

Priporočila za perioperativno zdravljenje s tekočinami

Recommendations for perioperative fluid treatment

Alenka Spindler Vesel, Neva Požar Lukanović, Jelena Berger, Dušan Vlahovič, Primož Gradišek, Vesna Novak-Janković

Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana, Slovenija

Korespondenca/ Correspondence:

asist. dr. Alenka Spindler Vesel, dr. med.
e: alenka.spindler@guest.arnes.si

Ključne besede:

perioperativno nadomeščanje tekočin pri odraslih; perioperativno nadomeščanje tekočin pri otrocih; tekočine in politravma; tekočine v intenzivni terapiji

Key words:

perioperative fluid replacement in adults; perioperative fluid replacement in children; fluid management in poitrauma; fluid management in intensive care unit

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2015; 84: 505–27

Izvleček

Uvod: Vzdrževanje normalnega tekočinskega in elektrolitskega ravnovesja v perioperativnem obdobju (pred, med in po operaciji) je pomembno, temeljno področje anesteziologije in intenzivne terapije. S tekočinskim zdravljenjem posegamo v metabolizem in delovanje praktično vseh organskih sistemov, zato je zelo pomembna pravilna izbira, količina in čas, v katerem bolnik prejme tekočine. Perioperativno nadomeščanje tekočin bi moralo biti prilagojeno bolnikovemu stanju in vrsti operacije. Pri odmerjanju tekočin je potrebno upoštevati potrebe po vzdrževalnih tekočinah (za potrebe bazalnega metabolizma), popravi tekočinskega primankljaja (npr. teščost, predvsem pri otrocih) in stremeti k zadostnemu volumnu tekočin za vzdrževanje dobre perfuzije tkiv. Končni cilj nadomeščanja tekočin je torej vzdrževanje tekočinskega in elektrolitskega ravnovesja, znotrajžilne prostornine in zato srčno-žilne stabilnosti (ustreznega minutnega volumna srca), perfuzije organov in zadostne tkivne oksigenacije. Pred, med in po operaciji je potrebno uporabiti uravnotežene raztopine, s katerimi povzročimo najmanj motenj v elektrolitskem ravnovesju.

V prispevku smo prikazali pregled literature o perioperativnem nadomeščanju tekočin. Rezultati nedavnih raziskav so sprožili mnogo kritik in razhajanj v mnenjih o uporabi koloidnih raztopin, zato lahko podamo le smernice za perioperativno nadomeščanje kristaloidnih raztopin.

Zaključki: V sodobnih smernicah za perioperativno nadomeščanje tekočin je poseben poudarek na uporabi uravnoteženih raztopin, ki najmanj porušijo elektrolitsko in kislinsko-bazno ravnovesje. Pomembno je, da količino dane tekočine odmerjamo za vsakega bolnika posebej, s čimer se izognemo hiper- in hipovolemiji. Potrebno je pravilno izbrati vrsto tekočine, saj z nji tako kot z drugimi zdravili vplivamo na izid zdravljenja.

Abstract

Introduction: The maintaining of optimal perioperative fluid and electrolyte balance in the perioperative period (before, during and after surgery) is crucial for anaesthesia and intensive therapy. Fluid treatment interferes with the metabolism and functioning of all organ systems, therefore it is important that the patient gets the right type and quantity of fluid at the right time. Perioperative fluid therapy should be guided by the patient's condition and the type of surgical procedure. In fluid therapy, one should take into consideration the need for fluid maintenance (basal metabolism needs), preoperative fluid loss correction (e.g. duration of preoperative starving, especially in children), and aim for good tissue perfusion with an adequate fluid load. The final goal of fluid replacement is to maintain fluid and electrolyte balance, intravascular volume and consequently cardiovascular stability (adequate cardiac output), organ perfusion and tissue oxygenation. Before, during and after sur-

Prispelo: 8. dec. 2014,
Sprejeto: 23. maj 2015

gery, balanced fluids should be used in order to minimise disturbances of the electrolyte balance.

In our article, the literature on perioperative fluid replacement is reviewed. The results of the latest research have provoked a lot of criticism and disagreement about colloids. Only guidelines about crystalloid application are presented.

Conclusions: The latest guidelines for perioperative fluid therapy emphasise the application of balanced intravenous fluids that minimise electrolyte and acid base balance disturbances. It is important to individualise the amount of intravenous fluid to avoid hyper- or hypovolemia. The correct choice of the type of solution is equally important as any other medication that influences the patient's outcome.

Uvod

Tekočinska homeostaza – uravnavanje notranjega okolja

Claude Bernard je l. 1854 uvedel v fiziologijo pojem »notranje okolje« (milieu interieur) proti »zunanjemu okolju«, praoceanu, ki je enoceličnim organizmom zagotavljal hranila in odstranjevanje presnovkov. Notranje okolje omogoča mnogoceličnim organizmom, da svoj »ocean« nosimo s seboj in se svobodno gibljemo na kopnem. Naše notranje okolje so telesne tekočine. Njihova nespremenjena sestava nam omogoča preživetje v spreminjajočem se zunanjem okolju.^{1,2}

Pri zdravem človeku 60 % suhe telesne mase predstavlja voda, ki se zaradi osmotskih sil prosto premika po znotrajceličnem, intersticijskem in znotrajžilnem prostoru. Pri 70 kg težkem človeku je to pribl. 42 L. 2/3 vode je znotraj celic (28 L), zunajcelične vode je 14 L. Ta volumen je razporejen delno v intersticiju (11 L), ostanek (3 L) pa znotraj žil.

Elektroliti in druge molekule se lahko premikajo med temi predelki – kompartmenti glede na naboj, velikost, koncentracijski/ionski gradient in z aktivnim prenosom. Sestava intravenskih raztopin vpliva na njihovo razporeditev med kompartmenti in na hitrost teh sprememb. Dnevne potrebe po vodi, elektrolitih in energiji pri odraslem so prikazane v Tabeli 1.

Količino celotne vode organizem natančno uravnava z mehanizmom žeje in z nevro-endokrinimi procesi, ki vzdržujejo zunajcelično (ekstracelularno) osmolalnost in koncentracijo Na^+ v ozkem območju kljub različnemu vnosu Na^+ in vode. Ključno je delovanje osmoreceptorjev, ki preko izločanja vazopresina uravnavajo koncentracijo urina in očistek proste vode.

Sposobnost ledvic za zadrževanje soli in vode je mnogo večja kot sposobnost za izločanje viška Na^+ . Pomanjkanje soli aktivira renin-angiotenzin-aldosteronski sistem (RAAS), ki zmanjša koncentracijo Na^+ v urinu na 5 mmol/l ali manj. Ta prilagoditev na okolje, kjer je pogosto pomanjkanje soli in različna razpoložljivost vode, povzroči hiter odgovor organizma na majhen vnos natrija in različen vnos vode.

Organizem pa ni dobro prilagojen na čezmerni vnos soli z infuzijo, zato je izločanje odvečne soli počasno; bolj je odvisno od supresije RAAS kot od delovanja možganskega in atrijskega natriuretičnega hormona. Povečana koncentracija klorovih (Cl^-) ionov, vnesenih skupaj z Na^+ , povzroči vazokonstrikcijo ledvičnih žil, zmanjša glomerulno filtracijo in dodatno sodeluje pri zadrževanju soli.³⁻⁵

Tabela 1: Dnevne potrebe po vodi, elektrolitih in energiji pri odraslem.¹

snovi	potrebe	običajni dnevni vnos
voda	1,5 ml/kg/h	1,5 do 2,5 L (25 do 35 ml/kg/24h)
natrij	1–1,5 mmol/kg	70 (50–100) mmol
kalij	1 mmol/kg	40–80 mmol
klor	1,5 mmol/kg	
fosfat	0,2–0,5 mmol/kg	
kalcij	0,1–0,2 mmol/kg	
magnezij	0,1–0,2 mmol/kg	
energija	145 kJ/kg	

Operacije in poškodbe povzročijo zmanjšanje izločanja urina in oligurijo zaradi sprožanja stresnih hormonov vazopresina, kateholaminov in RAAS. To povzroči zadrževanje Na^+ in vode, k čemur pripomore še čezmerno nadomeščanje tekočin.

Velike operacije sprožijo »stresni odziv«: razgradnjo beljakovin, povečano prepustnost kapilar in posledično uhajanje albuminov v intersticij. Zaradi povečanega onkotskega tlaka v intersticiju sledi albuminu iz žilnega prostora tudi voda. Nastala znotrajžilna hipovolemija še dodatno aktivira RAAS.

Pri kritično bolnih kirurških bolnikih zaradi pospešenega katabolizma nastajajo urea in dušikovi produkti. Dušik tekmuje pri izločanju preko ledvic z Na^+ in K^+ , kar še dodatno prispeva k večanju tkivnih edemov. Sposobnost ledvice za izločanje proste vode je omejena, ker je okvarjena sposobnost ledvice tako za redčenje kot za koncentriranje urina. Višek proste vode, ki jo dajemo z infuzijo, vodi v dilucijsko hiponatremijo.

Za absolutno hipovolemijo (izguba krvi) in relativno hipovolemijo (zaradi vpliva nekaterih anestetikov, analgetikov, epiduralne analgezije ali z vnetjem povzročene vazodilatacije) pa je značilno pomanjkanje tekočin. V tem primeru mehanizem za ohranitev volumna »preglasi« mehanizem za ohranitev osmolalnosti, ledvice zadržijo infuzijske tekočine. Če so le-te hipotonične, lahko povzročijo hiponatremijo.

Akutno odpoved ledvic pri čezmernem dajanju tekočin lahko povzroči abdominalni kompartmentni sindrom ali povečan intrakapsularni tlak v ledvici zaradi edema ledvičnega tkiva.³⁻⁶

Fiziološke osnove: zakaj ostaja tekočina v žilah?

Kapilarni endotel je prepusten za vodo, ki jo hidrostatski tlak v kapilarah potiska v intersticij. Prepusten je za majhne molekule, kot so glukoza, anioni in kationi. Ni pa prepusten za velike molekule > 35 kDa – beljakovine in koloide, ki se zato zadržujejo v kapilarah in z onkotskim tlakom zadržujejo vodo v kapilari. Pri premikanju tekočine

preko kapilarnega endotela opazamo dva načina:

- fiziološki: pri nepoškodovani kapilarni steni prehaja tekočina nenehoma v intersticij in se vrača v žile po limfnem sistemu;
- patološki: premik tekočin nastane pri okvarjeni kapilarni steni in vodi v edem intersticija.⁷

Endotelni glikokaliks

Kapilarni endotel je enocelična plast, ki jo na strani svetline prekriva rahel sloj na celično plast pritrjenih glikoproteinov, proteoglikanov in glikozaminoglikanov. V tej plasti ni eritrocitov, pač pa z beljakovinami bogata plazma. Tako znotrajžilni volumen vsebuje volumen glikokaliksa, volumen plazme in volumen eritrocitov. Volumen glikokaliksa je v dinamičnem ravnovesju s plazmo.

Endotel igra pomembno vlogo pri primarni hemostazi, strjevanju krvi, vnetju in urvnavanju vazomotornega tonusa. Poškodba glikokaliksa povzroči agregacijo trombocitov, lepljenje levkocitov, povečano prehodnost endotelijske membrane in edem intersticija.

Preprečitev poškodbe glikokaliksa prepreči nastanek intersticialnega edema. V poskusih so ugotavljali, da so normalne vrednosti albumina v plazmi potrebne za normalno delovanje endotelijske pregrade. Dajanje hidrokortizona in antitrombina ohranja celovitost glikokaliksa po ishemično-reperfuzijski poškodbi, prav tako ga zaščiti sevofluran, ki zmanjša lepljenje levkocitov in trombocitov v teh pogojih.

Razlika hidrostatskega tlaka in onkotskega tlaka preko kapilare med plazmo in glikokaliksom sta ključni za filtracijo tekočine.

Kadar je kapilarni tlak povečan in dajemo koloidno infuzijo, se hidrostatski tlak poveča, onkotski tlak pa ostaja isti, zato se filtracija tekočine poveča. Če v istih pogojih dajemo kristaloidno infuzijo, se bo povečal hidrostatski tlak, zmanjšal pa onkotski, zato bo filtracija tekočine v intersticij še večja.

Kadar je hidrostatski tlak v kapilari nizek, bosta obe vrsti tekočin ostali v kapilarah.

