

# Perioperacinė skysčių terapija: senos problemos, nauji sprendimai

## Perioperative fluid therapy: old problems, new solutions

Audrius Andrijauskas<sup>1</sup>, Indrė Sakavičiūtė<sup>2</sup>, Juozas Ivaškevičius<sup>1</sup>, Narūnas Porvaneckas<sup>3</sup>,  
Giedrius Kvederas<sup>2</sup>, Darius Činčikas<sup>1</sup>, Justas Mažunaitis<sup>2</sup>, Ugnė Marmaitė<sup>4</sup>, Lina Sakalaitė<sup>4</sup>,  
Povilas Andrijauskas<sup>4</sup>, Gerda Sakalauskaitė<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Vilniaus universiteto Anesteziologijos ir reanimatologijos klinika, Šiltnamių g. 29, LT-04130 Vilnius, Lietuva*

<sup>2</sup> *Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas*

<sup>3</sup> *Vilniaus universiteto Reumatologijos, ortopedijos, traumatologijos, plastinės ir rekonstrukcinės chirurgijos klinika*

<sup>4</sup> *Lietuvos sveikatos mokslų universitetas*

*El. paštas: audrius.andrijauskas@mf.vu.lt*

<sup>1</sup> *Vilnius University Clinic of Anaesthesiology and Intensive Care, Šiltnamių Str. 29, LT-04130 Vilnius-43, Lithuania*

<sup>2</sup> *Medical Faculty, Vilnius University*

<sup>3</sup> *Vilnius University Clinic of Rheumatology, Orthopaedics, Traumatology, Plastic and Reconstructive Surgery*

<sup>4</sup> *Lithuanian University of Health Sciences*

*E-mail: audrius.andrijauskas@mf.vu.lt*

Perioperacinėje skysčių terapijoje vis dar lieka daugiau klausimų nei atsakymų. Prieš dešimtmetį įsivyravo individualus skysčių skyrimas vadovaujantis į tikslą nukreiptos skysčių terapijos (angl. *goal-directed fluid therapy*) algoritmais. Nors tuo metu tai buvo pažangus metodas, dabar jo naudojimo pagrįstumas jau sukelia diskusijų. Pavyzdžiui, abejojama, ar yra saugu, tikslinga ir fiziologiška maksimizuoti širdies susitraukimų jėgą. Taip pat įtariama, kad kraujotakos optimizavimas intraveniniais skysčiais gali sutrikdyti audinių hidrataciją. Deja, audinių skysčio tūrio matavimas ir jo pokyčių stebėseną yra neįmanomi klinikinėje praktikoje. Neseniai buvo sukurtas naujas metodas – mažasis infuzinis plazmos atskiedimo (mIPA) mėginys audinių hidratacijai netiesiogiai įvertinti. Atliekant mIPA mėginį taikomos nedidelės kristaloidų infuzijos, kurias skiria 5 min. laikotarpiai be skysčių, o pagrindinis tikslinis parametras yra plazmos atskiedimas. Trumpoje apžvalgoje taip pat aptariamos hemoglobino (SpHb™) neinvazyvaus matavimo galimybės plazmos atskiedimo stebėsenai. Aprašomi mIPA mėginio klinikinio išbandymo rezultatai ir ateities tyrimų hipotezės.

**Reikšminiai žodžiai:** audinių hidratacija, kristaloidų tirpalas, skysčių terapija, intersticinis skystis, hemoglobinas, plazmos atskiedimas, limfos apytaka, mikrocirkuliacija.

There are still more questions than answers in the current perioperative fluid therapy. The individualized goal-directed fluid therapy became the prevailing method a decade ago. However, now it is surrounded by the concerns and questions such as whether it is appropriate to maximize the cardiovascular performance. Also, there is a justified concern that it can be associated with the deterioration of body hydration status. The new method – minimal volume loading test (mVLT) – has been recently introduced for the indirect evaluation of the whole-body tissue hydration. It implies administration of consecutive relatively small crystalloid boluses separated by 5 minute periods without fluid. The plasma dilution is employed as the target parameter. The applicability of the noninvasive measurement of hemoglobin (SpHb™) is discussed. The results of the initial mVLT method validation studies are shortly described along with the hypotheses for the future research.

**Key words:** tissue hydration, crystalloid solution, fluid therapy, interstitial fluid, hemoglobin, plasma dilution, lymphatic turnover, microcirculation

## Įvadas

Intraveninė skysčių terapija yra svarbus gydymo komponentas perioperaciniu laikotarpiu. Deja, derinant ir dozuojant intraveninius skysčius vis dar daugiau klausimų negu atsakymų. Izoosmosiniai kristaloidų tirpalai (kristaloidai) yra plačiausiai naudojami intraveniniai skysčiai. Žmogaus organizmas dažniausiai prisitaiko prie gana didelio audinių hidracijos svyravimo, dėl to perioperacinis skysčių skyrimas vis svyravo tarp *liberalios taktikos* – skiriami „dideli“ skysčių kiekiai, ir *restriktyvios* – skiriami „maži“ skysčių kiekiai. Nors nė viena taktika nepasirodė pranašesnė, pastebėta, kad skysčių poreikis yra individualus, t. y. priklauso nuo organizmo savybių ir klinikinės situacijos. Todėl prieš dešimtmetį įsivyravo individualus skysčių dozavimas vadovaujantis į tikslą nukreiptos skysčių terapijos (angl. *goal-directed fluid therapy*) algoritmais. Nors tuo metu tai buvo pažangus metodas, siejamas su geresne gydymo baigtimi, prieštaringi vėlesnių klinikinių tyrimų rezultatai sukėlė abejonių dėl metodo naudojimo pagrįstumo. Skirtingų baigčių priežastis galėjo būti nevienoda pacientų perioperacinės hidracijos būklė, nes iki šiol nėra patikimo metodo nei įvertinti, nei suvienodinti hidraciją. Trumpoje apžvalgoje aptariamos aktualios perioperacinės skysčių terapijos problemos, naujos hipotezės, teorijos ir metodai.

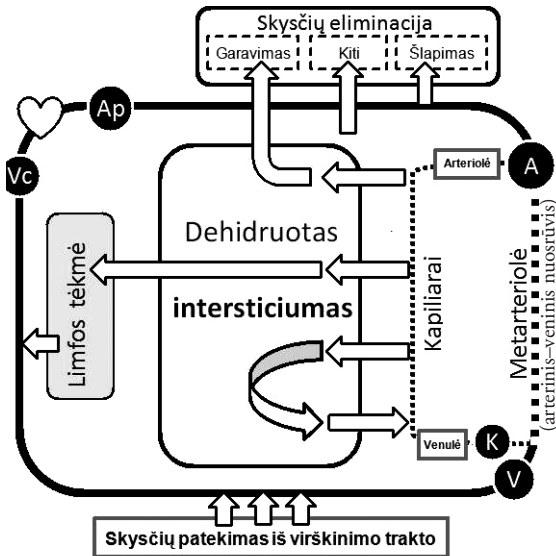
## Literatūros apžvalga

### *Kristaloidai perioperaciniu laikotarpiu*

*Kristaloidai skysčių terapijoje.* Izoosmosiniai kristaloidų tirpalai (kristaloidai) yra skirti kūno audinių hidratacijai [1], tačiau jų klinikinis panaudojimas yra daug plates-

nis. Pavyzdžiui, nors kristaloidas yra pagrindinis skystis šalinant kūno skysčių trūkumą (dehidraciją), jis yra tik pagalbinis, arba „avarinis“, tirpalas (kai nėra pasirinkimo) papildant cirkuliuojantį tūrį netekus kraujo. Be to, perioperaciniu laikotarpiu kristaloidai skiriami vaistams suleisti į veną. Jei šie tirpalai yra lašinami nuolatine infuzija, tada jie aktyviai dalyvauja pernešant vaistus į audinius. Tai naudojama atliekant intraveninę anesteziją (angl. *total intravenous anesthesia* – TIVA) arba skiriant tikslinę medikamentų infuziją (angl. *target controlled infusion* – TCI). Šių metodų efektyvumui ir saugumui svarbu pasiekti ir palaikyti pastovų tikslinį plazmos atskiedimą, nes jo svyravimai keičia ne tik medikamentų koncentraciją plazmoje, bet ir kraujo fizines savybes (reologiją). Deja, kristaloido infuzijų sukeliama plazmos atskiedimo negalima patikimai numatyti remiantis tik cheminėmis ir fizinėmis tirpalo savybėmis, nes kristaloido liekamajam tūriui kraujotakoje turi įtakos skysčių eliminacija (1 pav.), transkapiliarinės skysčių filtracijos ir absorbcijos santykis, limfos tėkmė į centrinės venas [2–6]. Be to, net ir faktinio atskiedimo stambiose kraujagyslėse stebėseną neįmanoma realiu laiku, nes būtina iširti kraujo mėginius.

