoglobin as a blood substitute.* *Surg.Gynecol.Obstet.* 157: 399 (1983).
 22. Savitsky JP., Doczi J. et al: *A clinical safety trial of stroma-free hemoglobin.* *Clin. Pharmakol. Ther.* 23:73 (1978).
 23. Bonhard K.: *Acute oxygen supply by infusion of hemoglobin solutions.* *Fed.Proc.* 34:1466 (1975).
 24. Rosen A., Sehgal L., Gould S. et al: *Renal response to hemoglobin solution.* *Physiologist* 29:161 (1986).
 25. Feola M., Simoni J. et al: *Nephrotoxicity of hemoglobin solutions.* *Biomater Artif.Cells* *Artif.Organs.* 18:233 (1990).
 26. Moncada S., Palmer RMJ, Higgs EA.: *Nitric oxide physiology, pathophysiology and pharmacology.* *Pharmacol.Rev.* 43:109 (1991).
 27. Alayash AI., Fratantoni JC. et al: *Nitric oxide binding to human ferrihemoglobins crosslinked between alpha or beta subunits.* *Arch. Biochem. Biophys.* 303:332 (1993).
 28. Hess JR., MacDonald VW., Brinkley WW.: *Systemic and pulmonary hypertension after resuscitation with cell-free hemoglobin.* *J.Appl.Physiol.* 74:1769 (1993).
 29. Biessels PT., Berbers GA. et al: *Detection of erythrocyte membrane components in hemoglobin-based blood substitutes.* *Clin.Chem.Acta* 212: 113 (1992).
 30. Feola M., Simoni J., Canizaro PC.: *Quality control of hemoglobin solutions. I. The purity of hemoglobin before modification.* *Science* 253:32 (1991).
 31. Sehgal LR., Gould SA. et al: *Polymerized pyridoxylated hemoglobin: a red cell substitute with normal O₂ capacity.* *Surgery* 95:433 (1984).
 32. Gould SA., Sehgal LR., Rosen AL. et al: *The efficacy of polymerized pyridoxylated hemoglobin solution as an O₂ carrier.* *Ann.Surg.* 211:394 (1990).
 33. Chatterjee R., Welty EV. et al: *Isolation and characterisation of a new hemoglobin derivative cross-linked between the alpha chain /lysine 99 alpha, to lysine 99 alpha2 .* *J.Biol.Chem.* 261:929 (1986).
 34. Dietz NM., Martin CM. et al: *The effects of cross linked hemoglobin on regional vascular conductance in dogs.* *Anesthesia and Analgesis* 85:265 (1997).
 35. Gulati A., Rebello S.: *Role of adrenergic mechanism in the pressor effect of diaspirin cross-linked hemoglobin.* *J.Lab.Clin.Med.* 124:125 (1994).
 36. Kimura T., Kurosawa H. et al: *Oxygen carrying capacity and oxygen supply rate of artificial oxygen carrier. Neo Red Cell /NRC/.* *Artif.Cells Blood Substit.Immobil. Biotechnol.* 5:455 (1998).
 37. Dellacherie E., Vigneron C.: *Hemoglobin-based artificial blood new polymeric derivatives of hemoglobin with low oxygen affinity.* *J.Artif.Organs.* 14:28 (1991).
 38. Beach MC., Morlery J. et al: *Effects of liposome encapsulated hemoglobin on the reticuloendothelial cell system.* *Biomater Artif.Cells Immobil. Biotechnol.* 20:771 (1992).
 39. Sakai H., Massada Y. et al: *Characteristics of bovine hemoglobin as a potential source of hemoglobin-vesicles for an artificial oxygen carrier.* *J.Biochem(Tokyo)* 131:611 (2002).
 40. Baudin V., Pagnier J. et al: *Allosteric properties of hemoglobin beta 41 (C7)Phe-Tyr: a stable, low oxygen affinity variant synthesized in Escheria coli.* *Biochem. Biophys. Acta* 223:1159 (1992).
 41. Locker D., Abbott-Browne D. et al: *A human recombinant hemoglobin designed for use as a blood substitute.* *Nature* 356:258 (1992).
 42. Shoemaker SA., Gerber MJ. et al: *Initial clinical experience with a rationally designed, genetically engineered recombinant human hemoglobin.* *Artif.Cells Blood Substit. Immobil. Biotechnol.* 22:457 (1994).