Sedaj še ne poznamo farmakoloških učinkovin, ki bi zaščitile glikokaliks v kli-

ničnih pogojih, zato moramo stremeti k izogibanju poškodb (ishemično-reperfuzijska poškodba, vnetni citokini, atrijski natriuretični peptid s posledično hipervolemijo).^{8,9}

Vrste intravenskih tekočin

Kristaloidi

Kristaloidi so raztopine vodotopnih molekul (soli z majhno molekulsko težo ali sladkorjev), ki z lahkoto prehajajo semipermeabilno membrano med znotrajžilnim in intersticijskim kompartmentom. Njihove lastnosti določata toničnost (osmolalnost relativno glede na plazmo) in vsebnost Na^+ (vpliva na porazdelitev med kompartmenti) (Tabela 2).^{3,5}

Izotonične raztopine

Osmolalnost infuzijskih izotoničnih raztopin je primerljiva s telesnimi tekočinami. Lahko vsebujejo »normalne« vrednosti Na^+ (Hartmanova raztopina, Ringerjev laktat, Sterofundin) ali nižje vsebnosti Na^+ (5-odstotna glukoza, $\frac{1}{4}$ Ringerja v 5-odstotni glukozi). Raztopine z »normalnim« Na^+ se razporedijo po ekstracelularnem (EC) prostoru in povzročijo manjše spremembe v koncentraciji in osmolalnosti Na^+ , kar omeji premik vode iz EC v intracelularni (IC) prostor. Raztopine z nižjo vsebnostjo Na^+ pa imajo večji delež proste vode. Npr. pri raztopinah

glukoze po presnovi glukoze ostane voda, ki se prosto premika med IC in EC prostorom. Te raztopine so primerne za rehidracijo, a lahko povzročijo hiponatriemijo in nevrološke okvare, posebej pri starejših. Te tekočine niso primerne za oživljanje oz. nadomestno tekočinsko zdravljenje (razen pri izrazitem pomanjkanju proste vode, npr. diabetes insipidus).³

Neizotonične raztopine

Lahko so hipo- ali hipertonične glede na toničnost normalne plazme. Uporabljamo jih za spreminjanje osmolalnosti plazme, če je to potrebno. Prednost hipertoničnih raztopin je, da povzročijo premik vode iz IC v EC prostor, kar izkoriščamo pri možganskem edemu po poškodbi (vsebujejo supranormalne vrednosti Na^+ in Cl^-). Pri dajanju hipotoničnih raztopin obstaja tveganje za razredčitveno hiponatriemijo.^{3,5}

Koloidne raztopine

Vsebujejo večje, manj topne molekule, ki prehajajo iz znotrajžilnega prostora skozi semipermeabilno membrano glede na molekulsko težo, obliko, ionski naboj in kapilarno prepustnost. V žilah ostajajo dlje časa. Te raztopine so derivati krvne plazme (humani albumini, sveže zmrznjena plazma) in semisintetični derivati (želatina, dekstrani in

Tabela 2: Sestava najpogosteje uporabljenih kristaloidov.³

	Na^+ (mmol/l)	K^+ (mmol/l)	Cl^- (mmol/l)	HCO_3^- (mmol/l)	glukoza (g/100 ml)	osmolarnost (mOsm/l)	puffer (mmol/l)
uravnotežena raztopina kristaloidov	145	4	127	0	0	309	24 (acetat)
Ringerjev laktat (RL)	130	4	109	28	0	273	28 (laktat)
Ringer	147	4	155,5	0	0	309	0
Hartmanova raztopina	131	5,4	112	28	0	277	28 (laktat)
fiziološka raztopina (0,9-odstotni NaCl)	150	0	150	0	0	308	0
0,45- odstotni NaCl	77	0	77	0	0	154	0
$\frac{1}{4}$ Ringer v 5-odstotni glukozi	37	1	39,1	0	5	329	0
5-odstotna glukoza	0	0	0	0	5	252	0
10-odstotna glukoza	0	0	0	0	10	505	0

hidroksietilni škrob), vsebujejo tudi različne količine Na⁺ in Cl⁻ (Tabela 3).^{3,5}

Želatina

Je sintetični koloidna raztopina, narejena iz želatine, običajno iz govejega kolagena, zato je uporaba povezana s pojavom anafilaksije. Njena molekulska teža je 30–35 kDa, volumski učinek je 70–80 %, v obtoku ostane približno 2 uri in se nato v 24 urah v celoti izloči preko ledvic. Minimalno vpliva na koagulacijo in ledvično funkcijo.^{3,10}

Dekstrani

So koloidne raztopine iz velikih polimerov glukoze z molekulsko težo 70–110 kDa. V obtoku ostanejo dlje kot molekule želatine. Uporabljajo se za trombombolično profilakso in žilne posege zaradi njihovega učinka na koagulacijo. Lahko povzročijo osmotsko diurezo, odpoved ledvic zaradi nalaganja depozitov v renalnih tubulih, ovirajo delovanje trombocitov, povzročajo motnje strjevanja krvi in motijo določanje krvne skupine in navzkrižni krvni preizkus.³ V perioperativnem obdobju jih večinoma ne uporabljamo več.

Škrobi

Hidroksietilni škrobi (HES) so koloidne raztopine iz verig molekul amilopektina (glukoze), s substituiranimi hidroksietilnimi skupinami. Označimo jih s koncentracijo, molekulsko težo in odstotki substitucije skupin. So učinkoviti volumski nadomestki z delovanjem 4–36 ur, odvisno od molekulske teže. Pri starejših hiperosmolarnih raztopinah so se pojavljali hudi stranski učinki, zlasti odpoved ledvic.³ Novejše raztopine HES so manj nefrotoksične, ker imajo manjšo molarno substitucijo, se hitreje razgradijo in izločijo iz plazme in so za kirurške bolni-

ke enako varne kot druge oblike tekočin.^{11,12} Raztopine HES zmanjšajo koncentracijo koagulacijskega faktorja VII in von Willebrandovega faktorja ter okvarijo reaktivnost trombocitov, vendar je pri uporabi novejših raztopin HES z manjšo molarno substitucijo vpliv na hemostazo minimalen, zato so manjše izgube krvi in potreba po nadomeščanju krvi.^{12,13}

Albumini

So naravne koloidne raztopine molekul s težo 68 kDa, pridobljene iz plazme. Obstajajo v koncentracijah 4,5 %, 5 % in 20 %. Ker so molekule negativno nabite, težje prehajajo kapilarno membrano in ostajajo dlje v obtoku. Normalno ostane 40 % albuminov v obtoku, preko kapilarnih por prehajajo s hitrostjo 5 %/h, nato se preko limfnega sistema vrnejo v obtok. To uhajanje je večje ob sistemskem vnetnem odzivu, npr. pri sepsi in obsežnih operacijah.^{3,11}

Uravnotežene tekočine

Z infuzijo velikih količin tekočin z visoko vsebnostjo Cl⁻ lahko povzročimo metabolno acidozo (Sewartova teorija o kislin-sko-baznem ravnotežju). Pri uravnoteženih kristaloidnih raztopinah je presežek Cl⁻ zamenjan z laktatom ali acetatom. Uporaba teh raztopin je povezana z manj zapleti po operacijah.^{3,10} Obstajajo koloidne raztopine v 0,9-odstotni raztopini natrijevega klorida in uravnotežene koloidne raztopine.

Infuzijsko tekočino izbiramo glede na volumsko in elektrolitno stanje bolnika ter klinične cilje zdravljenja s tekočinami.

Tabela 3: Sestava najpogosteje uporabljenih koloidov.³

	Na ⁺ (mmol/L)	K ⁺ (mmol/L)	Cl ⁻ (mmol/L)	osmolarnost (mOsm/L)	molekulska teža (kDa)
4-odstotna sukcinirana želatina	154	0	125	290	30000
HES 6-odstotni (130/0,4–0,42)	154	0	154	308	130000
uravnotežen HES 6-odstotni (130/0,4)	137	4	110	286	130000
5-odstotni albumini	150	0	150	300	68000

Kristaloidne ali koloidne raztopine

Kristaloidne raztopine ne povzročajo anafilaksije, a jih po 25 do 30 minutah le 20–35 % ostane znotrajžilno, zato je intersticijski edem pogostejši. Koloidne raztopine ostanejo dlje v obtoku, vendar je pri njih povečana pogostost alergičnih reakcij. Motenj strjevanja krvi je bilo več pri uporabi hiperonkotskih koloidnih raztopin, ne pa pri izoonkotskih. V nekaterih raziskavah so našli povezavo med uporabo koloidnih raztopin, ki vsebujejo hidroksietilne škrobe, in nastankom akutne ledvične odpovedi pri bolnikih s sepo.^{3,5,14} Druge raziskave pa kažejo, da imajo le-te ugoden učinek na vnetje, mikro obtok in aktiviranje endotela.⁷

Splošna načela in priporočila pri nadomeščanju tekočin

Ocena tekočinskega statusa

Pri manjših operacijah zadostuje nadomeščanje pomanjkanja tekočin in izgube. Bolniki običajno kmalu po operaciji začnejo normalno uživati tekočine.

Vendar so ugotavljali manjšo pogostost zapletov (vrtočlavica, zaspanost, bolečina, slabost in bruhanje) po krajših, manj invazivnih operacijah pri ambulantnih bolnikih, ki so dobivali večji volumen tekočin (20–30 ml/kg).¹⁵

Pri velikih operacijah pa pride zaradi sistemskega vnetnega odziva in neuro-endokrinega odgovora do premika tekočin. Pogosto se pomanjkanja pred in izgub med operacijo ne nadomesti dovolj, kar vodi v zmanjšanje minutnega volumna srca in prenosa kisika do tkiv in poveča tveganje za nastanek zapletov po operaciji. Preveč tekočin pa lahko povzroči edem pljuč in perifernih tkiv, acidozo, motnje koagulacije, hemodilucijo in zmanjšano koncentracijo serumskega albumina ter predstavlja glavni vzrok za obolevnost po operaciji, podaljšanje hospitalizacije, organsko odpoved in umrljivost. O hipovolemiji govorimo pri povečanju telesne teže na račun tekočin po operaciji za več kot 10 %. Črevo je ob presežku tekočin oteklo, zmanjšana je črevesna motiliteta,

lahko nastane ileus, pri črevesnih operacijah lahko pride zaradi povečanega vleka na črevesne anastomoze do nastanka dehiscence anastomoze. V skrajnih primerih lahko nastane akutni ascites, ki skupaj z oteklim črevesjem povzroči abdominalni kompartment sindrom.

S kliničnimi znaki (srčni utrip, arterijski krvni tlak, centralni venski tlak, kapilarni povratek, periferna saturacija s kisikom, diureze, pljučni arterijski zagozditveni tlak, saturacija mešane venske krvi ...) ne moremo zanesljivo oceniti volumskega stanja. Bolj ustrezno je ocenjevati dinamični odgovor (variacije sistolnega tlaka, variacije pulznega tlaka, variacije utripnega volumna) s tekočinskim izzivom (hiter odmerek 250 ml tekočine, npr. koloidne raztopine) na minutni volumen srca. Na ta način lahko dosežemo najbolj primerno volumsko stanje in utripni volumen srca s tekočinami in sočasno uporabo inotropnih učinkovin.

Za ugotavljanje hipovolemije sta v pomoč tudi povišana vrednost laktata v krvi in nasičenje centralne venske krvi s kisikom.^{3-5,16-24}

Tekočinska strategija

Izogibamo se **fiksni volumski terapiji**, saj vodi v hipovolemijo. Pri tem algoritmu je predvideno fiksno nadomeščanje (preloading) pri neuroakksialni blokadi, izgubi v tretji prostor, izgubi z urinom in nezaznavni izgubi.

Ob **restriktivnem tekočinskem režimu** je sicer manj edema črevesne mukoze in pljuč, a je potrebno večkrat uporabiti vazopresorje; obstaja možnost hipovolemije.

Z **individualnim nadomeščanjem tekočin** (goal directed therapy) skušamo doseči nek cilj (npr. optimiziranje utipnega volumna). Upoštevamo trende in ne absolutnih vrednosti.

Pred operacijo

- Zagotovimo dobro hidracijo (peroralno). Dehidracija in spremenjena plazemska koncentracija elektrolitov pred operacijo lahko povzročijo relativno hipovolemijo po uvodu v anestezijo, kar vodi v preveliki

ko nadomeščanje tekočin med operacijo in edeme po operaciji.