*Skysčiai kūno audiniuose: trūkumas ar perteklius?* Siekiant kristaloidų infuzijos efektyvumo ir saugumo, turėtų būti stebimas intersticinio skysčio tūris ir jo pokyčiai. Deja, klinikinėje praktikoje tai neįmanoma, dėl to nustatomi tik jau įsigalėję audinių hidratacijos sutrikimai [7], kurie gali sukelti gyvybei pavojingų komplikacijų, pavyzdžiui, plaučių edemą [8]. Nors sergant gali išlikti gera organizmo adaptacija prie audinių hidratacijos svyravimų, kritinių būklių pacientams ir tiems, kuriems atliekamos didelės chirurginės operacijos, reikalinga



A – suminė prekapiliarinė arterinio kraujo tėkmė, V – suminė pokapiliarinė veninio kraujo tėkmė, K – suminė kapiliarinio kraujo tėkmė venulėse, Ap – kraujo tėkmė plaučių arterijoje, Vc – kraujo tėkmė tuščioje venoje

**1 pav.** Hidruojančio skysčio pasiskirstymo tarp organizmo terpių modelis. Iliustruojamas atvejis, kai audinių dehidracijos būklėje iš virškinimo trakto į kraujotaką patenkančio skysčio tūris yra lygus suminei skysčių eliminacijai. Skysčiai audiniuose nesikaupia, nes filtracijos ir absorbcijos tūrio skirtumas pašalinamas iš audinių limfos pavidalu ir tiesioginės eliminacijos būdu (pvz., skysčiui garuojant). Schemoje kiekviena rodyklė atitinka vienodą skysčio tūrį

optimali ir individualizuota skysčių terapija [9–11]. Chirurginio paciento būklė gali būti susijusi su skysčių trūkumu (dehidracija), kuris dažnai pasitaiko dėl priešoperacinio badavimo [12], arba skysčių pertekliumi (hiperhidracija), kuri dažna pooperaciniu laikotarpiu dėl intensyvios infuzinės terapijos [7]. Žinoma, šios būklės gali išsivystyti ir dėl pirminio vandens apykaitos sutrikimo [13]. Blogiausia yra tai, kad klinikinėje praktikoje tikslus skysčių trūkumas ar perteklius lieka nežinomas, nes negali būti išmatuotas. Vadovėliai ir knygos pateikia įvairias apytiksliai skysčių trūkumo ir jų netekimo skaičiavimo formules [14]. Dėl nepakankamo klinikinio patikimumo ir praktiškumo šios formulės taikomos retai [15]. Į matematinius modelius klinikinėje praktikoje taip pat retai atsižvelgiama dėl jų sudėtingumo, nepakankamo patikimumo ir techninių ypatumų [16]. Tikriausiai pažangiausias ir labiausiai įvairiose kliniki-

nėse situacijose pasiteisinęs metodas yra tūrio kinetinė analizė [17–19]. Šis metodas remiasi farmakokinetikos principų taikymu skysčių terapijai. Deja, kas 5 min. būtina matuoti kraujo hemoglobino koncentraciją infuzijos metu ir 90 minučių be skysčių po infuzijos pabaigos. Klinikinėje praktikoje tai nepriimtina. Deja, minėto trūkumo nepavyko panaikinti net pritaikius naujausią tęstinę neinvazyvią hemoglobino (SpHb™) stebėseną „Radical 7“ prietaisu (Masimo Korp., Irvine, JAV) [20]. Iki šiol svarbiausias tūrio kinetinės analizės nuopelnas klinicinei praktikai yra šiuo metodu sukurtos nomogramos, kurios rodo infuzijos greitį ir laiką, reikalingą norimam plazmos atskiedimui pasiekti esant nesudėtingoms klinikinėms situacijoms [19].

### Individualizuota skysčių terapija

*Skysčių terapijos strategijos.* Nors fiziologinis rezervas leidžia adaptuotis prie neracionalios skysčių terapijos [11, 21], dažniausiai neišvengiama perioperacinės audinių edemos ir jų oksigenacijos sutrikimo, žaizdų gijimo problemų ir koaguliacijos sutrikimų, kardiologinių komplikacijų ir uždelsto pooperacinio žarnyno motorikos atsitaikymo [7]. Ilgainiui skysčių skyrimo strategijos keitėsi pereidamos nuo vieno kraštutinumo (*liberali taktika* – skiriami „dideli“ skysčių kiekiai) prie kito (*restriktyvi* – skiriami „maži“ skysčių kiekiai), bet nė viena nebuvo pranašesnė už kitą [22]. Negana to, nepasiekta susitarimo, koks sulašintų skysčių tūris gali būti lakomas „dideliu“, o koks – „mažu“. Visgi šių taktikų tyrimai išskėlė naujų klausimų. Pavyzdžiui, kodėl liberalus skysčių skyrimas didina komplikacijų dažnį po gaubtinės žarnos operacijos, bet gerina baigtį po laparoskopinės cholecistektomijos [11]? Vėliau buvo nustatyta, kad skysčių poreikis skiriasi priklausomai nuo individualių fiziologinių savybių ir klinikinų aplinkybių, iš jų organizmo reakcijos į anesteziją bei operaciją [7]. Todėl daugiau nei prieš dešimtmetį tradicinę praktiką, kai skysčių tūris nustatomas iš anksto, pakeitė individualus skysčių skyrimas, t. y. *į tikslą nukreipta skysčių terapija* (tikslinė skysčių terapija, **TST**; angl. *goal-directed fluid therapy*) [10, 11]. Nors šis pavadinimas literatūroje pirmą kartą pasirodė prieš dešimtmetį [24], toks skysčių skyrimo principas yra naudojamas daugiau nei 25 metus [25]. Taip siekiama individualiai maksimizuoti su kraujotaka susijusius tikslinius parametrus [23]. Manoma, kad

skysčių skirti tikslinga tik tol, kol infuzija gerokai didina *statinius parametrus*. Pavyzdžiui, infuziją *tikslinga tęsti*, jeigu po 200 ml koloido boliuso praėjus 5 min. širdies sistolinis tūris padidėja >10 proc. pradinio atžvilgiu [23]. Numatomas atsakas į skysčių infuziją nustatomas *dinaminiais* parametrais, tokiais kaip širdies sistolinio tūrio variacija (svyravimų amplitudė) dirbtinės plaučių ventilacijos ciklo metu [26]. Intratorakalinio slėgio svyravimo sukeliama veninio pritekėjimo į širdį kitimas imituoja skysčių infuzijos sukiamus prieškrūvio pokyčius. Tai leidžia numatyti statinio parametro atsaką į būsimą skysčių skyrimą. Infuzija *tikslinga*, jeigu dinaminis parametras yra >10 proc. Taip išvengiama nereikalingo skysčių mėginio, bet būtina dirbtinė plaučių ventilacija ir sinusinis širdies ritmas, o tai riboja metodo pritaikomumą. Negalima nepaminti ir keisto fakto – iki šiol literatūroje nėra vienodos su TST susijusios terminijos [27, 28], o tai klaidina skaitytojus [29].

*Intraveninis skysčių mėginys: tipo ir tūrio dilema.* Skysčių terapijai naudojami trys infuzijos režimai: *intraveninis skysčių mėginys* (angl. *fluid challenge*), *palaiKOMoji* ir *įsotinamoji skysčių infuzija* (angl. *fluid loading*) [30]. Skysčių mėginys leidžia nuspręsti, ar reikia įsotinosios infuzijos [25]. Mėginio infuzija turi būti kiek galima greitesnė, o tūris kuo mažesnis, tačiau pakankamas, kad būtų galima įvertinti tikslinio parametro nuokrypio efektyvumą. Intraveninį skysčių mėginį TST algoritmuose sudaro per 5 min. sulašinamas 200 ml koloido tūris ir paskesnis 5 min. laikotarpis be skysčių. Vis dėlto kyla klausimų be atsakymų, pavyzdžiui: „Ar tokio tūrio naudojimas pagrįstas įrodymais?“, „Ar koloidinis tirpalas yra tinkama skysčių rūšis?“ ir „Kokia yra koloidų ir kristaloidų sąveika?“ Atliekant intraveninį skysčių mėginį pirmenybė teikiama *plazmos tūrį didinantiesiems tirpalams*, nes jie sukelia efektyvų ir lengvai prognozuojamą plazmos tūrio didėjimą. Tikimasi, kad tai pagerins širdies ir kraujagyslių veiklą, jei yra tam reikalingas fiziologinis rezervas. Žinoma, skiriant kristaloidų tūrius, gerokai didesnius nei koloidų, taip pat galima pasiekti panašų kraujo tūrio padidinimą, kaip kompensuojant ūmų kraujo netekimą. Visgi mažesnis pooperacinis mirtinumumas nustatytas, kai TST algoritmuose naudojami koloidai [31]. Be to, žarnyno edema esti mažesnė, kai perioperaciniu laikotarpiu ribojami kristaloidai [32, 32]. Ieškant racionalaus koloidų ir kristaloidų derinio

buvo prieita prie išvados, kad kristaloidus tikslinga skirti restriktviai („kuo mažiau“) ir koloidus – pagal TST algoritmus [34, 35]. Deja, iki šiol nėra vienos nuomonės, koks kristaloidų kiekis yra restriktyvus. Mažiausias efektyvus koloidų tūris, būtinas intraveniniam skysčių mėginiui TST algoritmuose, taip pat nežinomas. Mulleris neseniai tyrė šią problemą [36] atlikdamas tyrimą su *mažuoju skysčių mėginiu* (angl. *mini fluid challenge*). Nustatyta, kad kraujo tėkmės aortoje padidėjimas po 100 ml koloido boliuso leido patikimai prognozuoti atsaką į vėliau sulašintą didesnę (400 ml) koloido boliusą. Vis dėlto būtų saugiau tęsti 100 ml boliusus, nes mažasis skysčių mėginys neparodo miokardo kontraktilumo rezervo, kurį būtų galima mobilizuoti skysčiais toliau didinant veninį pritekėjimą į širdį (prieškrūvį).