 43. Boudin V., Dumoulin A. et al: *Recombinant human hemoglobin with low oxygen affinity: additional effects of two mutations.* *Transfus. Clin. Biol.* 2:463 (1995).
 44. Resta TC., Walker BR. et al: *Rate of NO scavenging alters effects of recombinant hemoglobin solutions on pulmonary vasoreactivity.* *J.Appl.Physiol.* 93:1327 (2002).
 45. Kasper SM., Grune F. et al: *The effects of increased doses of bovine hemoglobin on hemodynamics and oxygen transport in patients undergoing preoperative hemodilution for elective abdominal aortic surgery.* *Anesth Analg.* 87:284 (1988).
 46. Sloan EP., Koenigsberg M. et al: *Diaspirin cross-linked hemoglobin /DCLHb/ in the treatment of severe traumatic hemorrhagic shock: a randomized controlled efficacy trial.* *JAMA.* 282:1857 és 1203-9 (1999).
 47. Sloan EP., Koenigsberg M. et al: *Post mortality analysis of the efficacy trial of diaspirin cross-linked hemoglobin in the treatment of severe traumatic hemorrhagic shock.* *J.Trauma.* 52:887 (2002).
 48. Mullon J., Giacoppe G. et al: *Transfusions of polymerized bovine hemoglobin in a patient with severe autoimmune hemolytic anemia.* *N. Engl. J. Med.* 342:1638 (2002).
 49. Sprung J., Kindscher JD. et al: *The use of bovine hemoglobin glutamer-25O /Hemopure/ in surgical patients, results of a multicenter, randomized, single blinded trial.* *Anesth.Analg.* 94:799 (2002).
 50. Levy JH., Goodnough LT. et al: *Polymerized bovine hemoglobin solution as a replacement for allogenic red blood cell transfusion after cardiac surgery: results of a randomized, double-blind trial.* *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.* 124:35 (2002).
 51. Gould SA., Moss GS.: *Clinical development of human polymerized hemoglobin as a blood substitute.* *World J.Surg.* 20:1200 (1996).
 52. Gould SA., Moore EE. et al: *Clinical utility of human polymerized hemoglobin as a blood substitute after acute trauma and urgent surgery.* *J.Trauma.* 43:325 (1997).
 53. Gould SA., Moore EE. et al: *The first randomized trial of human polymerized hemoglobin as a blood substitute in acute trauma and emergent surgery.* *J.Am.Coll.Surg.* 187:113 (1998).
 54. Carmichael FJ., Ali AC. et al: *A phase I study of oxidized raffinose cross-linked human hemoglobin.* *Crit.Care Med* 28:2283 (2000).
 55. Chang DC.: *Safety and efficacy of o-raffinose cross-linked human hemoglobin /Hemolink/ in cardiac surgery.* *Can.J.Anaesth.* 48:S41 (2001)
 56. Gould SA., Moore EE. et al: *The life-sustaining capacity of human polymerized hemoglobin when red cell might be unavailable.* *J.Am.Coll.Surg.* 195:445 (2002).
 57. Lanzkron S., Molierno AR. et al: *Polymerized human Hb use in acute chest syndrome: a case report,* *Transfusion* 42:1422 (2002).
 58. Johnson JL., Moore EE. et al: *Alteration of the postinjury hyperinflammatory response by means of resuscitation with a red cell substitute.* *J.Trauma* 54:133 (2003).
 59. Murray JA., Ledlow A. et al: *The effect of recombinant human hemoglobin on oesophageal motor function in human* *Gastroenterology* 109:1241 (1995).
 60. Chang TM.: *Red blood cell substitutes.* *Bailliers Best.Pract.Res.Clin.Hematol.* 13:651 (2000).
 61. Gál Gy., Boda K.: *Az „evidence based medicine” néhány transzfuziológiai vonatkozása.* *Transzfúzió* 34:177 (2001).
 62. Moore EE.: *Blood substitutes: the future is now.* *J.Am.Coll.Surg.* 196:1 (2003).
 63. Hollán Zs.: *A „vérpótló szerekről” jelenlegi ismereteink alapján.* *Orv. hetil.* 144: 2395 (2003)