- Nadomeščamo tudi vodo in elektrolite pri zunanjih izgubah telesnih tekočin (želodčni aspirat, bruhanje, diareja, izločki črevesne stome ali enterokutane fistule, zadrževanje vode v črevesu ob ileusu ali obstrukciji) (Tabela 4).
- Z dajanjem ogljikohidratnih napitkov (2–3 ure pred operacijo pri bolnikih z normalnim praznjenjem želodca in brez sladkorne bolezni) zmanjšamo občutek žeje, anksioznost, slabost in bruhanje, inzulinsko rezistenco po operaciji ter tako izboljšamo okrevanje.
- Izogibamo se mehanskemu čiščenju črevesja. Močna odvajala zaradi osmotskega delovanja povečajo izgubo tekočine. S tekočinami je potrebno zagotoviti normalno tekočinsko stanje in normalne vrednosti elektrolitov. Mehansko čiščenje črevesa lahko poveča tveganje za prekinitve črevesnih anastomoz.
- Pri 15 % vseh kirurških bolnikov obstaja povečano tveganje za zaplete in smrt. Tveganje povečujejo obsežnost operacije (velike operacije) in nujnost posega, starost in pridružene bolezni. Pri kirurških bolnikih z visokim tveganjem je potrebno oceniti volumsko stanje in narediti načrt glede ciljnih vrednosti minutnega

volumna srca in prenosa kisika do tkiv med in po operaciji, izvesti najprimernejše tekočinsko zdravljenje in po potrebi uporabiti nizke odmerke inotropnih učinkovin.^{3-6,16,25-29}

Med operacijo

- Med operacijo je potrebno vzdrževati zadostno tkivno perfuzijo, na kar vplivajo vazodilatacijski učinek anestetikov, izguba krvi, hormonski odgovor na operacijo, povečana kapilarna prepustnost, uhajanje albuminov in povečane nezaznavne izgube.
- Do večjih izgub tekočin pride preko nosno-želodčne cevke, izgube krvi in zaradi nezaznavnih izgub, pa tudi zaradi vazodilatacije. Pri velikih operacijah so izgube tekočin poleg izgube krvi tudi zaradi tkivne poškodbe in sistemskega vnetnega odziva.
- Individualno nadomeščanje tekočin (glede na izhodiščno določene vrednosti utripnega volumna srca, goal directed therapy) lahko predvsem pri ortopedskih in abdominalnih bolnikih ter bolnikih z visokim tveganjem skrajša čas bolnišničnega zdravljenja in zmanjša zaplete po operaciji. Pri abdominalnih bolnikih se skrajša čas do začetka enteralnega hra-

Tabela 4: Sestava nekaterih telesnih izločkov pri odraslem.⁵

Telesni izločki	Na ⁺ (mmol/L)	K ⁺ (mmol/L)	Cl ⁻ (mmol/L)	HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	Volumen (l/24 h)
slina	2–85	0–20	16–23	14	0,5–1,5
želodčni sok	20–60	14	140	0–15	2–3
sok trebušne slinavke	125–138	8	56	85	0,7–2,5
žolč	145	5	105	30	0,6
izločki jejunuma	140	5	135	8	-
izločki ileuma	140	5	125	30	-
ileostoma	50	4	25	-	0,5
kolostoma	60	15	40	-	0,1–0,2
diareja	30–140	30–70	-	20–80	Variabilno
normalno blato	20–40	30	-		0,1–0,25
potenje	47–60	9	30–40	0–35	0,5 + variabilno
kaplje znoja	58	10	45	-	0,5

njenja. Zmanjša se pojav ileusa. Frank-Starlingovo razmerje med polnilnim tlakom srca in utripnim volumnom bolj zanesljivo odraža polnjenost žilja in potrebe po tekočinah, zato lahko z minimalno invazivnimi tehnikami za merjenje utripnega volumna in minutnega volumna srca (transezofagealni UZ srca, analiza pulznega vala) ocenimo individualne potrebe bolnikov po tekočinah.

- Pri večini kirurških bolnikov se izogibamo prevelikemu vnosu kristaloidnih raztopin, da preprečimo kopičenje Na^+ in vode. Vzdrževalno nadomeščanje tekočin je manjše od 2 ml/kg/h (0,5–1 ml/kg/h), v kar so vštete raztopine zdravil. Uporabljamo izotonične uravnotežene raztopine elektrolitov (npr. Hartmanovo raztopino), da zmanjšamo možnost nastanka hiperkloremične acidoze in zmanjšanja glomerulne filtracije (razen pri bruhanju oz. želodčni drenaži). Pri bolnikih z levostranskim srčnim popuščenjem omejevanje tekočin zmanjša pojav edemov, poveča pa pojavnost akutne odpovedi ledvic.^{3,5,10,16,25}

Po operaciji

- Po operaciji je potrebno oceniti volumsko stanje, oceniti volumen in sestavo tekočin, ki so jih bolniki dobili pred in med operacijo, oceniti izgube med operacijo ter pripraviti načrt o tekočinskem vodenju glede na potrebe po tekočinah. Cilj terapije s tekočinami po operaciji je povrniti bolnika v normalno stanje z izločanjem viška vode in Na^+ ob skrbnem nadzoru tekočinske bilance, klinični oceni, tehtanju in rednih biokemičnih analizah (urea, elektroliti, kreatinin, bikarbonat). Potrebno je dnevno predpisovati tekočine in se odločati, ali so potrebne.
- Bolniki naj čimprej pričnejo uživati tekočine peroralno (če so euvolemični in hemodinamsko stabilni).
- Večina kirurških bolnikov ima po operaciji pozitivno tekočinsko bilanco in pozitivno bilanco Na^+ zaradi nevroendokrinega odgovora in dajanja tekočin, kar se pogosto kaže z intersticijskim edemom. Po operaciji je potrebno zmanjšati vnos Na^+ in vode, da čimprej dosežemo normalno težo in zunajcelično prostor-

Tabela 5: Cilji tekočinskega zdravljenja na koncu operacije.

normotermija (37 st. C)
ni znakov hipovolemije, tkivne hipoperfuzije ali hipoksije
ni znakov hipovolemije ali presežka tekočin (ničelna tekočinska bilanca)
Hb > 7 g/dl
brez kliničnih znakov motenj strjevanja krvi
minimalna potreba po vazoaktivnih učinkovinah

Tabela 6: Napovedniki slabega izhoda zdravljenja.

starost
večje vrednosti ocene po ASA
velike izgube krvi
daljša operacija kot pričakovano
znaki hipovolemije ali hipoperfuzije (metabolna acidoza, laktat > 2 mmol/L, centralna venska oksigenacija < 70 %)
večja uporaba vazopresorjev
veliki volumni danih intravenskih tekočin med operacijo (> 3,5 litra skupno)
pozitivna tekočinska bilanca (> 2 litra na dan operacije)

nino. Izogibamo se zdravljenju z diuretiki, da ne pride do nenadnega zmanjšanja znotrajžilnega volumna krvi. Negativna tekočinska bilanca po operaciji je tudi povezana z manjšo umrljivostjo. Ko se vzpostavi ničelna tekočinska bilanca, s tekočinami pokrивamo dnevne potrebe in dodatne izgube.^{3,5,16,25}

Tekočinsko nadomeščanje pri akutni ledvični odpovedi (ALI)

Glavni vzrok nastanka ALI ob operaciji je slaba ocena tekočinskega statusa bolnika in nezadostno nadomeščanje tekočin. Splanhična vazokonstrikcija in zato zmanjšana splanhična perfuzija je zgodnji odgovor na zmanjšano tkivno perfuzijo in je nesorazmerno večja kot v drugih tkivih.^{3,10,30}

ALI je nenadno poslabšanje ledvične funkcije, izmerjeno s serumskim kreatininom (porast za 25 $\mu\text{mol/liter}$ oz. 1,5-kratna izhodiščna vrednost). Pojav ALI poveča obolevnost in umrljivost. Izločeni urin se pogosto uporablja za oceno ledvične funkcije; količina urina, manjša od 0,5 ml/kg/h pomeni oligurijo. Oligurija v prvih 24 urah po operaciji nastane zaradi fizioloških sprememb zaradi operacije ter zadrževanja natrija in vode. Zato zmanjšano izločanje urina ni zadosten kazalec volumskega statusa po operaciji. To se ob ALI, nastali zaradi hipovolemije, še okrepi. Ob oceni volumskega

statusa je potrebno izločiti renalne in postrenalne vzroke ALI. Ocenimo tudi biokemične parametre v urinu in krvi.

Pri nadomeščanju tekočin, ki vsebujejo kalij, se bojimo hiperkaliemije. Sicer lahko uporabimo uravnotežene tekočine, a le ob natančnem nadzoru vrednosti kalija v krvi.³

Cilji tekočinskega zdravljenja na koncu operacije

Cilji tekočinskega zdravljenja na koncu operacije in napovedniki slabega izida zdravljenja so prikazani v Tabelah 5 in 6.³¹⁻³⁴

Z individualnim tekočinskim zdravljenjem bolnikov želimo preprečiti tako hipovolemijo kot hipervolemijo (Tabela 7).

Pri centralni hipovolemiji naj bi dobili odgovor na tekočinski izziv, npr. tekočinski odmerek (Tabela 8).^{16,31-35}

Za ortopedske in abdominalne bolnike doseganje optimalnih vrednosti utripnega volumna srca s tekočinskim zdravljenjem med operacijo zmanjša zaplete po operaciji in trajanje hospitalizacije.¹⁶

Potrebno je pretehtati prednosti med nadomeščanjem tekočin za vzdrževanje znotrajžilnega volumna in kopičenjem tekočin v pljučih (hipoksija) in v črevesju (slabost in upočasnjen povratek črevesne motilitete, ileus).²⁵

Tabela 7: Kazalci centralne hipovolemije.

izguba krvi oz. tekočin
tahikardija
hipotenzija
hladna periferija
nizke vrednosti CVP
SvCO ₂ <70 %
zmanjšan minutni volumen srca
zmanjšan utripni volumen srca
nihanje pulznega tlaka med kontroliranim mehanskim predihavanjem bolnika
odziv na tekočinski izziv
nizka vrednost nasičenja centralne venske krvi s kisikom
zvišana vrednost laktata

Tabela 8: Priporočena uporaba tehnologij za nadomeščanje najprimernejšega volumna tekočin.

pričakovana 30-dnevna umrljivost > 1 % pri velikih operacijah
pričakovana izguba krvi > 500 ml
velike abdominalne operacije
pričakovana 30-dnevna umrljivost > 0,5 % pri srednje velikih operacijah pri kirurških bolnikih z visokim tveganjem (starost > 80 let, srčno popuščanje, AMI, CVI, PAOB)
nepričakovana izguba krvi in/ali tekočin, ki jih je potrebno nadomeščati z > 2 litroma tekočin
prisotnost hipovolemije in hipoperfuzije (laktatne acidize)

Perioperativno nadomeščanje tekočin pri otrocih

Otroci imajo v primerjavi z odraslimi majhen volumen krvi, zato je nevarnost tekočinske preobremenitve ali izsušitve velika.

Intravensko dodajanje tekočin zaradi njihove sestave vpliva na raven elektrolitov, osmolarnost, kislinsko-bazno ravnotežje in koncentracijo glukoze v krvi. Nepravilna izbira in količina intravenskih tekočin lahko privedeta do resnih zapletov, ki se lahko končajo celo s smrtjo otroka.³⁶

Pred več kot 50 leti sta Holliday in Segar predlagala, da naj otroci v perioperativnem obdobju dobivajo infuzijo intravenskih tekočin, ki vsebujejo glukozo v hipotonični raztopini. Avtorja sta predlagala t.i. pravilo 4-2-1 pri vzdrževalni tekočinski terapiji (Tabela 9).

Pri tem sta upoštevala otrokovo telesno težo, potrebo po nadomeščanju, izračunano iz fizioloških nevidnih izgub, kaloričnih potreb in elektrolitskih potreb v mirovanju. Predvidevala sta, da otrok potrebuje 1 ml vode za metabolizem 1 kcal, dnevno potrebuje tudi 3 mmol/kg Na in 2 mmol/kg kalija. Ta predvidevanja so temeljila na elektrolitni sestavi humanega in kravjega mleka. Da bi pokrili energetske potrebe in se izognili perioperativni hipoglikemiji, sta priporočila raztopine s 5-odstotno glukozo.³⁷

Najnovejše raziskave in klinični primeri zadnjega desetletja, glede volumna, toničnosti in vsebnosti glukoze v tekočinah, postavljajo pod vprašaj trditve Hollidaya in Segarja iz leta 1957 in dajejo nov okvir za nadomeščanje tekočin ob operacijah pri otrocih. Dokazali so, da rutinska uporaba takih raztopin lahko povzroči hudo hiponatriemijo in hiperglikemijo, ki lahko pri otroku povzročijo trajno nevrološko okvaro in celo smrt.^{36,38}

Zadnjega pol stoletja je nadomeščanje tekočin ob operaciji temeljilo na že omenjenih priporočilih Hollidaya in Segarja. Količina tekočin, ki jo izračunamo po tej formuli, pa ne vključuje nadomeščanja izgub med operacijo, izgub v »tretji prostor«, sprememb zaradi hipo- ali hipertermije ali potreb po tekočinah iz drugih razlogov.³⁹

Volumen in sestava tekočin

Dovajanje tekočin med operacijo se mora usmeriti k:

- pokritju bazalnih metabolnih potreb (t.i. »maintenance fluids«);
- nadomeščanju primankljaja zaradi teščosti pred operacijo;
- nadomeščanju izgub zaradi samega posega.

Ob upoštavnju smernic za teščost pred operacijo je tekočinski primankljaj iz tega

Tabela 9: Urni (pravilo 4/2/1) in dnevni vzdrževalni odmerki tekočin glede na telesno težo otroka.³⁷

Telesna teža	Urne potrebe po tekočinah	Dnevne potrebe po tekočinah
<10 kg	4 ml/kg	100 ml/kg
10–20 kg	40 ml + 2 ml/kg za vsak kg nad 10 kg	1000 ml + 50 ml/kg za vsak kg nad 10 kg
>20 kg	60 ml + 1 ml/kg za vsak kg nad 20 kg	1500 ml + 25 ml/kg za vsak kg nad 20 kg

naslova majhen. Tekočinski primankljaj zaradi teščosti izračunamo tako, da pomnožimo število ur teščosti z urnim vzdrževalnim odmerkom tekočin, izračunanim po obrazcu $4-2-1$. V prvi uri nadomestimo 50 % tega primankljaja, 25 % pa v drugi in tretji uri.³⁹

Berry je predlagal poenostavljene smernice za dodajanje tekočin med operacijo glede na starost otroka in obsežnost kirurške poškodbe tkiv (Tabela 10).⁴⁰

Potreba po tekočinah med prvo uro je večja pri dojenčkih in majhnih otrocih. Poudariti je potrebno, da se Berryeve smernice nanašajo na izvajanje klasičnega starejšega pravila za teščost (6–8h), zato je potrebno količino tekočin v prvi uri ustrezno zmanjšati, če je bil otrok tešč manj časa ali je pred operacijo že dobival tekočine v veno.