*Tikslinių parametrų stebėseną: ar ji optimali?* Su kraujotaka susijusių tikslinių parametrų stebėsenos klinikinis pritaikomumas ir prieinamumas taikant TST algoritmus lieka problemiškas. Statinių ir dinaminių parametrų stebėsenai naudojamos skirtingos technologijos, kurios remiasi įvairiais fiziologiniais principais. Deja, tiksliausi metodai vis dar invazyvūs, nepatogūs ir sudėtingi [37]. Reikalingas tinkamai išmokytas personalas, tam tikra paciento padėtis, sedacija ar net bendroji nejauta ir mechaninė plaučių ventilacija, o tai labai riboja daugelio metodų klinikinį pritaikomumą [38]. Įdomu tai, kad stebėsenos metodas niekada nebuvo pagrindinis veiksnys, gerinantis gydymo baigtį [39]. Be to, net sudėtingiausia stebėseną gali būti nepakankama ir net pavojinga, nes gali didinti perioperacinių komplikacijų dažnį [40]. Manoma, kad tik derinant stebėseną su patikimais parametrų vertinimo algoritmais galima tikėtis geros baigties [39]. To ir siekia naujausi mokslo tyrimai.

2007 metais Jacobas rašė, kad „reikia ieškoti būdų, kaip suteikti racionalią skysčių terapiją pacientams, kurių sudėtinga stebėseną neįmanoma dėl logistikos ar finansinių priežasčių“ [15]. Atrodo, nedaug kas pasikeitė. Neseniai redaktoriaus skiltyje J. L. Vincentas akcentavo, kad „reikia sukurti paprastą ir veiksmingą metodą, kuriuo atsakas į nedidelį intraveninio skysčio mėginį būtų greitai ir objektyviai įvertintas, o įsotinamoji infuzija skirta tik tiems, kuriems ji bus naudinga“ [30]. Dar daugiau problemų ir klausimų, susijusių su kūno hidracijos stebėseną. Seniai ieškoma būdų įvertinti individualią hidracijos būklę paprastomis priemonėmis,

tačiau tai įmanoma tik esant dideliems nukrypimams nuo normos [11]. Matyt, tam būtinos naujos idėjos.

*Į tikslą nukreiptos skysčių terapijos pavojai: faktai ir hipotezės.* Į tikslą nukreiptos skysčių terapijos algoritmais siekiama maksimizuoti su kraujotaka susijusius tikslineis parametrus. Taip tikimasi optimizuoti hemodinamiką, audinių ir organų perfuziją. Susirūpinimą kelia tai, jog tam būtinas plazmos tūrio padidėjimas koloidais gali sutrikdyti audinių hidracijos procesus. Visų pirma, koloidai neaprūpina plazmos laisvuoju vandeniu, reikalingu audinių hidratacijai. Be to, nustatyta, kad yra fiziologinis tikslinis kraujo tūris, kurį organizmas stengiasi atkurti po skysčių infuzijos sukeltų nuokrypių. Perioperacinės kristaloidų [22, 41] ir koloidų [42] infuzijos sukelia greitesnę vėliau sulašinto kristaloido eliminaciją. Teoriškai tikėtina, kad kristaloido infuzijos eliminacija taip pat yra greitesnė, jei normovolemijos sąlygomis po jos lašinamas koloidas. Hipotezė remiasi tuo, jog su koloidu „surištas“ vanduo negali būti pašalintas taip greitai kaip kristaloiduose esantis „laisvas“ vanduo, nes tam būtinas koloido fermentinis skilimas ir eliminacija trunka gana ilgai – valandomis. Todėl, siekiant atkurti fiziologinį tikslinį kraujo tūrį, iš plazmos gali būti išstumiamas laisvasis (hidracijai skirtas) vanduo ir deponuojamas elastinguose audiniuose, pvz., odoje. Todėl, kad ir kokia būtų izosmosinių-izoonkotinių skysčių lašinimo seka, jų plazmos atskiedimo efektyvumas turėtų mažėti pasiekus individualų fiziologinį tikslinį kraujo tūrį. Tokiu atveju plazmos atskiedimo efektyvumas turi mažėti atliekant kartotinius intraveninio skysčio mėginius tiek su kristaloidais, tiek su koloidais. Tai hipotezė tyrimams ieškant racionalaus kristaloidų ir koloidų derinimo.

Minėtos prielaidos apie galimą audinių hidracijos procesų sutrikdymą taikant TST algoritmus netiesiogiai paaiškina prieštarigus klinikinių tyrimų rezultatus, gautus analizuojant perioperacinę į tikslą nukreiptą skysčių terapiją. Praėjusio dešimtmečio publikacijose [43–47] ryškiniami jos pranašumai – geresni funkciniai parametrai, trumpesnis hospitalizacijos laikas ir sergamumas po didelių operacijų, tačiau naujausi duomenys verčia susirūpinti [48, 49]. Pavyzdžiui, Challandas nerado jokios TST naudos pacientams, kuriems buvo atliktos didelės apimties storosios žarnos operacijos, ir jiems buvo nustatyta ilgesnė hospitalizacijos trukmė

[48]. Tikėtina, kad prieštarigus tyrimų rezultatus lėmė skirtingos organizmo hidratacijos būklės, t. y. kraujotakos optimizavimas koloidais galėjo sutrikdyti audinių hidraciją, o nuo jos labai priklauso chirurginių žaizdų gijimas ir funkcinė rehabilitacija. Matyt, būtina tobulinti TST algoritmus ir ieškoti naujų tikslių parametrų, kurie leistų įvertinti kūno hidracijos pokyčius.

### ***Plazmos atskiedimas: naujas tikslinis parametras***

*Kraujo tūrio ir hemodinamikos sąveikos fiziologija.* Remiantis kraujotakos fiziologija, plazmos atskiedimo sukeltas cirkuliuojančio tūrio padidėjimas sužadina grandininę reakciją: idealiu atveju kraujo tūrio didėjimas gerina veninį pritekėjimą į širdį, savo ruožtu – širdies susitraukimų jėgą ir išstumiamo kraujo tūrį (sistolinį tūrį), dėl to gerėja audinių perfuzija. Intraveninio skysčių mėginio *plazmos tūrio didinimo efektyvumas* apibūdina skysčių infuzijos gebą sukelti kraujo tūrio padidėjimą, kuris galbūt sužadintų minėtą grandininę reakciją. Deja, efektyvumo skaičiavimo formulėse naudojama apytiksliai normalaus kraujo tūrio reikšmė įveda reikšmingą paklaidą [50–53]. Siekiant jos išvengti, plazmos tūrio didinimo efektyvumas alternatyviai apibūdinamas *plazmos atskiedimo efektyvumu*. Jis apskaičiuojamas iš *plazmos atskiedimo*, kuris nuo seno naudojamas tūrio kinetinėje analizėje kaip patikimas plazmos tūrio didėjimo rodiklis [19]. Plazmos atskiedimo efektyvumas – tai frakcinis plazmos atskiedimo pokytis, kurį sukelia intraveninis skysčių mėginys, o plazmos atskiedimas apibūdinamas frakciniu hemoglobino koncentracijos pokyčiu pradinio atžvilgiu. Be to, nors intraveniškai sulašinti skysčiai patenka į kraują, skysčio pasiskirstymo tarp organizmo terpių skaičiavimai atliekami nustatant plazmos atskiedimą, nes tik jis yra svarbus nusistovint pusiausvyrai su audinių skysčiais [19]. Taigi, teoriškai plazmos atskiedimas gali būti laikomas tiksliu parametru. Jį gali būti itin aktualu naudoti tose klinikinėse situacijose, kai su kraujotaka susijusių parametrų stebėseną yra nepritaikoma arba neprieinama.

*Plazmos atskiedimo ir hemodinamikos parametrų koreliacija.* Širdies sistolinis tūris (kraujo išvairo efektyvumas) padidėja dėl kristaloido infuzijos tik jeigu iki infuzijos širdies raumuo dar nebūna pasiekęs didžiausios susitraukimo jėgos ir jeigu plazmos

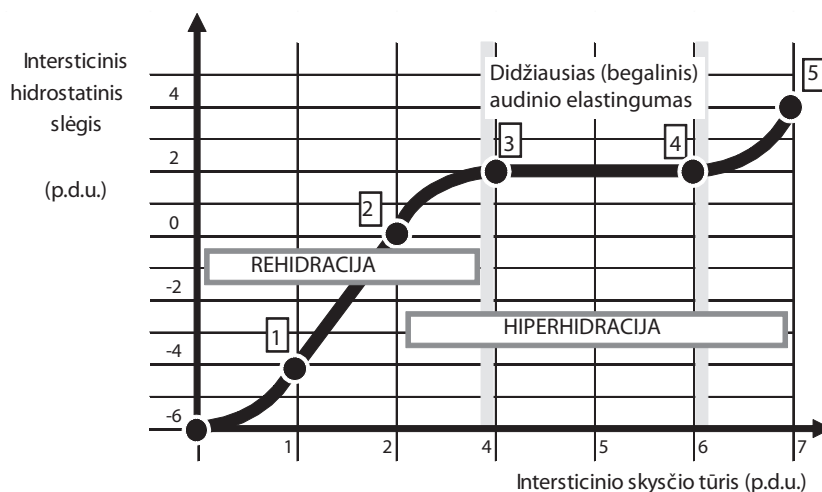
atskiedimas efektyviai padidina kraujo tūrį ir veninį pritekėjimą į širdį (prieškrūvį). Tokie išoriniai veiksniai kaip padidėjęs intratorakalinis slėgis (dirbtinė ventiliacija, laparoskopinė intervencija) gali riboti prieškrūvio padidėjimą didėjant kraujo tūriui [28]. Tai paaiškina didelę hemodinaminio atsako į skysčių infuziją įvairovę. Pavyzdžiui, tik 40–72 proc. intensyviosios terapijos pacientų, kurių hemodinamika nestabili, į skysčių boliusus reagavo smarkiai padidėjusiu sistoliniu ir minutiniu tūriu [54]. Menkas atsakas gali būti nulemtas vieno arba kelių veiksnių (4 pav.): nepakankamo kraujo tūrio padidėjimo; nepakankamo prieškrūvio padidėjimo arba smarkaus pokrūvio padidėjimo; nepakankamos širdies raumens susitraukimo jėgos atsargos, kai didžiausia jėga jau būna pasiekta iki infuzijos (aukščiausia Franko-Starlingo kreivės dalis).