Prehod tekočin iz zunajceličnega v nefunkcionalni intersticijski prostor predstavlja t.i. »tretji prostor«. Glede na operacijo naj bi izgube v tretji prostor nadomeščali z 1 ml/kg/h za manjše posege do 15–20 ml/kg/h za večje abdominalne posege. Za nedonošene novorojenčke, operirane zaradi nekrotizantnega enterokolitisa, naj bi znašale celo do 50 ml/kg/h.³⁹

Zadnji podatki, predvsem na podlagi raziskav na odraslih bolnikih, kažejo, da tretji prostor dejansko ne obstaja.⁴¹

Za tekočinsko nadomeščanje pri otrocih uporabljamo kristaloidne in koloidne raztopine, ob večjih krvavitvah med operacijo pa kri in krvne derivate (Tabela 2).

V zadnjih 20 letih se je odvijala burna razprava o uporabi in vlogi glukoze v kristaloidnih raztopinah, ki se uporabljajo med operacijo.³⁹ Pojavila so se poročila o resnih zapletih zaradi hiponatremije in hiperglikemije, zato večina združenj pediatrične anestezije zdaj priporoča perioperativno upora-

bo izotoničnih uravnoveženih elektrolitskih raztopin z 1- do 2,5-odstotno glukozo, s čimer bi se izognili neravnovesju elektrolitov in glukoze v obdobju ob operaciji.^{36,42,43}

Perioperativna hiponatremija:

Povečano izločanje antidiuretičnega hormona (ADH) je fiziološki odgovor na kirurški stres. ADH povzroči zadrževanje proste vode v telesu, ki vodi v hiponatremijo zaradi plazemske razredčitve. Tako nastalo hiponatremijo lahko še dodatno poglobimo z infuzijo hipotoničnih raztopin. Hiponatremija povzroči vdor vode v celice glije možganov, ki nabreknejo in povzročijo možganski edem. Ta okvari možganske dihalne centre, iztisne kri iz možganskih žil, kar okvari oksigenacijo možganov. Otroci v predpubertetnem obdobju so skupina z visokim tveganjem za slab izid, povezan z hiponatremično encefalopatijo, ker imajo visoko razmerje med velikostjo možganov v primerjavi z velikostjo lobanje in manjšo $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ -azna dejavnost. Učinek ADH traja še do 72 ur po operaciji.³⁸

Perioperativna hipo-/hiperglikemija:

Otroci imajo veliko večje metabolske potrebe kot odrasli. Zato obstaja večja nevarnost za nastanek lipolize in hipoglikemije ob operaciji. Hipoglikemija pospeši stresni odgovor in okvari možganski krvni obtok in metabolizem. Raziskave iz 70 let so trdile, da je zelo velika verjetnost, da tešči otroci med anestezijo postanejo hipoglikemični. Hipoglikemija ima hude negativne učinke na CZS, še posebej pri novorojenčkih. Zato so glukoze raztopine tradicionalno uporabljali kot varovalo pred hipoglikemijo med operacijo, ki jo pri anesteziranem otroku zlahka spregledamo.

Tabela 10: Smernice za nadomeščanje tekočin pri otrocih glede na starost in kirurško poškodbo tkiv.⁴⁰

prva ura	25 ml/kg pri otrocih ≤ 3 leta 15 ml/kg pri otrocih ≥ 4 leta + nadomeščanje izgube krvi
vsaka naslednja ura	bazalni urni tekočinski odmerek = vzdrževalni odmerek (4 ml/kg/h) + poškodba tkiv vzdrževalni odmerek + lažja poškodba tkiv = 6 ml/kg/h; vzdrževalni odmerek + zmerna poškodba tkiv = 8 ml/kg/h; vzdrževalni odmerek + huda poškodba tkiv = 10 ml/kg/h
nadomeščanje izgube krvi	1:1 s krvjo ali koloidi 1:3 s kristaloidi

Sedaj je več raziskav uspešno dokazalo, da lahko celo pri novorojenčkih in malih otrocih v obdobju ob operaciji varno uporabljamo intravenske tekočine brez glukoze, ne da bi tvegali hipoglikemijo. Seveda moramo biti zelo pazljivi pri skupini otrok z visokim tveganjem, pri katerih obstaja velika verjetnost motenj v presnovi glukoze. To so nedonošenčki z nizko porodno težo, otroci na popolni parenteralni prehrani, otroci z endokrinopatijami in otroci, ki prejemajo zaviralce receptorjev beta.

Dojenčki in mali otroci, ki dalj časa stradajo ali so podvrženi obsežnemu in dolgotrajnemu kirurškemu posegu, so še posebno ogroženi zaradi povečanega katabolizma in metabolne acidoze. Pri teh otrocih obstaja soglasje glede selektivne uporabe glukoze med operacijo. Potrebne so pogoste kontrole glukoze v krvi med posegom.

Rutinska uporaba 5-odstotnih glukoznih raztopin v obdobju ob operaciji, lahko pri otrocih vodi v hiperglikemijo, še posebej ker je pri njih glukozna toleranca, zaradi operativnega stresa zmanjšana. Hiperglikemija vodi v ozmotsko diurezo, poveča nagnjenost k okužbam operacijskih ran, škodljivo vpliva tudi na možgane, še posebej ob možganski hipoksiji ali ishemiji zaradi kopičenja laktata, zmanjšanega znotrajceličnega pH in zato okvarjene funkcije celic.⁴⁵

Lastnosti primerne raztopine za nadomeščanje med operacijo pri otrocih:

1. Izotoničnost, z vsebnostjo natrija blizu fiziološke ravni, da se prepreči hiponatremija ob operaciji.
2. Nizka vsebnost glukoze, med 1–2 %, da se prepreči tako hipoglikemija in lipoliza kot hiperglikemija.
3. Vsebnost anionov (npr. acetat, malat) kot prekursorjev bikarbonata za stabiliziranje kislinsko-baznega stanja in preprečevanje metabolne acidoze.

Strategija varnega in učinkovitega nadomeščanja tekočin pri otrocih:

1. Bazalne metabolične potrebe med operacijo pokrijemo z vzdrževalno infuzijo 1-do 2-odstotnimi glukoznimi raztopinami.
2. Vse tekočinske izgube med operacijo nadomestimo z izotonično, izosmolarno raztopino brez vsebnosti glukoze.

3. Nadomeščanje tekočin po operaciji je potrebno zmanjšati za 33 % v primerjavi z normalnimi potrebami, da se izognemo hiperhidraciji ob povečanem izločanju ADH tudi v obdobju po operaciji.

Nadomeščanje tekočin pri poškodovancih s številnimi poškodbami

Oskrba poškodovancev s številnimi poškodbami je zapleten postopek. Cilj začetne oskrbe je izboljšati prekrvitev tako osrednjih kot obrobni tkiv. Da bi to dosegli, moramo ustaviti krvavitev, nadomestiti izgubljeni volumen in preprečiti utesnjevanje (predvsem možganov in organov v trebušni votlini). Da bi krvavitev ustavili, moramo najprej poznati izvor krvavitve. Šele nato pristopimo h kirurškemu ali radiološkemu posegu, ki naj bi krvavitev ustavil. Poškodovanec krvavi iz številnih poškodovanih žil, če so prisotne tudi motnje v strjevanju krvi. Samo kirurški ali radiološki poseg ponavadi nista dovolj. Motnje v strjevanju krvi so pogosto prisotne že takoj po poškodbi. Nadomeščanje tekočin ter uporaba krvnih pripravkov pa stanje še poslabša. Zdravljenje motenj strjevanja krvi je zato osrednji problem oskrbe poškodovanca s številnimi poškodbami.

Mnenja o nadomeščanju volumna (tekočin) se razhajajo tako glede vrste, količine, ciljnih vrednosti, a tudi glede tega, ali so tekočine sploh potrebne, vsaj v zgodnjem obdobju po poškodbi.

Vrsta tekočine

Poškodovanec s težkimi poškodbami, ki je izgubil veliko krvi, bi najbolj potreboval svežo polno kri, ki je v civilnem zdravstvenem sistemu ni na voljo. Zato moramo na začetku in tudi kasneje volumen nadomeščati z drugimi tekočinami, anemijo in pomanjkanje faktorjev strjevanja krvi pa rešujemo z dajanjem ustreznih krvnih produktov in koncentratov faktorjev koagulacije.⁴⁶

Tradicionalno uporabljamo za nadomeščanje volumna kristaloidne ali koloidne tekočine. Razprava o tem, katere so primernejše, traja že stoletje. V strokovnem slovstvu so si mnenja nasprotujoča. Koloidne raztopine

naj bi imele v primerjavi s kristaloidnimi boljši volumski učinek in naj ne bi povzročale intersticijskega edema in sindroma utešnitve, kar se očita kristaloidnim tekočinam. Uravnotežene kristaloidne raztopine in koloidne raztopine v uravnoteženem topilu pa naj ne bi povzročale hiperkloremične acidoze, ki jo povzročijo 0,9-odstotni NaCl in koloidi, raztopljeni v 0,9-odstotnem NaCl.

Volumski učinek in endotelni glikokaliks

Volumski učinek koloidov je že zgodaj opažen. Pri bolnikih se volumen krvi in plazme poveča za 1,6-krat (pri 10-odstotnem HES 200/0,5).^{47,48} Pri zdravih prostovoljcih HES skoraj v 100 % nadomesti odvzeti volumen krvi.⁴⁹ Volumski učinek HES pa je mnogo manjši, kadar ga dajemo v pričakovanju in pred dejansko izgubo volumna (t.i. preloading).⁵⁰ Za kristaloide pričakujemo, da se razporedijo v celotnem zunajceličnem volumnu, ki je 3- do 5 krat večji kot volumen krvi. Torej bi za 1 L krvi morali bolniku dati 3–5 L kristaloidne tekočine.⁵¹ Raziskave, ki so primerjale HES in kristaloide, te predpostavke niso potrdile. Stabilizacijo krvnega obtoka so vedno dosegli z manjšo količino koloida, vendar je bilo razmerje med koloidi in kristaloidi drugačno od pričakovanega. V študiji FIRST so pri penetrantnih poškodbah porabili v povprečju 5,1 L HES 130/0,4 in 7,5 L kristaloidov oz. samo 1,47-krat več kristaloida.⁵² Tudi v študiji CRYSTMAS so pri septičnih bolnikih porabili 1379 ml oz. 1709 ml kristaloidov s še slabšim razmerjem 1,2.⁵³ Razmerje med koloidi in kristaloidi pri bolnikih, operiranih na srcu, je bilo pa 1,7.⁵⁴ Ta razmerja si lahko razlagamo s tem, da so koloidi zaradi spremenjene prepustnosti žilnih sten izstopili v medcelični prostor, zato smo jih morali dati več, ali pa je volumen distribucije kristaloidov manjši, kot se je sprva mislilo.⁵⁵⁻⁵⁷

Raziskave o varnosti koloidov

Prva od štirih študij, objavljenih v zadnjih dveh letih, ki so primerjale HES 130 in kristaloidne tekočine, je študija FIRST, v kateri so poskusil ugotoviti, ali je uporaba HES povezana s škodljivimi posledicami.

Smrtnost v tej študiji je znašala 16,9 % in razlik med posameznimi skupinami ni bilo. Pri penetrantnih poškodbah so v skupini, ki je dobila HES, porabili bistveno manj tekočin, koncentracija laktata pa je hitreje upadla, kar govori v prid boljši učinkovitosti HES. Ob tem je bilo v tej skupini bistveno manj ledvičnih okvar (1/35 v primerjavi z 6/25, $p = 0,043$). Rezultati pri poškodovancih s topimi poškodbami so bili manj ugodni za HES, vendar jih težko upoštevamo, ker so bili poškodovanci v skupini, ki je dobila HES, bistveno huje poškodovani (ISS 29,5 v primerjavi z 18, $p = 0,05$).⁵² Študija CRYSTMAS, v katero je bilo vključenih 196 septičnih bolnikov je pokazala, da je za hemodinamsko stabilnost potrebna bistveno manjša količina HES kot pa kristaloidov, ob tem pa ni bilo razlik glede koagulacije in potreb po transfuziji ter ledvičnih okvar.⁵³ Tudi Avstralska študija CHEST ni pokazala razlik v preživetju in pogostosti ledvične okvare. Statistično značilna razlika v številu dializiranih bolnikov je ob tem težje razložljiva, še posebej zato, ker avtorji niso jasno opredelili meril za dializo.⁵⁸ Skandinavska študija 6S je primerjala uporabo HES 130/0,42/6:1 (narejen je iz krompirja in je farmakološko drugačna učinkovina kot HES 130/0,4/9:1, ki je narejen iz koruze) z Rigerjevim acetatom. Študija je pokazala večjo smrtnost 90. dan v skupini, ki je dobila HES.^{59,60} Raziskavi najpogosteje očitajo, da ni imela protokola za nadomeščanje tekočin, da so poškodovancem dajali tudi druge tekočine med raziskavo, da niso poročali o hemodinamskem nadzoru, da ni bilo objektivnih meril za dializo, da niso opredelili »hude krvavitve« ter da bolniki ob vključitvi v raziskavo verjetno HES niso niti potrebovali. Kasnejša analiza podatkov, zbranih v okviru raziskave 6S, je pokazala, da je bilo tudi v različnih podskupinah, ki so jih oblikovali glede na čas sprejema, količino in vrsto tekočin, ki so jo bolniki dobili pred randomizacijo ter prisotnostjo šoka, tveganje za smrt v 90 dneh večje v vseh podskupinah, ki so dobile HES.⁶¹

V nedavni raziskavi CRYSTAL so primerjali 1414 bolnikov, ki so dobili različne koloide, s 1443 bolniki, ki so dobili kristaloide (izotonične in hipertonične). Tveganje za smrt v 90 dneh je bilo večje v skupini, ki je

dobila kristaloide. Pri uporabi nadomestnega zdravljenja ledvic ni bilo statistično pomembnih razlik. Na žalost v tej raziskavi ni bilo možno ugotoviti, katerega od kolloidov so uporabili.⁶²

Koloidne raztopine, še posebej HES, vplivajo na strjevanje krvi preko različnih mehanizmov. HES prekrije površino trombocitov in ovira vezavo fibrinogena ter von Willebrandovga faktorja na glikoprotein IIB-IIIa (gp IIB-IIIa).⁶³ V enaki meri in na podoben način ovirajo funkcijo trombocitov razni pripravki želatine, kot so pokazali z merjenje vezave protiteles proti gp IIB-IIIa. Oxypolygelatin (Gelifusin®) in HES 130/0,40 (Voluven 6 %) imata najmanjši vpliv. Drugi pomemben mehanizem, s katerim koloidi (in med njimi najbolj HES) motijo koagulacijo, je motena polimerizacija fibrina in delovanje faktorja XIII.⁶⁴ Pri uporabi starejših HES je bila motena aktivnost faktorja VIII in von Willebrandovga faktorja. Mehanizem ni znan. Pri novejših HES (tetraškrobi) tega vpliva na omenjene faktorje strjevanja krvi niso dokazali.⁶⁵ Vse tekočine, vključno s kristaloide, vplivajo na strjevanje krvi, tudi z redčenjem faktorjev strjevanja krvi. V klinični praksi moramo motnje strjevanja pri poškodovancih z več poškodbami zdraviti. Poškodovancem dajemo svežo zmrznjeno plazmo ter koncentrate fibrinogena in drugih faktorjev strjevanja krvi (II, VII, IX in X). Pri s HES povzročeni motnji strjevanja krvi z dodajanjem fibrinogena in FXIII *in vitro* stanja niso uspeli v celoti normalizirati.⁶⁶

Na možnost okvare ledvic s HES je prvič opozoril Legendre z sod., ki je pri presaditvah ledvic opazil osmotski nefrozi podobne spremembe.⁶⁷ Raziskave pri septičnih bolnikih, ki so opozorile na možnost ledvične okvare v tej populaciji, so sprožile nove dvome glede varnosti modernih HES. Raziskave pri kirurških bolnikih, zlasti najnovejše, ne kažejo, da bi se pri uporabi HES ledvična funkcija poslabšala. Uporaba HES 130/0,4 v uravnoteženi raztopini, do odmerka 50 ml/kg z vodeno (ezofagealni dopplerski UZ) tekočinsko optimizacijo, je v primerjavi z uravnoteženo kristaloidno tekočino hitreje pripeljala do hemodinamske stabilizacije. Pri tem niso opazili razlik v ledvični funkciji, ki so jo ocenjevali s koncentracijo kre-

atinina in z označevalcem ledvične okvare N-GAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin).⁶⁸ Podobno so ugotovili pri uporabi HES za polnjenje in pripravo zunajtelesnega obtoka v srčni kirurgiji in pri otrocih, ki so jim dajali HES med srčnimi operacijami.⁶⁹⁻⁷¹ Tem raziskavam so očitali premajhne vzorce in prekratko opazovanje, vendar pa kažejo, da uporaba HES vsaj v teh populacijah ni povezana s pomembnejšo okvaro ledvic.

Metaanalize in sistematični pregledi slovestva

Od vseh metaanaliz je verjetno najpogostejše citirana Perelova. Ta je bila v zadnjih treh letih trikrat posodobljena z vključevanjem novih študij, ki so bile objavljene v tem obdobju.⁷²⁻⁷⁴

Skoraj vse metaanalize kažejo na večje tveganje za smrt, ledvično okvaro ter motnje v strjevanju krvi (oz. za transfuzijo). V večini metaanaliz so vključene velike raziskave, npr. 6S (804 bolnikov), CHEST (7000 bolnikov), CRYSTMAS (196 bolnikov) in FIRST (115 bolnikov).⁷⁵⁻⁸² Največji vpliv na končen izračun relativnega tveganja imata dve največji raziskavi, vendar jima očitajo metodološke pomanjkljivosti.⁸³

Priporočil za nadomeščanje tekočin pri poškodovancih z več poškodbami je malo. Evropska navodila za zdravljenje krvavitve in koagulopatije po veliki poškodbi (Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline) priporočajo uporabo kristaloidnih tekočin za začetno zdravljenje poškodovanca z nizkim krvnim tlakom; koloide moramo uporabljati v okviru priporočenih odmerkov. Priporočajo tudi uporabo hipertoničnih raztopin pri poškodovancih s penetrantno poškodbo prsnega koša in poškodbo glave, čeprav pri slednji ni dokazano, da bi hipertonične raztopine v primerjavi z normotoničnimi kristaloide in koloidi prispevale k večjemu preživetju.⁸⁴ Evropsko združenje anesteziologov v svojih navodilih za obvladovanje hude krvavitve ob operaciji svetuje odločno in pravočasno stabilizacijo polnitve srca (preload), ob tem pa odsvetuje hipervolemijo. Za nadomeščanje izgub iz zunajceličnega prostora (ECF) svetuje uporabo uravnoteženih kristaloidnih raztopin. Hemodinamsko stabilizacijo pa dosežemo

(po mnenju združenja) hitreje z uporabo izo-onkokotskih raztopin humanega albumina ali HES.⁸⁵ Ameriško Vzhodno združenje za kirurgijo poškodb (Eastern Association for the Surgery of Trauma) je objavilo svoja priporočila za obravnavo obtolčenine pljuč (kontuzije pljuč), v katerih priporoča, da poškodovanci, pri katerih sumimo na obtolčenino pljuč, prejmejo ali kristaloidne ali koloidne tekočine do vzpostavitve primerne prekrvitve in oksigenacije obrobni tkiv. Pretirano omejevanje tekočin ni zaželeno.⁸⁶

Izbira tekočine

Poškodovanec s številnimi poškodbami sodi nekako med kirurškega bolnika in bolnika s hudo sepsa. Koloidne raztopine, predvsem HES in želatina, imajo še vedno določeno prednost glede hitrejšega doseganja hemodinamske stabilizacije, čeprav mogoče ne takšne, kot smo sprva mislili. Ali ta prednost odtehta možne nevarnosti, je stvar presoje posameznega klinika. Pri tem so motnje v strjevanju krvi lahko pomembnejše kot pa ledvična okvara, še posebej pri krvavečem poškodovancu.

Nadomeščanje tekočin pri poškodbi glave

Poškodba glave spada med najbolj pogoste poškodbe.⁸⁷ Sekundarna okvara možganov pomembno vpliva na izid zdravljenja. Pri hipotenzivnih poškodovancih je tveganje za slab izid zdravljenja visoko.⁸⁸ Pri poškodbah glave je največkrat vzrok hipotenzije spremljajoča velika poškodba zunaj lobanje. Velike zunajlobanjske poškodbe (VZP) so prisotne pri 23–41 % poškodb glave. Vpliv VZP na umrljivost se zmanjšuje premosorazmerno s poškodovanostjo glave. Pri blagi poškodbi glave prisotnost VZP poveča tveganje za smrt za 8 %, pri srednje hudi poškodbi za 4 % in pri hudi poškodbi glave za 1 %. Če so hipotenzivne poškodovance izključili iz raziskave, se je tveganje nekoliko zmanjšalo, kar pomeni, da hipotenzija (hipovolemija) pomembno vpliva na preživetje.⁸⁹ Nadomeščanje volumna, vsaj pri poškodovancih z več poškodbami (politramma), je nujno za vzdrževanje ustreznega pretoka krvi skozi možgane.⁹⁰

Tudi pri poškodbi glave ni jasno, katera tekočina naj bi bila najprimernejša. Na prekrvitev možganov močno vplivata avtoregulacija in nepoškodovana krvno-možganska pregrada, ki pa sta pri poškodbah vedno prizadeti. Ob porušenju krvno-možganski pregradi obstaja nevarnost povečanja možganskega edema, še posebej pri koloidnih raztopinah. Med poškodovanci, zajetimi v raziskavi SAFE, so ugotavljali poškodbo glave pri 214 poškodovancih v skupini, ki je dobila albumin, in pri 206 poškodovancih, ki so dobili fiziološko raztopino (FR). Po 24 mesecih je v albuminski podskupini umrlo 33,2 % poškodovancev v primerjavi z 20,4 % poškodovancev v podskupini, ki je dobila FR.⁹¹ To povečanje smrtnosti je šlo očitno na račun povečanega znotrajlobanjskega tlaka (ICP), ki so ga opazovali v prvem tednu po randomizaciji.⁹² Na temelju raziskave SAFE Evropsko združenje za intenzivno medicino odsvetuje uporabo koloidov pri poškodbi glave.⁹³

Pri poškodovanih možganih sta prisotna oba mehanizma nastajanja možganskega edema, tako citotoksični kot vazogeni. Pri obeh mehanizmih je edem posledica rušenja osmolalnega ravnovesja in vstopanja vode v celice. Zaradi tega se zdi pomen osmolalnosti tekočin, ki jih uporabljamo za nadomeščanje tekočin, še večji.⁹⁴ Hipertonične raztopine soli ali manitola že dolgo uporabljamo za zmanjševanje zvišanega ICP, vendar je učinek verjetno, kar se tiče zmanjševanja edema, omejen na možgane z ohranjeno krvno-možgansko pregrado.⁹⁵ Eden od mehanizmov je zmanjšano izražanje aquaporinov-4 na astrocitih.⁹⁶ V manjši študiji so uspeli pokazati, da je dajanje 23,4-odstotnega NaCl uspešno pri znižanju ICP in zvišanju možganskega prekrvitvenega tlaka (*angl.* cerebral perfusion pressure, CPP).⁹⁷ Zgodnje dajanje (pred prihodom v bolnišnico) 7,5-odstotnega NaCl (HS) brez ali z Dextranom (HSD) v primerjavi s FR ni izboljšalo ne nevrološkega stanja, ne preživetja po 6 mesecih, ker verjetno rutinska osmoterapija ni učinkovita. V tem primeru so hipertonične tekočine dajali zaradi preprečevanja zviševanja ICP in ne zaradi nadomeščanja volumna.⁹⁸ Vendar ob nadomeščanju volumna niso našli razlik v preži-

vetju.⁹⁹ Uravnotežene izo-osmolalne tekočine ne povečujejo znotrajlobanjskega tlaka. Omogočajo nadomeščanje tekočin brez hiperkloremične acidoze.¹⁰⁰

Tudi pri poškodovanih in bolnikih, ki imajo poškodovano krvno-možgansko pregrado, HES ne prehaja v cerebrospinalni likvor. Velike molekule ne prispevajo veliko k osmolalnosti tekočine, zato je pri poškodbi glave osmolalnost tekočine, v kateri so koloidne molekule raztopljene, še posebej pomembna. Normalna osmolalnost je 285 mOsm/kg, Albumex 4 % (albumin, ki je bil uporabljen v študiji SAFE) ima osmolalnost 250 mOsmI/kg. Voluven 6 % ima osmolalnost 318 mOsm/kg, Volulyte 6 % 295 mOsm/kg, Hartmanova raztopina pa samo 257 mOsm/kg. HES je torej vsaj z vidika osmolalnosti varen.

Smernice Evropskega združenja za intenzivno medicino iz leta 2012 odsvetujejo uporabo albumina, 4-odstotne želatine in zaradi pomanjkanja dokazov tudi raztopin HES pri bolnikih s poškodbeno ali nepoškodbeno znotrajlobanjsko krvavitvijo.⁹³ Podobno se zaradi pomanjkanja dokazov odsvetuje dajanje sintetičnih koloidov (HES, želatina) možnim mrtvim dajalcem organov.

Pri poškodbi glave lahko uporabljamo hipertonične raztopine NaCl, še posebej pri tistih, ki imajo povečan ICP ali anizokorijo. Izogibamo se hipoosmolalnih tekočin. Pri koloidih oz. HES moramo pretehtati predvsem možni vpliv na strjevanje krvi.