Tūrio kinetinė analizė parodė, kad plazmos tūrio padidėjimas esant normovolemijai siekia 20 proc. infuzuoto kristaloido tūrio, tačiau padidėja iki 75 proc. hipovolemijos sąlygomis, pavyzdžiui, po ūmaus kraujo netekimo [55]. Hemodinamika aiškiai pagerėjo, kai 25 ml kg<sup>-1</sup> Ringerio laktato infuzijos pabaigoje kraujo-

takoje buvo likę 54 proc. infuzijos tūrio, tačiau hemodinamikos pagerėjimas menkas, kai plazmoje buvo likę tik 25 proc. tūrio [56]. Šie rezultatai rodo, kad tas pats kristaloidinių skysčių tūris gali skirtingai atskiesti plazmą, bet tik smarkus atskiedimas gerina hemodinamiką. Kliniškai reikšminga išvada yra ta, kad esant mažam kristaloido infuzijos plazmos atskiedimo efektyvumui hemodinamikos pagerėjimo tolesne skysčio infuzija gali būti siekiama tik audinių tinimo sąskaita. Iš to išplaukia hipotezė ateities tyrimams: hemodinaminis atsakas labai mažėja, mažėjant kartotinių infuzinių mėginių plazmos atskiedimo efektyvumui (ir atvirkščiai).

### *Pritaikomoji fiziologija naujuose skysčių terapijos metuose*

*Plazmos atskiedimas: audinių elastingumo ir limfos tėkmės įtaka.* Kristaloido infuzijos sukeliama plazmos atskiedimo negalima patikimai numatyti remiantis tik cheminėmis ir fizikinėmis tirpalo savybėmis, nes kristaloido liekamajam tūriui kraujotakoje turi įtakos skysčių eliminacija, transkapiliarinės skysčių filtracijos ir absorbcijos santykis [2] ir limfos tėkmė [3] į centrinės venas



p.d.u. – procedūrai nustatytas vienetas (Confirmed minutes for the meeting in Uppsala 2008-10-23–25 (Report). Committee and Subcommittee on Nomenclature, Properties and Units (SC-C-NPU), IUPAC–IFCC. 2008. Retrieved September 10, 2010).

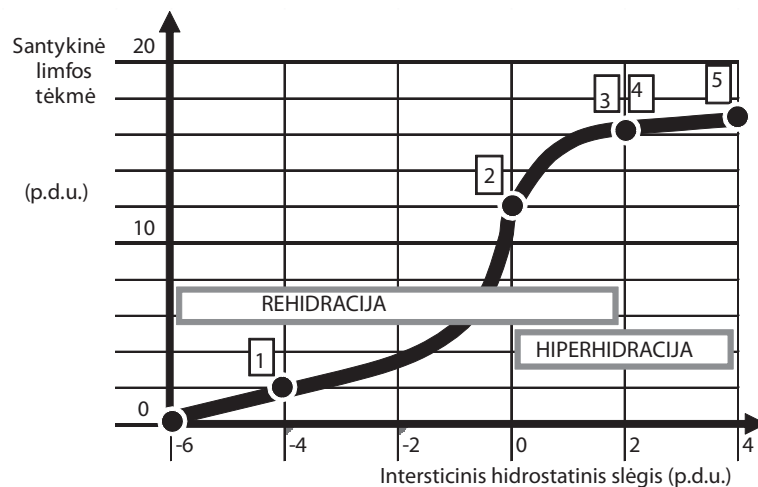
Nupiešta remiantis duomenimis iš Auckland K, Reed RK. *Physiol Rev* 1993; 73(1): 1–78.

**2 pav.** Audinių skysčio tūrio ir intersticinio hidrostatinio slėgio pokyčių priklausomybės hidracijos metu modelis. Taškai 1–5 schemiškai atspindi pokyčius, kuriuos gali sukelti penki intraveniniai kristaloidų mėginiai (5 infuzijos, kurias skiria 5 min. laikotarpiai be skysčių). Elastingumas – tai intersticinio skysčio tūrio ir slėgio pokyčių santykis. Rehidracijos metu jis mažėja (poslinkis nuo 1 iki 2 taško schemeje), tačiau smarkiai didėja rehidracijos pabaigoje ir hiperhidracijos pradžioje (nuo 2 iki 3 taško) ir tampa didžiausias (begalinis) hiperhidracijai progresuojant (nuo 3 iki 4 taško), o tada vėl ima mažėti (nuo 4 iki 5 taško)

(1 pav.). Filtracijos ir absorbcijos santykiui daro įtaką transkapiliarinio, o limfos tėkmei – intersticinio hidrostatinio slėgio pokytis. Abiejų pokyčių išreikštumas labai priklauso nuo intersticinio skysčio kaupimosi [4], nes pastarasis keičia audinių elastingumą (angl. *tissue fluid compliance*). Elastingumas yra intersticinio skysčio tūrio ir hidrostatinio slėgio pokyčių santykis [2]. Kaupiantis skysčiui, jis kinta netolygiai (2 pav.) – mažėja audinių rehidracijos metu, bet jos pabaigoje bei hiperhidracijos pradžioje ima smarkiai didėti [2–6]. Tolesnės hiperhidracijos metu elastingumas didėja iki begalybės [57, 58]. Kai pasiekama tam tikra elastingumo anatominė riba, jis vėl ima mažėti. Skysčio kaupimąsi apibūdina intersticinio skysčio tūrio ir limfos tėkmės pokyčių skirtumas. Kai audinio elastingumas yra didžiausias (hiperhidracijos metu), intersticinis hidrostatinis slėgis kurį laiką lieka pastovus, nors audinių skysčio tūris didėja (2 pav.). Prieš tai didėjusi limfos tėkmė tampa pastovi, ir skysčių kaupimasis audiniuose pasiekia didžiausią intensyvumą (3 pav.). Izoliuoto audinio modelyje plazmos atskiedimo efektyvumas smarkiai mažėtų rehidracijos pabaigoje ir

hiperhidracijos pradžioje dėl didėjančio audinio elastingumo ir skysčio kaupimosi jame (4 pav.). Atskiedimo efektyvumas imtų didėti, kai hiperhidracijos metu pasiektas didžiausias audinių elastingumas imtų mažėti.

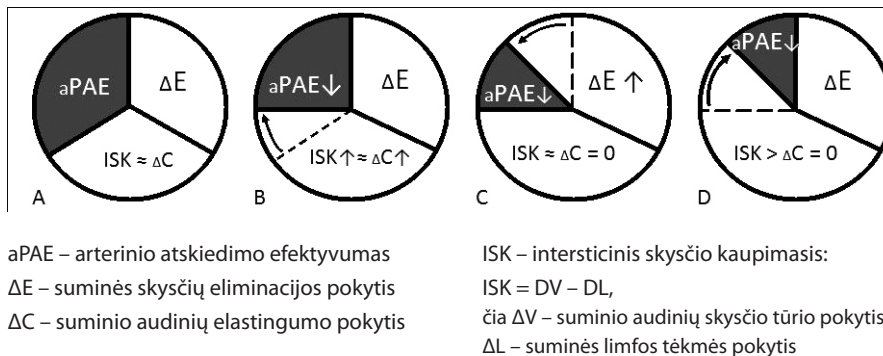
*Plazmos atskiedimas: kapiliarinio hidrostatinio slėgio įtaka.* Be audinių elastingumo, transkapiliariniam hidrostatiniam slėgiui daro įtaką kapiliarinis hidrostatinis slėgis. Nustačius fndotelinio glikokalikso sluoksnio svarbą transkapiliariniam skysčių balansui, buvo peržiūrėtas Starlingo dėsnio taikymas [35]. Paaiškėjo, kad tik glikokalikso pažeidimas, pavyzdžiui, dėl uždegimo ar kraujotakos perkrovos, leidžia veikti „klasikinėms“ Starlingo jėgoms. Todėl transkapiliarinis hidrostatinis slėgis tapo lemiamu transkapiliarinės skysčių pusiausvyros veiksniumi, kai glikokalikso sluoksnis yra nepažeistas, nes pastarasis neleidžia pasireikšti transkapiliariniam koloido-osmosiniam slėgiui. Visgi teoriškai audinių osmosinio slėgio įtaka transkapiliariniam skysčių judėjimui gali pasireikšti netiesiogiai – per metaboliškai sužadinto kapiliarinio hidrostatinio slėgio pokyčius. Kapiliarinis hidrostatinis slėgis priklauso nuo arteriolių ir venulių



p.d.u. – procedūrai nustatytas vienetas (Confirmed minutes for the meeting in Uppsala 2008-10-23–25 (Report). Committee and Subcommittee on Nomenclature, Properties and Units (SC-C-NPU), IUPAC–IFCC. 2008. Retrieved September 10, 2010).