Nadomeščanje tekočin pri poškodovanih otrocih

Tako kot pri odraslih mora biti tudi pri otrocih oskrba usmerjena v ustavljanje krvavitve in zdravljenje koagulopatije. Z nadomeščanjem izgubljenega volumna, ko je hemostaza dosežena, pa zagotovimo primerno prekrvitev tkiv. Pri otrocih je prepoznavna šoka težavna ter tako kot vzpostavljanje venske poti in nadzora zahteva izkušnje. Te pa si je ob majhnem številu poškodb težje nabrati.¹⁰¹

Priporočila APLS, EPLS, ETC in ATLS govorijo o enkratnem odmerku tekočine, ki ga moramo dati otroku, pri katerem sumimo na hipoperfuzijo oz. šok. Velikost odmerka je od 10 do 20 ml/kg, odvisno od priporočil.

Priporočajo se kristaloidne tekočine, Ringerjev laktat (RL), pri poškodbah glave pa fiziološka raztopina. Glede uporabe umetnih koloidov so bili v pediatriji vedno nekoliko zadržani.

Raziskav pri otrocih, še posebej pri poškodovanih otrocih, ni veliko.

Pri zdravljenju šokovnega sindroma denega so otrokom dali RL, 6-odstotni dextran 70 in 6-odstotni HES. Umrljivost je bila v tej skupini otrok zelo nizka (0,2). Študija ni bila načrtovana za oceno vpliva na umrljivost. Učinkovitost teh raztopin je bila primerljiva, le v skupini, ki je dobila RL, so morali otrokom dodati koloid. Motenj v strjevanju krvi ali funkciji ledvic je bilo malo. Pojavnost se ni razlikovala med skupinami.¹⁰²

Lata 2012 je bila objavljena raziskava, v kateri so primerjali otroke, zbolele za malarijo, ki so dobili 20 do 40 ml/kg 5 % albumina ali FR ob sprejemu v bolnišnico, z otroki, ki teh odmerkov niso dobili. Raziskavo so ustavili po randomizaciji 3141 otrok. Smrtnost po 48 urah je v kontrolni skupini bila statistično pomembno manjša (7,3 % v primerjavi z 10,6 % v albuminski skupini in 10,5 % v skupini FR). Otroci, ki so dobili odmerek tekočine, so 1,45-krat pogosteje umirali.¹⁰³ Ponovna analiza podatkov je pokazala, da je bil v bolusni skupini kardiovaskularni šok pogostejši.¹⁰⁴ Vzrok karidovaskularnega šoka bi lahko bila tudi hiperkloremična acidoza (tudi albumin je raztopljen v FR).¹⁰⁵

Pri nadomeščanju tekočin pri otrocih je potrebno omejiti odmerek tekočin na 10 ml/kg in učinek nadzorovati s hemodinamskim nadzorom. Če dajemo tekočino v večjih odmerkih, je potrebno razmišljati tudi o tem, da bo razredčenje povzročilo anemijo in koagulopatijo. Pri izbiri tekočine se izogibamo mešanicam s 5-odstotno glukozo. Glukozo dajemo le, če je potrebna. Hiperglikemija je pogosta in škodljiva.¹⁰⁶

Uporaba koloidnih raztopin, še posebej modernih tetraškrobov, ima še vedno svoje mesto pri nadomeščanju tekočin pri poškodovancu s številnimi poškodbami. Hitrejša hemodinamska stabilizacija je posledica višjega koloidno osmotskega tlaka, kar zmanjšuje filtracijo v medceličnino. Pomembno je, da se izognemo hipervolemiji in nepotrebnem dajanju HES, za kar je po-

treben hemodinamski nadzor. Pri obravnavi poškodovanca s številnimi poškodbami je nadomeščanje volumna samo eden od ukrepov in mogoče ne najbolj pomemben. Obravnava takega poškodovanca mora slediti načelom oskrbe z omejevanjem škode. Za vzpostavljanje primerne prekrvitve je najprej potrebno ustaviti krvavitve.

Pri poškodovancih s poškodbo glave so hipertonične raztopine privlačna rešitev, ker predstavljajo kombinacijo osmoterapije in nadomeščanje volumna. To seveda ne pomeni, da pri poškodovancih, ki potrebujejo hitro nadomeščanje volumna, ne smemo uporabiti HES, saj ima celo HES v uravnoteženi raztopini primerno osmolalnost. Ob tem je potrebno pozorno spremljati in takoj zdraviti morebitne motnje v strjevanju krvi.

Posebnosti otrok se zrcalijo predvsem v težavnosti prepoznavanja posameznih problemov in izvajanju posameznih posegov ob pomanjkanju izkušenj. Tako kot pri odraslem je v ospredju ustavljanje krvavitve in usmerjeno nadomeščanje tekočin. Pri izbiri vrste tekočine so prisotne enake dileme kot pri odraslih.

Tekočine v intenzivni terapiji

Sepsa

Zadnje smernice za zdravljenje sepse in septičnega šoka (Surviving Sepsis Campaign – SSC¹⁰⁷), objavljene 30. 1. 2013, priporočajo kristaloide kot tekočino izbire za zgodnjo tekočinsko reanimacijo in za kasnejše nadomeščanje tekočin v enoti za intenzivno zdravljenje (raven dokazov 1B). Raztopine hidroksietil škroba (HES) niso priporočljive (raven dokazov 1B). Priporočilo temelji na ugotovitvah raziskav VISEP¹⁰⁸, CRYSTMAS⁵³, 6S⁵⁹ in CHEST.⁶⁰ Uporaba raztopin HES je bila namreč povezana z večjo 90-dnevno umrljivostjo in značilno večjo verjetnostjo ledvičnega nadomestnega zdravljenja v raziskavi 6S, z značilno večjo verjetnostjo ledvične odpovedi v raziskavi VISEP ter z značilno večjo verjetnostjo ledvičnega nadomestnega zdravljenja v raziskavi CHEST, v kateri pa avtorji niso ugotavljali razlik v umrljivosti. Rezultati študije CRISTAL in BaSES ob izdaji smernic SCC še

niso bili objavljeni. Začetni tekočinski bolus pri bolnikih s suspektno hipovolemijo in znaki hipoperfuzije tkiv je 30 ml/kg kristaloidov (del tega so lahko humani albumini). Nekateri bolniki potrebujejo večjo količino tekočin (raven dokazov 1C). Nadomeščanje tekočin mora biti vodeno na osnovi dinamičnih (spremembe v pulznem tlaku, variaciji utripnega volumna) ali statičnih (krvni tlak, srčna frekvenca) spremenljivk kazalcev zadostnosti polnitve.¹⁰⁷ Odbor za farmakovigilanco (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC) Evropske agencije za zdravila (European Medicines Agency – EMA) je 13. 6. 2013 na osnovi 3 raziskav, (VISEP¹⁰⁸, 6S⁵⁹ in CHEST⁶⁰), ugotovil, da razmerje med tveganjem in koristnostjo raztopin HES za odobrene indikacije pri vseh skupinah bolnikov preveliko.¹⁰⁹ Nekateri članice EU so prepovedale ali omejile predpisovanje in trženje raztopin HES. Na osnovi novih informacij in zaveze industrije, da predložijo nove dokaze, je PRAC dne 11.10.2013 objavil nov dokument, v katerem odsvetuje uporabo raztopin HES pri bolnikih s sepsa, opeklinami in pri vseh kritično bolnih zaradi povečanega tveganja za ledvično okvaro in zaradi večje umrljivosti (relativno tveganje za smrt pri uporabi HES je 1,10). Uporaba HES je dovoljena pri zdravljenju hipovolemije (zaradi izgube krvi), vendar ne več kot 24 ur po poškodbi, a pod pogojem, da se nadzorujejo stranski učinki (nadzor ledvične funkcije najmanj 90 dni) in da se izvedejo dodatne raziskave pri elektivnih kirurških bolnikih in poškodovancih.¹¹⁰ FDA odsvetuje uporabo HES pri vseh bolnikih z ledvično okvaro pred tem in v primeru pojava prvih znakov ledvične okvare.¹¹¹ Raziskava CRYSTMAS in njej po zasnovi podobne raziskave so nedvomno potrdile, da je količina tekočine potrebna za hemodinamsko stabilizacijo bolnikov s hudo sepsa značilno manjša pri uporabi raztopine HES kot kristaloidov; poleg tega so bili bolniki v povprečju 3 ure prej hemodinamsko stabilni kot pri kristaloidih.⁵³ Omenjeni učinek je verjetno klinično pomemben, saj smernice za zdravljenje sepse priporočajo popravo hipoperfuzije znotraj 6 ur po prepoznavi prvih znakov nezadostne prekrvitve. Merilo za hipoperfuzijo, povzro-

čeno s sepsa, naveden v smernicah, je vztrajajoča hipotenzija kljub tekočinskemu izzivu ali koncentracija laktata v krvi > 4 mmol/l. Cilji začetnega zdravljenja so CVP 8–12 mmHg, srednjega krvnega tlaka ≥ 65 mmHg, urne diureze $> 0,5$ ml/kg t.t./h, nasičenosti krvi v zgornji votli veni (ali nasičenosti mešane venske krvi) 70 % (oz. 65 %) in normalizacija laktata v krvi.¹⁰⁷ Post-hoc analiza raziskave 6S je poskušala odgovoriti na zgornjo dilemo, tako da je poskušala identificirati skupine bolnikov s sepsa, ki bi imeli od zgodnjega dajanja HES več koristi kot tveganja.¹¹² Povečana 90-dnevna umrljivost v skupini bolnikov, ki so prejeli HES (za razliko od kristaloidov), ni bila nič manjša pri bolnikih, ki so prejeli HES zelo zgodaj v poteku sepse in tudi ne pri bolnikih, ki so imeli hujšo obliko septičnega šoka in bolj patološke kazalce šoka (laktat). K cilju vodeno nadomeščanje tekočin s HES ni koristilo bolnikom s sepsa. Kirurški poseg pred randomizacijo bolnikov ni spremenil škodljivih učinkov HES. Dajanje HES se ni izkazalo za ugodno, tudi če so septični bolniki prejeli manj tekočin pred randomizacijo.¹¹² Eden od razlogov uporabe raztopin HES je tudi prepričanje, da je volumen kristaloidov, potreben za doseganje podobnih hemodinamskih učinkov, 3-do 4-krat večji kot pri koloidih.¹¹³ Metaanaliza 56 randomiziranih, kontroliranih raziskav o HES 130/0,4 pri bolnikih z akutno hipovolemijo je prva sistemsko ugotavljala razmerje kristaloidi-koloidi. Pri kirurških bolnikih (kardiokirurgija, abdominalna kirurgija) je Hartog s sodelavci s pomočjo k cilju umerjenega zdravljenja (*angl.* goal directed therapy) ugotovila, da je razmerje volumna kristaloidi-koloidi 1,8, pri kritično bolnih 1,3 in pri septičnih bolnikih 1,6 (prvi dan zdravljenja). Avtorica Hartog s sod. torej ugotavlja, da uporaba HES pri kritično bolnih in septičnih bolnikih ni povezana z značilno manjšo obremenitvijo s tekočinami.¹¹⁴ Nedavno objavljena raziskava CRISTAL, ki je ocenjevala vpliv kateregakoli koloida (HES, dekstran, želatina, albumini) na 90-dnevno umrljivost bolnikov s hipovolemičnim šokom (zaradi sepse, travme), pa ugotavlja značilno manjše preživetje bolnikov, ki so prejeli kristaloide (koloidi 30,7 %, kristaloidi 34,2 %, $p = 0,03$).⁶²