Nupiešta remiantis duomenimis iš Baron WF, Boulepaep EL. Medical Physiology, 2003.

**3 pav.** Limfos tėkmės ir intersticinio hidrostatinio slėgio pokyčių priklausomybės hidracijos metu modelis. Kaip ir 2 pav., taškai 1–5 atspindi pokyčius, kuriuos gali sukelti penki intraveniniai kristaloidų mėginiai (5 infuzijos, kurias skiria 5 min. laikotarpiai be skysčių). Rehidracijos metu limfos tėkmė didėja netolygiai: smarkiai didėja rehidracijos metu (poslinkis nuo 1 iki 2 taško schemeje), tačiau didėjimas sulėtėja jos pabaigoje ir hiperhidracijos pradžioje (nuo 2 iki 3 taško), nesikeičia hiperhidracijai progresuojant (nuo 3 iki 4 taško), o vėliau didėja minimaliai (nuo 4 iki 5 taško). Audinių skysčio kaupimasis yra didžiausias hiperhidracijai progresuojant (nuo 3 iki 4 taško), nes hidrostatinis slėgis ir limfos tėkmė nesikeičia didėjant audinių skysčio tūriui (2 pav.)



**4 pav.** Kristaloidų infuzijos (intraveninio skysčių mėginio) sukkelto parametų pokyčio tarpusavio santykių pavyzdžiai. (A) Arterinio atskiedimo efektyvumo, skysčių eliminacijos ir audinių elastingumo pokyčiai yra lygūs:  $0 < aPAE = \Delta E = \Delta C \approx ISK$ . (B) Vienodi audinių elastingumo ir intersticinio skysčio kaupimosi pokyčiai, susiję su nekintančia eliminacija, lemia arterinio atskiedimo efektyvumo mažėjimą:  $0 < aPAE < \Delta C \approx ISK > \Delta E = 0$ . (C) Eliminacijos padidėjimas sukelia papildomą tokio paties dydžio arterinio atskiedimo efektyvumo mažėjimą:  $0 < aPAE < \Delta E > \Delta C \approx ISK = 0$ . (D) Audinių elastingumui pasiekus maksimalią reikšmę, kai hidrostatinis slėgis audiniuose nesikeičia intersticinio skysčio kaupimosi metu, arterinio atskiedimo efektyvumas mažėja

sfinakterių tonuso santykio, kuris keičiasi autonominės metabolinės autoreguliacijos metu [2]. Todėl su hidracijos būkle susijęs audinių osmolališkumo nuokrypis gali daryti įtaką sfinakterių tonuso santykiui ir taip keisti transkapiliarinį hidrostatinį slėgį. Esant audinių dehidracijai, dėl metabolinio dirgiklio arteriolių tonusas gali silpnėti, o venulių stiprėti, dėl to didėtų intrakapiliarinis slėgis [2]. Slėgio didėjimas rehidracijos pradžioje gali būti didesnis, negu anksčiau aprašytas audinių elastingumo mažėjimas, dėl to didėja transkapiliarinis slėgis bei filtracijos ir absorbcijos santykis. Todėl kartotinių kristaloido boliusų plazmos atskiedimo efektyvumas gali mažėti ne tik rehidracijos pabaigoje, bet ir visos rehidracijos metu. Esant audinių hiperhidracijai, dėl metabolinio dirgiklio arteriolių tonusas gali stiprėti, o venulių silpnėti, dėl to mažėtų intrakapiliarinis slėgis [2]. Slėgio mažėjimas mažina filtracijos ir absorbcijos santykį, o tai skatina perteklinį audinių skystį išvaryti į kapiliarus. Todėl kartotinių kristaloido boliusų plazmos atskiedimo efektyvumas gali pradėti didėti.

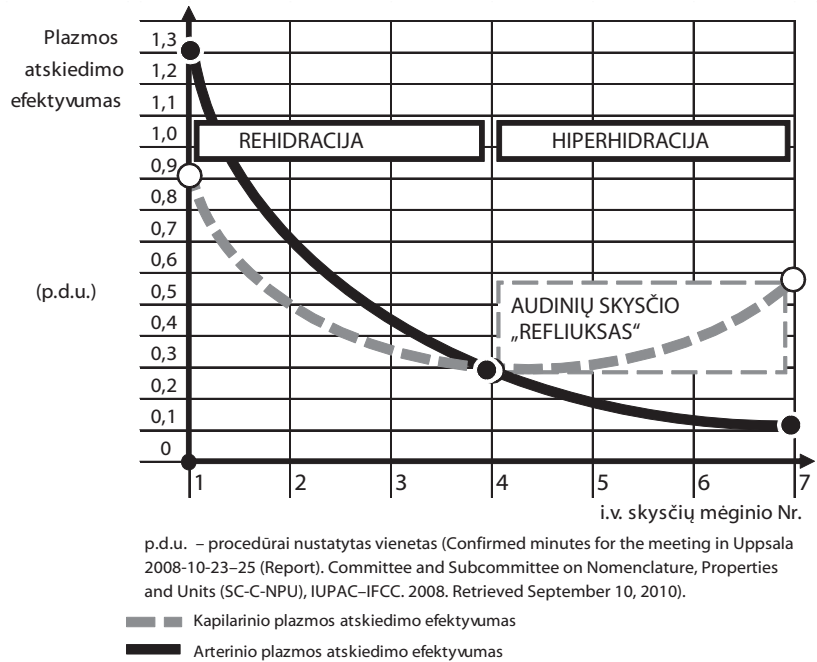
Deja, aprašytą plazmos atskiedimo efektyvumo ir audinių hidracijos koreliaciją gali pakeisti skysčių eliminacijos ir arterinio-veninio nuosrūvio pokyčiai. Todėl nustačius ne arterinio ar veninio, bet kapiliarinio plazmos atskiedimo efektyvumą būtų galima netiesiogiai įvertinti skysčių eliminacijos intensyvumo bei audinių hidracijos pokyčius atliekant kartotines kristaloido

infuzijas. Deja, tokia stebėseną klinikinėje praktikoje neįmanoma. Aprašyti fiziologiniai dėsningumai leidžia daryti tris išvadas: tikslinga kurti technologijas kapiliarinio plazmos atskiedimo stebėsenai klinikinėje praktikoje; teoriškai, nedidelės kristaloido infuzijos sukeltas arterinis-kapiliarinis plazmos atskiedimo skirtumas yra teigiamas rehidracijos, bet neigiamas hiperhidracijos metu (5 ir 6 pav.); kraujo tūrį didinant kristaloidais (pvz., hemodinamikos tikslais), kaupiasi audinių skystis ir tai nepastebimai pereina į audinių tinimą.

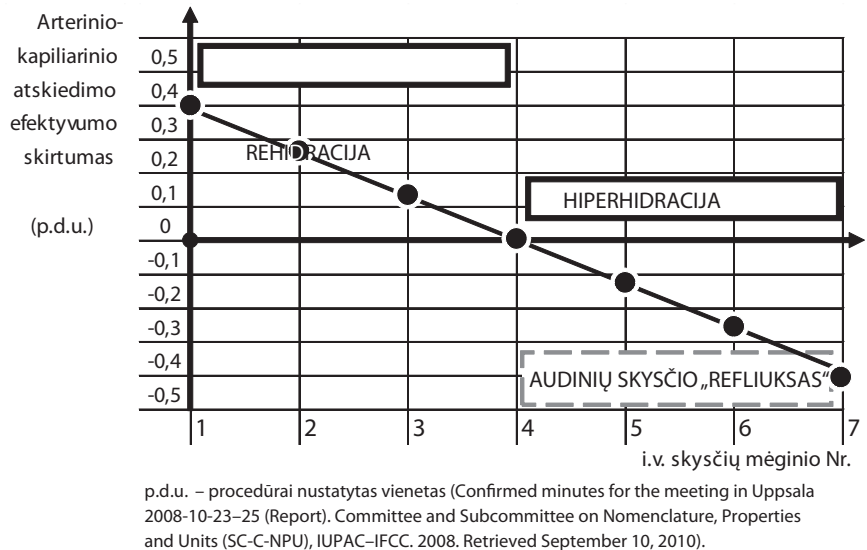
*Infuzinis plazmos atskiedimo (IPA) mėginys.* Minėtu fiziologiniu modeliu remiasi infuzinis plazmos atskiedimo (IPA) mėginys [59]. Atliekant kartotines  $7,5 \text{ ml kg}^{-1}$  kristaloido infuzijas, kurias skiria 20–30 minučių laikotarpiai be skysčių, mažėjantis plazmos atskiedimo efektyvumas laikomas kūno hidracijos optimizavimo požymiu. Naujajį metodą patvirtino tyrimai, kuriuose vienodi kristaloidų boliusai buvo sulašinti sveikiems skirtingos hidracijos būklės savanoriams. Kaip ir tikėtasi, dehidruotų tiriamųjų veninis plazmos atskiedimas buvo daug didesnis, negu buvusių normalios hidracijos būklės [60]. Jau ir anksčiau buvo nustatyta, kad ankstesnė kristaloidų [22, 41] ir koloidų [42] infuzija paspartina vėliau sulašinto kristaloido eliminaciją ir taip sumažina vėlesnės infuzijos plazmos atskiedimo efektyvumą. Vis dėlto IPA mėginys nėra specifinis metodas kūno hidracijos būklei nustatyti ir pokyčiams



**5 pav.** Arterinio ir kapiliarinio atskiedimo skirtumo audinių hidracijos metu modelis. Ryšys tarp septynių teorinių kristaloido mėginių (7 infuzijų, kurias skiria 5 min. laikotarpiai be skysčių) sukeliama arterinio ir kapiliarinio plazmos atskiedimo efektyvumo. Rehidracijos metu arterinis plazmos atskiedimo efektyvumas yra didesnis už kapiliarinį, o hiperhidracijos metu – mažesnis, nes mažėja transkapiliarinės filtracijos ir absorbcijos santykis bei limfinė tėkmė (3 pav.), o skysčių eliminacija intensyvěja. Dėl to pasireiškia audinių skysčio „refliuksas“, kai per 5 min. po kristaloido boliuso viršnorminis audinių skystis išvaromas į kapiliarus (poslinkis nuo 4 iki 7 taško schemeje). Hiperhidracijos pradžia nustatoma iš mažėjančio kapiliarinio atskiedimo efektyvumo perėjimo į didėjantį (4 ir 5 taškai schemeje), nors arterinis atskiedimo efektyvumas toliau mažėja



**6 pav.** Arterinio ir kapiliarinio atskiedimo skirtumo audinių hidracijos metu modelis. Arterinio ir kapiliarinio atskiedimo efektyvumo skirtumo dinamika septynių teorinių kristaloido mėginių metu (7 infuzijos, kurias skiria 5 min. laikotarpiai be skysčių). Teigiamas arterinio ir kapiliarinio atskiedimo efektyvumo skirtumas rehidracijos metu yra mažėjantis teigiamas, o hiperhidracijos metu – mažėjantis neigiamas. Hiperhidracijos pradžia nustatoma iš teigiamo arterinio ir kapiliarinio atskiedimo efektyvumo perėjimo į neigiamą (3 ir 5 taškai schemeje)



įvertinti. Kaip jau minėta, veninio plazmos atskiedimo efektyvumas priklauso ne tik nuo audinių hidracijos ir nuo to priklausančio elastingumo. Pavyzdžiui, limfos tėkmės sumažėjimas gali turėti panašų neigiamą poveikį atskiedimui, kaip ir padidėjusi skysčių eliminacija (4 pav.). Deja, kliniškai jų įtakos neįmanoma atskirti. Dėl to neįmanoma ir netiesiogiai stebėti limfos tėkmės

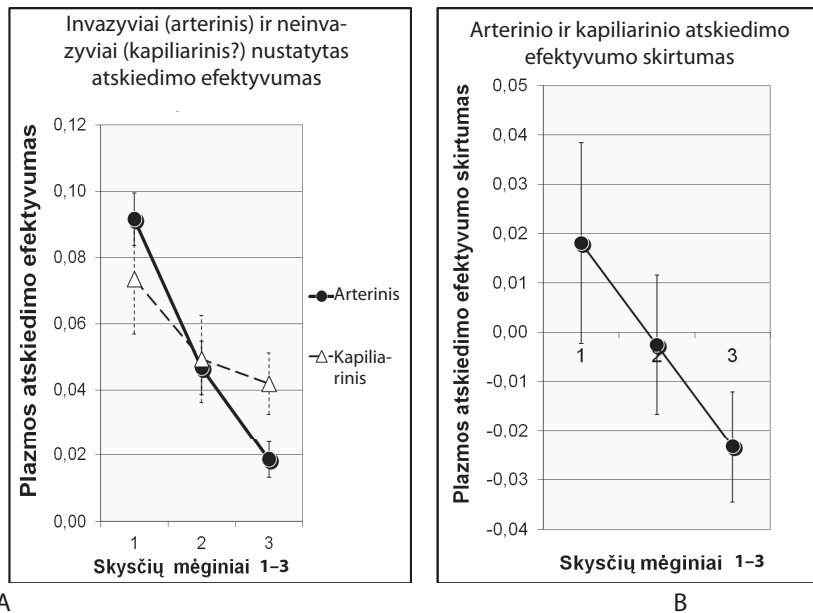
pokyčių, nors jie labai svarbūs plazmos tūrio endogeninėje reguliacijoje [61]. Be to, priešingai nei arteriniam, veniniam plazmos atskiedimui tiesioginę įtaką daro transkapiliarinė skysčių apykaita kapiliaruose, iš kurių kraujas teka į veninio hemoglobino mėginių paėmimo vietą. Dėl to arterinis-veninis plazmos atskiedimas nuolat kinta.

*Arterinio ir veninio plazmos atskiedimo skirtumas.* C. H. Svensenas nustatė, kad per 20 min. laikotarpį be skysčių, kuris pasidėjo po 25 ml kg<sup>-1</sup> Ringerio laktato tirpalo infuzijos, sveikiems savanoriams gerokai sumažėjo arterinio ir veninio atskiedimo skirtumas ir iš teigiamo tapo neigiamas [62]. Tai buvo paaiškinta rankos audinių intersticinio skysčio pertekliaus išmetimu į veninę kraujotaką ir jo pašalinimu iš kraujotakos prieš kraujui grįžtant į arterijas toje rankoje, iš kurios buvo imami arteriniai ir veniniai kraujo mėginiai. Šie radiniai ir jų teorinis paaiškinimas yra kliniškai svarbūs dar ir tuo, kad parodo, jog, priešingai nusistovėjusiai nuomonei, skysčių terapijos metu arterinė hemoglobino koncentracija gali būti didesnė negu veninė [63, 64]. Todėl arterinis, o ne veninis plazmos atskiedimo efektyvumas turi būti naudojamas vertinant *viso kūno* atsaką į kristaloido infuziją. Ženklus arterinio ir veninio atskiedimo skirtumo sumažėjimas iki neigiamos reikšmės per 20 min. po kristaloido infuzijos gali būti intersticinio skysčio pertekliaus žymuo. Deja, plazmos atskiedimui apskaičiuoti būtinas kraujo mėginių ištyrimas riboja jo klinikinę taikymą.

*Mažasis infuzinis plazmos atskiedimo (mIPA) mėginys.* Šios apžvalgos autoriai atliko Europos anesteziologijos

draugijos (angl. *European Society of Anaesthesiology – ESA*) 2009 metų mokslinio tyrimo fondo remiamą klinikinį tyrimą, kuriuo siekė išbandyti ir patobulinti IPA mėginį. Pirmiau aprašytas fiziologinis modelis buvo panaudotas kuriant *mažąjį infuzinį plazmos atskiedimo (mIPA) mėginį* IPA mėginiui patobulinti. Nors mIPA mėginiui taip pat naudojami kristaloidų mėginiai ir plazmos atskiedimas kaip tikslinis parametras, bet yra esminių skirtumų. Priešingai nei IPA metodas, mIPA mėginio boliusų tūris yra mažesnis – 2,5–5,0 ml kg<sup>-1</sup>, boliusų gali būti daugiau nei du, o juos skiria trumpesni 5 min. laikotarpiai be skysčių. Be to, tiriamas ne tik veninis, bet ir arterinis plazmos atskiedimas. Vykdamas tyrimą, pacientams po naktinio badavimo prieš planinę kelio sąnario endoprotezavimo operaciją buvo skirti trys intraveniniai skysčių mėginiai – 5 ml kg<sup>-1</sup> Ringerio acetato boliusai, kuriuos skyrė 5 min. laikotarpiai be skysčių. Bandomasis 12 pacientų tyrimas patvirtino hipotezę, kad intraveninių skysčių mėginių arterinis plazmos atskiedimo efektyvumas mažėjo atliekant mIPA mėginį [65, 66]. Šie rezultatai paskatino išplėsti tiriamųjų skaičių iki 36 pacientų.

*Masimo* korporacija 2009 m. pristatė neinvazinį hemoglobino matavimo prietaisą „Radical 7“ kaip



**7 pav.** Arterinio ir kapiliarinio atskiedimo skirtumo dinamika trijų priešoperacinių intraveninių 5,0 ml kg<sup>-1</sup> Ringerio acetato mėginių metu (trys kartotiniai kristaloido boliusai, po kurių buvo 5 min. laikotarpiai be skysčių). **(A)** Arterinis (invazinis arterinis) ir kapiliarinis (neinvazinis arterinis) plazmos atskiedimai; **(B)** Arterinio ir kapiliarinio atskiedimo efektyvumo skirtumas

„Rainbow SET® Pulse CO-Oximetry™“ modulį. Tikėtasi, kad jis taps invazyvios kraujo analizės alternatyva. Todėl šio tyrimo metu neinvazyviai nustatytas arterinis hemoglobinas (SpHb™) ir iš jo apskaičiuotas plazmos atskiedimas buvo palyginti su invazyviai nustatytais kintamaisiais, kurie panaudoti kaip atskaitos duomenys. Kaip ir bandomajame tyrime, kristaloido boliusų arterinis plazmos atskiedimo efektyvumas labai sumažėjo mIPA mėginio metu, tačiau neinvazyviai išmatuotų kintamųjų mažėjimas nebuvo statistiškai reikšmingas (7 pav., A). Nustačius, kad invazyviai ir neinvazyviai nustatyto plazmos atskiedimo koreliacija atitinka ankstesniame skyrelyje aprašytą arterinio ir kapiliarinio atskiedimo skirtumų fiziologinį modelį (5 pav.), neinvaziniai kintamieji buvo įvardyti kaip *kapiliariniai*. Arterinio ir kapiliarinio atskiedimo efektyvumo skirtumas buvo teigiamas praėjus 5 min. po pirmojo boliuso, artimas nuliui po antrojo ir neigiamas po trečiojo (7 pav., B), kas taip pat atitinka minėtą fiziologinį modelį (6 pav.). Juo vadovaujantis galima daryti prielaidą, kad pirmasis boliusas rehidravo audinius, antrasis optimizavo hidraciją, o trečiasis sukėlė hiperhidraciją. Todėl buvo iškelta hipotezė, kad nors eksperimentų metu „Radical 7“ prietaisas buvo nustatytas neinvazinio arterinio SpHb stebėsenos režimu, iš tikrųjų jis matavo kapiliarinį, o ne arterinį hemoglobiną.