Ker so bolniki prejeli kateri koli koloid, je neposreden vpliv HES na umrljivost težko ovrednotiti in primerjati. Pogostost ledvične nadomestnega zdravljenja ni bila nič večja pri bolnikih, ki so prejeli koloid (iz raziskave so bili izključeni bolniki s kronično ledvično okvaro).⁶² Zaradi velike pogostosti uporabe raztopin HES v Evropi in njihovega predvidljivega hemodinamskega učinka bo verjetno še nekaj časa v vsakdanji klinični praksi težko popolnoma slediti priporočilom FRAC in SSC. Strokovnjaki s področja nadomeščanja tekočin in kritiki raziskav, na katerih temeljijo priporočila SSC in FRAC, so si enotni v tem, da je potrebno omejiti uporabo HES samo na bolnike, pri katerih je potrebno vzpostaviti znotrajžilni volumen, torej pri absolutni ali relativni hipovolemiji. Ko bolnik ni več tekočinsko odziven, raztopin HES ne dajemo več. Podaljšano dajanje HES raztopin po popravilu začetne hemodinamske nestabilnosti in še posebej po 24 urah je povezano z večjim tveganjem, da HES prejmejo tudi bolniki, ki niso hipovolemični. Hipovolemija namreč okvarja endotelijski glikokaliks in dodatno okrepi sindrom kapilarne puščanja pri septičnih bolnikih. Poleg tega povzroča hipovolemija sama zase (brez učinka raztopin HES) razredčitveno koagulopatijo in povečano potrebo po transfuziji. Dnevno pozitivna in kumulativna tekočinska bilanca je pri septičnih bolnikih povezana s povečano umrljivostjo.^{115,116} HES ne uporabljamo pri bolnikih z znano ledvično odpovedjo in ob znakih akutne ledvične okvare.¹¹⁷ Akutna ledvična okvara je opredeljena s klasifikacijo RIFLE (Risk–Injury–Failure–Loss–Endstage renal disease) in klasifikacijo AKIN (Acute Kidney Injury Network).^{118,119} Oligurija brez podatkov o predhodni ledvični odpovedi ali brez znakov za akutno ledvično okvaro je lahko posledica akutne hipovolemije. Tedaj je dajanje HES raztopin v kombinaciji s kristaloidi upravičeno. V primeru, da se oligurija po 6 urah tekočinskega zdravljenja ne popravi, je potrebno infuzijo HES ustaviti.¹¹⁷ Kljub rezultatom raziskave CRISTAL prepričljivih dokazov, da je HES škodljiv tudi če se njegova uporaba omeji le na začetno hemodinamsko stabilizacijo, še ni dovolj. Nedvomno pa je kronična uporaba raz-

topin HES brez pravih indikacij škodljiva. Smernice SSC priporočajo dodajanje humanih albuminov bolnikom s hudo sepso in septičnih šokom, ki potrebujejo velike količine kristaloidov med začetno tekočinsko reanimacijo (raven dokazov 2C). Priporočilo temelji na izvorni raziskavi SAFE,¹²⁰ ki je dokazala, da je uporaba humanih albuminov v heterogeni skupini kritično bolnih varna in enako učinkovita kot 0,9-odstotni NaCl. Podanaliza septičnih bolnikov znotraj raziskave SAFE¹²¹ je ugotovila, da so obeti za preživetje pri uporabi humanih albuminov značilno večji (29 %) kot, če se uporablja 0,9-odstotni NaCl. Razlike so bile zaznavne tudi, ko so bolnike stratificirali glede na njihovo izhodno koncentracijo serumskega albumina (< ali > 25g/l), vendar niso dosegle statistične značilnosti. Priporočila SSC temeljijo tudi na metaanalizi 17 raziskav.¹²² Uporaba humanih albuminov pri septičnih bolnikih je bila povezana z zmanjšano umrljivostjo (obeti za albumine v primerjavi z 0,9 % NaCl 0,82, interval zaupanja 0,67–1,0; p = 0,0047).

Opekline

Patofiziologija zgodnjega obdobja po opeklini poškodbi je zelo podobna dogajanju pri sepsi (obsežen vnetni odgovor in povečana permeabilnost kapilar). Zato so zadržki do HES pri opečenih enaki kot pri septičnih bolnikih. Dobro načrtovanih raziskav o vplivu raztopin HES pri opečenih z

zadostnim časom opazovanja je zelo malo. Ker trenutno ni dovolj dokazov, ki bi potrjevale klinične prednosti uporabe raztopin HES v primerjavi s kristaloidi, PRAC Evropske agencije za zdravila meni, da njihova uporaba pri opečenih ni upravičena.¹¹⁰

Zaključki

V sodobnih smernicah za perioperativno nadomeščanje tekočin je poseben poudarek na uporabi uravnoteženih raztopin, ki najmanj porušijo elektrolitsko in kislinsko-bazno ravnovesje. Ustaljeno nadomeščanje tekočin s fiziološko raztopino vodi v preveliko preobremenitev z natrijem in klorom, kar vodi v nastajanje edemov in hiperkloremično acidozo. Nadomeščanje tekočin z raztopinami glukoze in hipotoničnimi raztopinami pa lahko povzroči zmanjšanje osmotskega tlaka in možganski edem. Pomembno je, da količino dane tekočine odmerjamo za vsakega bolnika posebej, s čimer se izognemo hiper- in hipovolemiji. Potrebno je pravilno izbrati vrsto tekočine, saj s tem vplivamo na izid zdravljenja.

Na Sekcijskem sestanku Slovenskega združenja za anesteziologijo in intenzivno medicino 20. 11. 2014 v Ljubljani so bile predstavljene novosti v tekočinskem zdravljenju. Rezultati nedavnih raziskav so sprožili mnogo kritik in razhajanj v mnenjih o uporabi koloidnih raztopin, zato smo sprejeli le smernice za perioperativno zdravljenje z intravenskimi kristaloidnimi raztopinami.

Literatura

1. Internet: medical-dictionary. the free dictionary. com/milieu+interieur.
2. Strunden MS, Heckle K, Goetz AE, Reuter DA. Perioperative fluid and volume management: physiological basis, tools and strategies. *Annals of Intensive Care* 2011; 1: 2.
3. Marsh C, Brown J. Perioperative fluid therapy. *Anaesthesia and intensive care medicine* 2012; 13: 594–597.
4. Guidet B, Soni N, Della Rocca G, Kozek S, Vallet B, Annane D, James M. A balanced view of balanced solutions. *Crit Care* 2010; 14: 325.
5. Powell-Tuck J, Gosling P, Lobo DN, Allison SP, Carlson GL, Gore M, Lewington AJ, Pearse RM, Mythen MG. British Consensus Guidelines on Intravenous Fluid Therapy for Adult Surgical Patients; GIFTASUP. 2011.
6. Allison S. Fluid, electrolytes and nutrition. *Clin Med*. 2004; 4: 573–8.
7. Doherty M, Buggy DJ. Intraoperative fluids: how much is too much? *BJA* 2012; 109: 69–79.
8. Chappel D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Conzen P, Rehm M: A rational approach to perioperative fluid management. *Anesthesiology* 2008, 109: 723–40.
9. Jacob M, Saller T, Chappell D, Rehm M, Welsch U, Becker BF. Physiological levels of A-, B- and C-type natriuretic peptide shed the endothelial glycocalyx and enhance vascular permeability. *Basic Res Cardiol* 2013; 108: 347.
10. Girish PJ. Intraoperative fluid management. Z dne 10.9.2013; dostopno na: <http://www.uptodate.com/contents/intraoperative-fluid-management>.
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. Van Der Linden P, James M, Mythen M, Weiskopf RB. Safety of modern starches used during surgery. *Anesth Analg* 2013; 116: 35–48.
 13. Kozek-Langenecker SA. Effects of hydroxyethyl starch solutions on hemostasis. *Anesthesiology* 2005; 103: 654–60.
 14. Hahn RG. Volume kinetics for infusion fluids. *Anesthesiology* 2010; 113: 470–81.
 15. Lambert KG, Wakim JH, Lambert NE. Preoperative bolus and reduction of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing laparoscopic gynecologic surgery. *ANNA J* 2009; 77: 110–4.
 16. Pearse RM, Ackland GL. Perioperative fluid therapy. *BMJ* 2012; 26: 344.
 17. Wilson J, Woods I, Fawcett J, Whall R, Dibb W, Morris C, McManus E. Reducing the risk of major elective surgery: randomised controlled trial of preoperative optimisation of oxygen delivery. *BMJ* 1999; 24: 318: 1099–103.
 18. Sinclair S, James S, Singer M. Intraoperative intravascular volume optimisation and length of hospital stay after repair of proximal femoral fracture: randomised controlled trial. *BMJ* 1997; 11: 315: 909–12.
 19. Lobo DN, Bjarnason K, Field J, Rowlands BJ, Allison SP. Changes in weight, fluid balance and serum albumin in patients referred for nutritional support. *Clin Nutr* 1999; 18: 197–201.
 20. Lowell JA, Schifferdecker C, Driscoll DF, Benotti PN, Bistran BR. Postoperative fluid overload: not a benign problem. *Crit Care Med* 1990; 18: 728–33.
 21. Nisanevich V, Felsenstein I, Almogy G, Weissman C, Einav S, Matot I. Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery. *Anesthesiology* 2005; 103: 25–32.
 22. Holte K, Sharrock NE, Kehlet H. Pathophysiology and clinical implications of perioperative fluid excess. *Br J Anaesth* 2002; 89: 622–32.
 23. Mayberry JC, Welker KJ, Goldman RK, Mullins RJ. Mechanism of acute ascites formation after trauma resuscitation. *Arch Surg* 2003; 138: 773–6.
 24. Balogh Z, McKinley BA, Cocanour CS, Kozar RA, Valdivia A, Sailors RM, Moore FA. Supranormal trauma resuscitation causes more cases of abdominal compartment syndrome. *Arch Surg* 2003; 138: 637–42; discussion 642–3.
 25. Mythen MG, Swart M, Acheson N, Crawford R, Jones K, Kuper M, McGrath J, Horgan A. Perioperative fluid management: Consensus statement from the enhanced recovery partnership. *Perioperative medicine* 2012; 1: 2.
 26. Hausel J, Nygren J, Lagerkranser M, Hellström PM, Hammarqvist F, Almström C, Lindh A, Thorell A, Ljungqvist OA. Carbohydrate-rich drink reduces preoperative discomfort in elective surgery patients. *Anesth Analg* 2001; 93: 1344–50.
 27. Soop M, Nygren J, Myrenfors P, Thorell A, Ljungqvist O. Preoperative oral carbohydrate treatment attenuates immediate postoperative insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 280: 576–83.
 28. Pearse RM, Harrison DA, James P, Watson D, Hinds C, Rhodes A, Grounds RM, Bennett ED. Identification and characterisation of the high-risk surgical population in the United Kingdom. *Crit Care* 2006; 10: 81.
 29. Jhanji S, Dawson J, Pearse RM. Cardiac output monitoring: basic science and clinical application. *Anaesthesia* 2008; 63: 172–81.
 30. Kheterpal S, Tremper KK, Englesbe MJ, O'Reilly M, Shanks AM, Fetterman DM, Rosenberg AL, Swartz RD. Predictors of postoperative acute renal failure after noncardiac surgery in patients with previously normal renal function. *Anesthesiology* 2007; 107: 892–902.
 31. Corcoran T, Rhodes JE, Clarke S, Myles PS, Ho KM. Perioperative fluid management strategies in major surgery: a stratified meta-analysis. *Anesth Analg* 2012; 114: 640–51.
 32. Bennett-Guerrero E, Welsby I, Dunn TJ, Young LR, Wahl TA, Diers TL, Phillips-Bute BG, Newman MF, Mythen MG. The use of a postoperative morbidity survey to evaluate patients with prolonged hospitalization after routine, moderate-risk, elective surgery. *Anesth Analg* 1999; 89: 514–9.
 33. Nisanevich V, Felsenstein I, Almogy G, Weissman C, Einav S, Matot I. Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery. *Anesthesiology* 2005; 103: 25–32.
 34. Shepherd SJ, Pearse RM. Role of central and mixed venous oxygen saturation measurement in perioperative care. *Anesthesiology* 2009; 111: 649–56.
 35. Pearse RM, Holt PJ, Grocott MP. Managing perioperative risk in patients undergoing elective non-cardiac surgery. *BMJ* 2011; 343:d5759.
 36. Arieff AI, Ayus JC, Fraser CL. Hyponatraemia and death or permanent brain damage in healthy children. *BMJ* 1992; 304: 1218–22.
 37. Holliday MA, Segar WE. The maintenance need for water in parenteral fluid therapy. *Pediatrics* 1957; 19: 823–32.
 38. Ayus JC, Achinger SG, Arieff A. Brain cell volume regulation in hyponatremia: role of sex, age, vasopressin and hypoxia. *Am J Physiol renal Physiol* 2008; 295: 619–24.
 39. Murat I, Dubois MC. Perioperative fluid therapy in pediatrics. *Paediatr Anesth* 2008; 18: 363–70.
 40. Berry F. Practical aspects of fluid and electrolyte therapy. In: Berry F ed. *Anesthetic Management of Difficult and routine Pediatric Patients*. New York: Churchill Livingstone, 1986: 107–35.
 41. Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, et al. A rational approach to perioperative fluid management. *Anesthesiology* 2008; 109: 723–40.
 42. Bailey AG, McNaull PP, Jooste E, Tuchmann JB. Perioperative crystalloid and colloid fluid management in children: where are we and how did we get here? *Anesth Analg* 2010; 110: 375–90.
 43. Sumpelmann R, Becke K, Crean P, Jöhr M, Lönnqvist PA, Strauss JM, Veyckemans F. German Scientific Working Group for Paediatric Anaesthesia. European consensus statement for intraoperative fluid therapy in children. *Eur J Anaesthesiol* 2011; 28(9): 637–9.
 44. Sumpelmann R, Mader T, Dennhardt N, Witt L, Eich C, Osthaus WA. A novel isotonic balanced electrolyte solution with 1% glucose for intraoperative fluid therapy in neonates: results of a prospective multicentre observational postauthorisation safety study (PASS). *Paediatr Anaesth* 2011; 21: 1114–8.