*Neinvazyvus hemoglobino (SpHb™) matavimas.* Išbandant minėtą mIPA mėginį nustatytas mažas neinvazinio SpHb matavimo tikslumas ir silpna koreliacija su invaziniu tyrimu atitinka daugelį pranešimų literatūroje. Po „Radical 7“ pasirodymo 2009 metais imta intensyviai tirti jo tikslumą įvairiomis klinikinėmis ir eksperimentinėmis sąlygomis. Gauti rezultatai nėra vienodi. Pavyzdžiui, gamintojo remiamu tyrimu įvertinus 335 neinvazyvius ir 165 laboratorijoje tirtus 20 savanorių hemoglobino rodiklius buvo padaryta optimistinė išvada, kad neinvazyvus matavimas yra pakankamai tikslus, t. y. neviršija  $\pm 10$  g/l paklaidos, kurią nurodo gamyklinė prietaiso charakteristika [67]. Netrukus E. Gayat atliko nepriklausomą klinikinį tyrimą, kuriuo vertino invazyviai ir neinvazyviai išmatuoto 300 pacientų hemoglobino atitikimą, ir nustatė, kad SpHb yra sistemingai neobjektyvus ir pernelyg nepatikimas, kad juo būtų galima vadovautis priimant kraujo perpylimo sprendimus [68]. Tikslumas taip pat buvo nepakankamas tam, kad jį būtų galima

taikyti kraujo netekimui vertinti atliekant cezario operaciją [69]. Neinvazyvus SpHb matavimo nebuvo galima naudingai pritaikyti ir infuzinių tirpalų kinetinei analizei [20]. Visgi išbandant mIPA mėginį nustatytas invazyviai ir neinvazyviai išmatuoto plazmos atskiedimo panašumas į arterinės ir kapiliarinės koreliacijos modelį leidžia įtarti, kad matuojamas kapiliarinis, o ne arterinis ar veninis hemoglobinas. Matavimo vietos anatomicinės savybės remia šią prielaidą, nes neinvazinis hemoglobino matavimas atliekamas dermoje po rankos piršto nagu. Technologijos požiūriu, skenuojama pulsuojanti dermos dalis. Galbūt manant, kad pulsuoja tik arteriniai-veniniai nuosrūviai, tikėtasi, kad matuojamas arterinis hemoglobinas. Taip galėjo būti neatsižvelgta, kad kapiliarai irgi pulsuoja dėl cikliško metaboliškai reguliuojamo arteriolų ir venulių sfinkterių tonuso kitimo. Jei pasitvirtins prielaida, kad neinvazyviai matuojamas kapiliarinis hemoglobinas, galima tikėtis esminių infuzinės terapijos efektyvumo ir audinių hidracijos pokyčių stebėsenos permainų.

## Išvada

Straipsnyje aptarti aktualūs perioperacinės skysčių terapijos klausimai ir su ja susijusių mokslo tyrimų plėtra. Nors klausimų išlieka daugiau negu atsakymų, išskylančios naujos hipotezės ir metodai bei pirminis jų klinikinio pritaikomumo patvirtinimas skatina ateities tyrimus. Galbūt jie leis sukurti „sumaniąją“ infuzinę sistemą, kuri automatiniu režimu lašins intraveninius skysčius pagal tęstinį neinvazinį kapiliarinio atskiedimo matavimą.

## Papildoma informacija

Straipsnyje minima informacija buvo iš dalies pristatyta šiuose mokslo renginiuose: VI Baltic Transfusion Practice Conference: Current issues in blood banking, blood management and transfusion medicine. Riga, Latvia, 2010; 5th International Baltic Congress of Anaesthesiology and Intensive Care. Tartu, Estonia, 2010; 3rd World Congress of TIVA-TCI, Singapore March 31 – April 2, 2011; Annual Meeting of International Anesthesia Research Society (IARS) in Vancouver, Canada, May 21–23, 2011; 4th International Conference on Drug Discovery and Therapy in Dubai, UAE, February 12–15, 2012.

## Interesų konfliktas

Nėra.

## LITERATŪRA

1. Zander R. Infusion fluids: why should they be balanced solutions? *EJP Practice* 2006; 12: 60–62.
2. Boulpaep EL. In: Boron WF, Boulpaep EL, editors. *Medical physiology*. Philadelphia: Saunders, 2003; p. 463–475.
3. Aukland K, Reed RK. Interstitial lymphatic mechanisms in the control of extracellular fluid. *Physiol Rev* 1993; 73(1): 1–78.
4. Wiig H, Rubin K, Reed RK. New active role of the interstitium in control of interstitial fluid pressure: potential therapeutic consequences. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47(2): 111–121.
5. Boulpaep EL. In: Boron WF, Boulpaep EL, editors. *Medical physiology*. Philadelphia: Saunders, 2003; p. 475–477.
6. Boulpaep EL. In: Boron WF, Boulpaep EL, editors. *Medical physiology*. Philadelphia: Saunders, 2003; p. 425–426.
7. Holte K, Sharrock NE, Kehlet H. Pathophysiology and clinical implications of perioperative fluid excess. *Br J Anaesth* 2002; 89: 622–32.
8. Arieff AI. Fatal postoperative pulmonary edema. Pathogenesis and literature review. *Chest* 1999; 115: 1371–17.
9. Bundgaard-Nielsen M, Ruhnau B, Secher NH, Kehlet H. Flow-related techniques for preoperative goal-directed fluid optimization. *Br J Anaesth* 2007; 98 (1): 38–44.
10. Bundgaard-Nielsen M, Holte K, Secher NH, Kehlet H. Monitoring of peri-operative fluid administration by individualized goal-directed therapy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51: 331–40.
11. Hahn RG. Fluid therapy might be more difficult than you think. Editorial. *Anesth Analg* 2007; 105(2): 304–5.
12. Holte K, Kehlet H. Compensatory fluid administration for preoperative dehydration – does it improve outcome? *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46: 1089–93.
13. Berl T, Taylor J. In: Fink MP, Abraham E, Vincent JL, Kochanek PM, editors. *Critical Care*. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2006; p. 1085–96.
14. Brandstrup B. In: Hahn RG, Prough DS, Svensen CH, editors. *Perioperative fluid therapy*. New York: Informa healthcare, 2007; p. 436–7.
15. Jacob M, Chappell D, Rehm M. Clinical update: perioperative fluid management. *The Lancet* 2007; 369: 1984–6.
16. Gyenge CC, Bowen BD, Reed RK, Bert JL. Transport of fluid and solutes in the body. I. Formulation of a mathematical model. *Am J Physiol* 1999; 277: H1215–27.
17. Hahn RG. The use of volume kinetics to optimize fluid therapy. *J Trauma* 2003; 54(5 Suppl): S155–8.
18. Svensen CH, Rodhe PM, Prough DS. Pharmacokinetic aspects of fluid therapy. *Best Practice And Research* 2009; 23: 213–24.
19. Hahn RG, Svensen C. Plasma dilution and the rate of infusion of Ringer's solution. *Br J Anaesth* 1997; 79: 64–67.
20. Hahn RG, Li Y, Zdolsek J. Non-invasive monitoring of blood haemoglobin for analysis of fluid volume kinetics. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010; 54: 1233–40.
21. Holte K, Jensen P, Kehlet H. Physiologic effects of intravenous fluid administration in healthy volunteers. *Anesth Analg* 2003; 96: 1504–9.
22. Holte K, Klarskov B, Christensen DS, Lund C, Nielsen KG, Bie P, Kehlet H. Liberal versus restrictive fluid administration to improve recovery after laparoscopic cholecystectomy: a randomized, double-blind study. *Ann Surg* 2004; 240: 892–9.
23. Bundgaard-Nielsen M, Holte K, Secher NH, Kehlet H. Monitoring of peri-operative fluid administration by individualized goal-directed therapy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51: 331–340.
24. Rhodes A, Cecconi M, Hamilton M, Poloniecki J, Woods J, Boyd O, Bennett D, Grounds RM. Goal-directed therapy in high-risk surgical patients: a 15-year follow-up study. *Intensive Care Med* 2010; 36: 1327–32.
25. Vincent JL, Weil MH. Fluid challenge revisited. *Crit Care Med* 2006; 34: 1333–7.
26. Wiesenack C, Fiegl C, Keyse A, Prasser C, Keyl C. Assessment of fluid responsiveness in mechanically ventilated cardiac surgical patients. *EJA* 2005; 22(9): 658–65.
27. Reuter DA, Goetz AE. Differentiating “Volumetric Preload Monitoring” and Assessing “Fluid Responsiveness”. *Anesth Analg* 2006; 102(2): 651–2.
28. Lopes MR, Auler JOC, Michard F. Volume management in critically ill patients: new insights. *Clinics* 2006; 61(4): 345–50.
29. Berkenstadt H, Margalit N, Hadani M, Friedman Z, Segal E, Villa Y, Perel A. Stroke volume variation as a predictor of fluid responsiveness in patients undergoing brain surgery. *Anesth Analg* 2001; 92: 984–9.
30. Vincent JL. “Let’s Give Some Fluid and See What Happens” versus the “Mini-fluid Challenge”. Editorial *Anesthesiology* 2011; 115: 455–6.