45. Welborn L, McGill W, Hannallah R, Nisselson C, Ruttimann U, Hicks J. Perioperative blood glucose concentrations in pediatric outpatients. *Anesthesiology* 1986; 65: 543–7.
46. Bougle A, Harrois A, Duranteau J. Resuscitative strategies in traumatic hemorrhagic shock. *Annals of Intensive Care* 2013; 3: 1.
47. Kroll W, Polz W, Schimetta W. [»Small volume resuscitation«—does it open new possibilities in the treatment of hypovolemic shock?]. *Wien Klin Wochenschr* 1994; 106: 8–14.
48. Kroll W, Polz W, Colombo T, Steindorfer P. [Degree of substitution and volume expanding effect of various medium molecular weight hydroxyethyl starch solutions]. *Wien Klin Wochenschr* 1994; 106: 416–21.
49. Jacob M, Rehm M, Orth V, et al. Exakte Messung des Volumeneffektes von 6%iger Hydroxyethylstärke 130/0,4 (Voluven®) während präoperativer akuter normovolämer Hämodilution. *Der Anaesthesist* 2003; 52: 896–904.
50. Rehm M, Haller M, Orth V, et al. 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.
51. Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, et al. A rational approach to perioperative fluid management. *Anesthesiology* 2008; 109: 723–40.
52. James MFM, Michell WL, Joubert IA, et al. Resuscitation with hydroxyethyl starch improves renal function and lactate clearance in penetrating trauma in a randomized controlled study: the FIRST trial (Fluids in Resuscitation of Severe Trauma). *British Journal of Anaesthesia* 2011; 107: 693–702.
53. Guidet B, Martinet O, Boulain T, Philippart F, Pousset JF, Maizel J et al. Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: The CRYSTMAS study. *Crit Care* 2012; 16:R94.
54. Skhirtladze K, Base EM, Lassnigg A, et al. Comparison of the effects of albumin 5%, hydroxyethyl starch 130/0.4 6%, and Ringer's lactate on blood loss and coagulation after cardiac surgery. *British Journal of Anaesthesia* 2013.
55. Adamson RH, Lenz JF, Zhang X, et al. Oncotic pressures opposing filtration across non-fenestrated rat microvessels. *The Journal of Physiology* 2004; 557: 889–907.
56. Levick JR, Michel CC. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. *Cardiovascular Research* 2010; 87: 198–210.
57. Woodcock TE, Woodcock TM. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *British Journal of Anaesthesia* 2012; 108: 384–94.
58. Myburgh J, Bellomo R, Cass A. The Crystalloid versus Hydroxyethyl Starch Trial: protocol for a multi-centre randomised controlled trial of fluid resuscitation with 6% hydroxyethyl starch (130/0.4) compared to 0.9% sodium chloride (saline) in intensive care patients on mortality. *Intensive Care Med* 2011; 37: 816–23.
59. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Åneman A et al. 6S Trial Group; Scandinavian Critical Care Trials Group. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012; 367: 124–34.
60. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D et al. CHEST Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 2012; 367: 1901–11.
61. Müller R, Haase N, Wetterslev J, Perner A. Effects of hydroxyethyl starch in subgroups of patients with severe sepsis: exploratory post-hoc analyses of a randomised trial. *Intensive Care Med* 2013; 39: 1963–71.
62. Annane D, Siami S, Jaber S, Martin C, Elatrous S, Declère AD et al. Effects of Fluid Resuscitation With Colloids vs Crystalloids on Mortality in Critically Ill Patients Presenting With Hypovolemic Shock: The CRISTAL Randomized Trial. *JAMA* 2013; 310: 1809–17.
63. Deusch E, Gamsjäger T, Kress HG, Kozek-Langenecker SA. Binding of hydroxyethyl starch molecules to the platelet surface. *Anesth Analg* 2003; 97: 680–3.
64. Mittermayr M, Streif W, Haas T, et al. Hemostatic changes after crystalloid or colloid fluid administration during major orthopedic surgery: the role of fibrinogen administration. *Anesth Analg* 2007; 105: 905–17, table.
65. Kozek-Langenecker SA. Effects of hydroxyethyl starch solutions on hemostasis. *Anesthesiology* 2005; 103: 654–60.
66. Kind SL, Spahn-Nett GH, Emmert MY, et al. Is Dilutional Coagulopathy Induced by Different Colloids Reversible by Replacement of Fibrinogen and Factor XIII Concentrates? *Anesth Analg* 2013; 117: 1063–71.
67. Legendre C, Thervet E, Page B, et al. Hydroxyethylstarch and osmotic-nephrosis-like lesions in kidney transplantation. *The Lancet* 1993; 342: 248–9.
68. Feldheiser A, Pavlova V, Bonomo T, et al. Balanced crystalloid compared with balanced colloid solution using a goal-directed haemodynamic algorithm. *British Journal of Anaesthesia* 2013; 110: 231–40.
69. Gurbuz HA, Durukan AB, Salman N, et al. Hydroxyethyl starch 6%, 130/0.4 vs. a balanced crystalloid solution in cardiopulmonary bypass priming: a randomized, prospective study. *Journal of Cardiothoracic Surgery* 2013; 8: 71.
70. Van der Linden P, De VA, Hofer A, et al. Six Percent Hydroxyethyl Starch 130/0.4 (Voluven(R)) versus 5% Human Serum Albumin for Volume Replacement Therapy during Elective Open-heart Surgery in Pediatric Patients. *Anesthesiology* 2013.
71. Akkucuk FG, Kanbak M, Ayhan B, et al. The Effect of HES (130/0.4) Usage as the Priming Solution on Renal Function in Children Undergoing Cardiac Surgery. *Ren Fail* 2012; 35: 210–5.
72. Perel P, Roberts I. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; CD000567.
73. Perel P, Roberts I. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 6: CD000567.

74. Perel P, Roberts I, Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2:CD000567.
75. Hartog CS, Welte T, Schlattmann P, Reinhart K. Fluid Replacement With Hydroxyethyl Starch in Critical Care—a Reassessment. *Dtsch Arztebl International* 2013; 110: 443–50.
76. Nicolai H, Anders P, Louise IH, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.38–0.45 versus crystalloid or albumin in patients with sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ* 2013; 346.
77. Patel A, Waheed U, Brett S. Randomised trials of 6 % tetrastarch (hydroxyethyl starch 130/0.4 or 0.42) for severe sepsis reporting mortality: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2013; 39: 811–22.
78. Zarychanski R, Abou-Setta AM, Turgeon AF. Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2013; 309: 678–88.
79. Gattas D, Dan A, Myburgh J, et al. Fluid resuscitation with 6 % hydroxyethyl starch (130/0.4 and 130/0.42) in acutely ill patients: systematic review of effects on mortality and treatment with renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 2013; 39: 558–68.
80. Wiedermann CJ, Dunzendorfer S, Gaioni LU, et al. Hyperoncotic colloids and acute kidney injury: a meta-analysis of randomized trials. *Crit Care* 2010; 14:R191.
81. Martin C, Jacob M, Vicaud E, et al. Effect of waxy maize-derived hydroxyethyl starch 130/0.4 on renal function in surgical patients. *Anesthesiology* 2013; 118: 387–94.
82. Van der Linden P, James M, Mythen M, Weiskopf RB. Safety of modern starches used during surgery. *Anesth Analg* 2013; 116: 35–48.
83. Chappell D, Jacob M. Hydroxyethyl starch—the importance of being earnest. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine* 2013; 21: 61.
84. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care* 2013; 17:R76.
85. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2013; 30: 270–382.
86. Simon B, Ebert J, Bokhari F, et al. Management of pulmonary contusion and flail chest: an Eastern Association for the Surgery of Trauma practice management guideline. *J Trauma Acute Care Surg* 2012; 73:S351–S361.
87. Leibson CL, Brown AW, Ransom JE, et al. Incidence of traumatic brain injury across the full disease spectrum: a population-based medical record review study. *Epidemiology* 2011; 22: 836–44.
88. McHugh GS, Engel DC, Butcher I, et al. Prognostic value of secondary insults in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma* 2007; 24: 287–93.
89. van LN, Lingsma HF, Perel P, et al. Prognostic value of major extracranial injury in traumatic brain injury: an individual patient data meta-analysis in 39,274 patients. *Neurosurgery* 2012; 70: 811–8.
90. Chowdhury T, Cappellani RB, Schaller B, Daya J. Role of colloids in traumatic brain injury: Use or not to be used? *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology* 2013; 29: 299–302.
91. Myburgh J, Cooper DJ, S. Saline or Albumin for Fluid Resuscitation in Patients with Traumatic Brain Injury. *N Engl J Med* 2007; 357: 874–84.
92. Cooper DJ, Myburgh J, Heritier S, et al. Albumin resuscitation for traumatic brain injury: is intracranial hypertension the cause of increased mortality? *J Neurotrauma* 2013; 30: 512–8.
93. Reinhart K, Perner A, Sprung CL, et al. Consensus statement of the ESICM task force on colloid volume therapy in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2012; 38: 368–83.
94. Lukaszewicz AC, Soyer B, Payen D. Water, water, everywhere: sodium and water balance and the injured brain. *Curr Opin Anaesthesiol* 2011; 24: 138–43.
95. Lescot T, Degos V, Zouaoui A, et al. Opposed effects of hypertonic saline on contusions and noncontused brain tissue in patients with severe traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2006; 34: 3029–33.
96. Zeng HK, Wang QS, Deng YY, et al. Hypertonic saline ameliorates cerebral edema through downregulation of aquaporin-4 expression in the astrocytes. *Neuroscience* 2010; 166: 878–85.
97. Rockswold SB, Rockswold GL, Zaun DA, et al. A prospective, randomized clinical trial to compare the effect of hyperbaric to normobaric hyperoxia on cerebral metabolism, intracranial pressure, and oxygen toxicity in severe traumatic brain injury. *J Neurosurg* 2010; 112: 1080–94.
98. Bulger EM, May S, Brasel KJ. Out-of-hospital hypertonic resuscitation following severe traumatic brain injury: A randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304: 1455–64.
99. Bulger EM, May S, Kerby JD, et al. Out-of-hospital hypertonic resuscitation after traumatic hypovolemic shock: a randomized, placebo controlled trial. *Ann Surg* 2011; 253: 431–41.
100. Roquilly A, Loutrel O, Cinotti R, et al. Balanced versus chloride-rich solutions for fluid resuscitation in brain-injured patients: a randomised double-blind pilot study. *Critical Care* 2013; 17:R77.
101. Greene N, Bhananker S, Ramaiah R. Vascular access, fluid resuscitation, and blood transfusion in pediatric trauma. *Int J Crit Illn Inj Sci* 2012; 2: 135–42.
102. Wills BA, Dung NM, Loan HT, et al. Comparison of Three Fluid Solutions for Resuscitation in Dengue Shock Syndrome. *N Engl J Med* 2005; 353: 877–89.
103. Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, et al. Mortality after Fluid Bolus in African Children with Severe Infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2483–95.
104. Maitland K, George E, Evans J, et al. Exploring mechanisms of excess mortality with early fluid resuscitation: insights from the FEAST trial. *BMC Medicine* 2013; 11: 68.

105. Myburgh J, Finfer S. Causes of death after fluid bolus resuscitation: new insights from FEAST. *BMC Medicine* 2013; 11: 67.
106. Tuggle DW, Kuhn MA, Jones SK, et al. Hyperglycemia and Infections in Pediatric Trauma Patients. *The American Surgeon* 2008; 74: 195–8.
107. Dellinger RP et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012 *Intensive Care Med* 2013; 39: 165–228.
108. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M et al. German Competence Network Sepsis (SepNet). Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358: 125–39.
109. Priporočilo PRAC EMA z dne 13.6.2013 dostopno na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Solution_for_infusion_containing_hydroxyethyl_starch/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500144448.pdf
110. Priporočila PRAC EMA z dne 11.10.2013 dostopno na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Solutions_for_infusion_containing_hydroxyethyl_starch/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500151963.pdf
111. Priporočila FDA z dne 11.6.2013 dostopno na <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm358349.htm>
112. Müller RG, Haase N, Wetterslev J, Perner A. Effects of hydroxyethyl starch in subgroups of patients with severe sepsis: exploratory post-hoc analyses of a randomised trial. *Intensive Care Med* 2013; 39: 1963–71.
113. Puyana JC Resuscitation of hypovolemic shock. In: Fink M, Abraham E, Vincent JL, Kochanek PM, eds. *Textbook of Critical Care*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005: 1939–40.
114. Hartog CS, Kohl M, Reinhart K. A systematic review of third-generation hydroxyethyl starch (HES 130/0.4) in resuscitation: safety not adequately addressed. *Anesth Analg* 2011; 112: 635–45.
115. Boyd JH, Forbes J, Nakada TA, Walley KR, Russell JA. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med* 2011; 39: 259–65.
116. Sadaka F, Juarez M, Naydenov S, O'Brien J. Fluid Resuscitation in Septic Shock: The Effect of Increasing Fluid Balance on Mortality. *J Intensive Care Med*. 2013 Feb 27. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23753235.
117. Meybohm P, Van Aken H, De Gasperi A, De Hert S, Della Rocca G, Girbes AR et al. Reevaluating currently available data and suggestions for planning randomised controlled studies regarding the use of hydroxyethyl-starch in critically ill patients – a multidisciplinary statement. *Crit Care* 2013; 17:R166.
118. Kellum JA, Bellomo R, Ronco C. The concept of acute kidney injury and the RIFLE criteria. *Contrib Nephrol* 2007; 156: 10–16.
119. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A, Acute Kidney Injury Network: Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11:R31.
120. 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.
121. SAFE Study Investigators, Finfer S, McEvoy S, Bellomo R, McArthur C, Myburgh J, Norton R. Impact of albumin compared to saline on organ function and mortality of patients with severe sepsis. *Intensive Care Med* 2011; 37: 86–96.
122. Delaney AP, Dan A, McCaffrey J, Finfer S. The role of albumin as a meta-analysis. *Crit Care Med* 2011; 39: 386–91.