## Padėka

*Publikacija parengta iš dalies panaudojant 2009 metų Europos anesteziologijos draugijos (European Society of Anaesthesiology, ESA, Research Grant 2009) mokslo tyrimų dotacijos lėšas.*

31. Moretti EW, Robertson KM, El-Moalem H, Gan TJ. Intraoperative colloid administration reduces postoperative nausea and vomiting and improves postoperative outcomes compared with crystalloid administration. *Anesth Analg* 2003; 96: 611–7.
32. Prien T, Backhaus N, Pelster F, Pircher W, Bue H, Lawin P. Effect of intraoperative fluid administration and colloid osmotic pressure on the formation of intestinal edema during gastrointestinal surgery. *J Clin Anesth* 1990; 2: 317–23.
33. Joshi GP. Intraoperative fluid restriction improves outcome after major elective gastrointestinal surgery. *Anesth Analg* 2005; 101: 601–5.
34. Spahn DR, Chassot PG. Fluid restriction for cardiac patients during major noncardiac surgery should be replaced by goal-directed intravascular fluid administration. *Anesth Analg* 2006; 102: 344–46.
35. Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Conzen P, Rehm M. A rational approach to perioperative fluid management. *Anesthesiology* 2008; 109: 723–40.
36. Muller L, Toumi M, Bousquet P-J, Riu-Poulenc B, Louart G, Candela D, Zoric L, Suehs C, de La Coussaye JE, Molinari N, Lefrant JY, AzuRéa Group. Increase in aortic blood flow after an infusion of 100 ml of colloid over one minute can predict fluid responsiveness. The mini-fluid challenge study. *Anesthesiology* 2011; 115: 541–7.
37. Jhanji S, Dawson J, Pearse RM. Cardiac output monitoring: basic science and clinical application. *Anaesthesia* 2008; 63: 172–81.
38. Michard F, Reuter D. Assessing cardiac preload or fluid responsiveness? It depends on the question we want to answer. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1396.
39. Arbous MS, Meursing AE, van Kleef JW, de Lange JJ, Spoormans HH, Touw P, Werner FM, Grobbee DE. Impact of anesthesia management characteristics on severe morbidity and mortality. *Anesthesiology* 2005; 102: 257–68.
40. Polanczyk CA, Rohde LE., Goldman L, Cook EF, Thomas EJ, Marcantonio ER, Mangione CM, Lee TH. Right heart catheterization and cardiac complications in patients undergoing noncardiac surgery: an observational study. *JAMA* 2001; 286: 309–14.
41. Svensen C, Drobin D, Olsson J, Hahn RG. Stability of the interstitial matrix after crystalloid fluid loading studied by volume kinetic analysis. *Br J Anaesth* 1999; 82: 496–502.
42. Borup T, Hahn RG, Holte K, Ravn L, Kehlet H. Intraoperative colloid administration increases the clearance of a postoperative fluid load. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53: 311–7.
43. Pearse R, Dawson D, Fawcett J, Rhodes A, Grounds RM, Bennett ED. Early goal-directed therapy after major surgery reduces complications and duration of hospital stay. A randomised, controlled trial [ISRCTN38797445]. *Crit Care* 2005; 9: R687–93.
44. Grocott MP, Mythen MG, Gan TJ. Perioperative fluid management and clinical outcomes in adults. *Anesth Analg* 2005; 100: 1093–106.
45. Wakeling HG, McFall MR, Jenkins CS, Woods WGA, Miles WFA, Barclay GR, Fleming SC. Intraoperative oesophageal Doppler guided fluid management shortens postoperative hospital stay after major bowel surgery. *Br J Anaesth* 2005; 95: 634–42.
46. Noblett SE, Snowden CP, Shenton BK, Horgan AF. Randomized clinical trial assessing the effect of Doppler-optimized fluid management on outcome after elective colorectal resection. *Br J Surg* 2006; 93: 1069–76.
47. Holte K, Kehlet H. Fluid therapy and surgical outcomes in elective surgery: a need for reassessment in fast-track surgery. *J Am Coll Surg* 2006; 202(6): 971–989.
48. Challand C, Struthers R, Sneyd JR, Erasmus PD, Mellor N, Hosie KB, Minto G. Randomized controlled trial of intraoperative goal-directed fluid therapy in aerobically fit and unfit patients having major colorectal surgery. *Br J Anaesth* 2012; 108(1): 53–62.
49. Hamilton MA, Cecconi M, Rhodes A. A systematic review and meta-analysis on the use of preemptive hemodynamic intervention to improve postoperative outcomes in moderate and high-risk surgical patients. *Anesth Analg* 2011; 112: 1392–402.
50. Nadler SB, Hidalgo JU, Bloch T. Prediction of blood volume in normal human adults. *Surgery* 1962; 51: 224–32.
51. Pearson TC, Guthrie DL, Simpson J, Chinn S, Barosi G, Ferrant A, Lewis SM, Najean Y. Interpretation of measured red cell mass and plasma volume in adults: Expert Panel on Radionuclides of the International Council for Standardization in Haematology. *Br J Haematol* 1995; 89(4): 748–56.
52. DuBois D, DuBois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med* 1916; 17: 863–71.
53. Gann DS, Carlson DE, Byrnes GJ, Pirkle JC, Allen-Rowlands C. Impaired Restitution of Blood Volume after Large Hemorrhage. *The Journal of Trauma* 1981; 21(8): 598–603.
54. Hadian H, Pinsky MR. Functional hemodynamic monitoring. *Curr Opin Crit Care* 2007; 13: 318–23.
55. Drobin D, Hahn RG. Volume kinetics of Ringer's solution in hypovolaemic volunteers. *Anesthesiology* 1999; 90: 81–91.
56. Svensen CH, Olsson J, Hahn RG. Intravascular fluid administration and hemodynamic performance during open abdominal surgery. *Anesth Analg* 2006; 103: 671–676.
57. Wiig H. Pathophysiology of tissue fluid accumulation in inflammation. *J Physiol* 2011; 589(12): 2945–53.
58. Aukland K, Reed RK. Interstitial lymphatic mechanisms in the control of extracellular fluid. *Physiol Rev* 1993; 73(1): 71–78.
59. Andrijauskas A. Systems and method for homeostatic blood states. U.S. Patent 7,788,045 B2, August 31, 2010.
60. Hahn RG, Andrijauskas A, Drobin D, Svensen C, Ivaskevicius J. A volume loading test for the detection of hypovolaemia and dehydration. *Medicina (Kaunas)* 2008; 44(12): 953–59.

61. Negrini D, Moriondo A. Lymphatic anatomy and biomechanics. *J Physiol* 2011; 589(12): 2927-2934; Huxley VH, Scallan J. Lymphatic fluid: exchange mechanisms and regulation. *J Physiol* 2011; 589(12): 2935-43.
62. Svensen CH, Rodhe PM, Olsson J, Borsheim E, Aarsland A, Hahn RG. Arteriovenous differences in plasma dilution and the distribution kinetics of lactated Ringer's solution. *Anesth Analg* 2009; 108: 128-133.
63. Mokken FC, van der Waart FJM, Henny CP, Goedhart PT, Gelb AW. Differences in peripheral arterial and venous hemorheologic parameters. *Ann Hematol* 1996; 73: 135-7.
64. Yang ZW, Yang SH, Chen L, Qu J, Zhu J, Tang Z. Comparison of blood counts in venous, fingertip, and arterial blood and their measurement variation. *Clin Lab Haem* 2001; 23: 155-9.
65. Andrijauskas A, Svensen CH, Ivaskevicius J. In: Minimum volume loading test to evaluate hydration in patients, Abstracts of Posters presented at the 2011 Annual Meeting of the International Anesthesia Research Society Vancouver, British Columbia, Canada May 21-24, 2011. Supplement to *Anesth Analg* 2011; 112(5): S-232.
66. Andrijauskas A, Svensen CH, Ivaskevicius J. In: Minimum volume loading test to evaluate hydration in healthy volunteers, Abstracts of Posters presented at the Annual Meeting of the International Anesthesia Research Society Vancouver, British Columbia, Canada May 21-24, 2011. Supplement to *Anesth Analg* 2011; 112(5): S-234.
67. Macknet MR, Allard M, Applegate RL, Rook J. The accuracy of noninvasive and continuous total hemoglobin measurement by pulse CO-Oximetry in human subjects undergoing hemodilution. *Anesth Analg* 2010; 111: 1424-26.
68. Gayat E, Bodin A, Sportiello C, Boisson M, Dreyfus J-F, Mathieu E, Fischler M. Performance evaluation of a noninvasive hemoglobin monitoring device. *Ann Emerg Med* 2011; 57(4): 330-3.
69. Butwick A, Hilton G, Carvalho B. Non-invasive haemoglobin measurement in patients undergoing elective Caesarean section. *Br J Anaesth* 2012; 108(2): 271-7.