

KAUNO MEDICINOS UNIVERSITETAS

Edvin Šneider

Hipertoninio hidroksietilkrakmolo tirpalo įtaka hemodinamikai,
kvėpavimui ir homeostazei koreguojant hipovolemiją ligoniams
po širdies operacijų

Daktaro disertacija
Biomedicinos mokslai, medicina (07 B)

Kaunas, 2005

Disertacija rengta 2000–2004 metais Kauno medicinos universitete

Mokslinė vadovė

Prof. habil. dr. Dagmara Reingardienė (Kauno medicinos universitetas, biomedicinos mokslai, medicina 07B)

Mokslinis konsultantas

Prof. habil. dr. Edmundas Širvinskas (Kauno medicinos universitetas, biomedicinos mokslai, medicina 07B)

Padėka

Nuoširdžiai dėkoju mokslinei vadovei KMU Intensyviosios terapijos klinikos prof. habil. dr. Dagmarai Reingardienei, kuri ne tik paskatino mane parengti šį mokslinį darbą, bet ir vadovavo visam tiriamajam procesui.

Esu dėkingas moksliniam konsultantui KMU Širdies centro Kardioanesteziologijos ir Intensyviosios terapijos skyriaus vadovui prof. habil. dr. Edmundui Širvinskui už visavertę pagalbą, moralinę paramą rengiant disertacinį darbą. Ypač dėkingas už konstruktyvią kritiką ir pastabas.

Dėkoju KMU Širdies centro vadovui prof. dr. Rimantui Benečiui už vertingas pastabas bei suteiktą galimybę atlikti mokslinius tyrimus.

KMU BMTI Intensyviosios terapijos ir kraujotakos tyrimų laboratorijos doktorantei Mildai Švagždienei dėkingas už bendradarbiavimą, pagalbą ir paramą ruošiant disertacinį darbą.

Dėkoju KMU Kardiochirurgijos klinikos darbuotojams, ypač Kardioanesteziologijos ir Intensyviosios terapijos skyriaus bendradarbiams, padėjusiems atlikti praktinę tiriamojo darbo dalį.

Šilčiausius žodžius skiriu savo žmonai gyd. Julijai Šneider, kuri, tapdama bendraautore, sudarė visas sąlygas, kad šis darbas būtų atliktas. Ir žinoma mūsų vaikams Verneriiui ir Feonai, kurie per tuos metus neleido man atitrūkti nuo gyvenimo realybės.

Turinys

1. Įvadas	7
2. Darbo tikslas ir uždaviniai.....	9
3. Mokslinis naujumas.....	9
4. Literatūros apžvalga	10
4.1. Dirbtinės kraujo apytakos poveikis, sušilimo hipovolemija	10
4.2. Deguonies pernaša.....	11
4.3. Hipovolemijos koregavimo mažų skysčių tūriu koncepcija	12
4.4. Hipovolemiai koreguoti mažų skysčių tūriu vartojami tirpalai.....	13
4.5. Hipovolemijos koregavimas mažų skysčių tūriu atliekant eksperimentinius tyrimus	16
4.6. Hipertoniniu NaCl tirpalu poveikis poišeminei leukocito endotelio sąveikai.....	18
4.7. Hipovolemijos koregavimas mažų skysčių tūriu atliekant klinikinius tyrimus	19
4.8. Hipovolemijos koregavimas mažų skysčių tūriu širdies ir kraujagyslių operacijų metu	22
4.9. Hipovolemijos koregavimo mažų skysčių tūriu saugumas	27
4.10. Indikacijos hipovolemijai koreguoti mažų skysčių tūriu.....	29
5. Tyrimo metodika	32
5.1. Tirtų ligonių atranka, demografinė charakteristika	32
5.2. Ligonį paruošimas operacijai	32
5.3. Bendroji anestezija	33
5.4. Dirbtinė kraujo apytaka	33
5.5. Miokardo apsauga	34
5.6. Chirurginė technika	34
5.7. Operacijos etapų trukmė.....	34
5.8. Gydytas intensyviosios terapijos skyriuje	34
5.9. Vartotų tirpalų sudėtis bei jų charakteristika.....	35
5.10. Infuzinės terapijos taktika	35
5.11. Infuzoterapijos poveikio stebėseną	35
5.12. Parametrai, kuriais vertinta infuzinės terapijos įtaka hemodinamikai	35
5.13. Parametrai, kuriais vertinta infuzinės terapijos įtaka deguonies pernašai.....	36
5.14. Parametrai, kuriais vertinta infuzinės terapijos įtaka kvėpavimui	36
5.15. Parametrai, kuriais vertinta infuzinės terapijos įtaka homeostazei	36
5.16. Skysčių pusiausvyros parametrai ir jų nustatymas.....	37
5.17. Galimų nepageidaujamų reakcijų stebėseną	37

5.18. Statistinė analizė.....	37
6. Tyrimo rezultatai	38
6.1. Hemodinamikos parametrų kitimas, įtakos hemodinamikai palyginimas	38
6.2. Temperatūros pokyčių kitimas, įtakos temperatūros pokyčiams palyginimas.....	40
6.3. Deguonies pernašos parametrų kitimas, įtakos deguonies pernašai palyginimas	44
6.4. Kvėpavimo funkcijos rodiklių pokyčiai, įtakos kvėpavimo funkcijai palyginimas.....	45
6.5. Homeostazės rodiklių pokyčiai, įtakos homeostazei palyginimas	45
6.6. Skysčių pusiausvyros rodiklių pokyčiai, įtakos skysčių pusiausvyrai palyginimas.....	49
6.7. Gydytų ir tirtų ligonių ligos baigtys	50
7. Rezultatų aptarimas	52
7.1. Tirpalų įtakos hemodinamikai vertinimas	52
7.2. Tirpalų įtakos kvėpavimo funkcijai vertinimas.....	55
7.3. Tirpalų įtakos deguonies pernašai vertinimas	55
7.4. Tirpalų įtakos homeostazei vertinimas.....	56
7.5. Tirpalų įtakos skysčių pusiausvyrai vertinimas	57
7.6. Vartotų tirpalų nepageidaujamų reakcijų vertinimas	58
8. Išvados.....	60
9. Literatūra	61
10. Mokslo straipsnių disertacijos tema sąrašas.....	79
11. Praktikinė reikšmė.....	79

Santrumpos

VJSO – vainikinių jungčių suformavimo operacija
DKA – dirbtinė kraujo apytaka
DPV – dirbtinė plaučių ventiliacija
IŠL – išeminė širdies liga
IF – išstūmimo frakcija (kairiojo skilvelio)
ŠŠD – širdies susitraukimų dažnis
AKSv – vidurinis arterinis spaudimas
PASv – vidurinis plaučių arterijos slėgis
CVS – centrinis veninis slėgis
PKPS – plaučių kapiliarų pleištinis spaudimas
MŠT – minutinis širdies tūris
ŠI – širdies indeksas
SKP – sisteminis kraujagyslių pasipriešinimas
SKPI – sisteminio kraujagyslių pasipriešinimo indeksas
PKP – plaučių kraujagyslių pasipriešinimas
PKPI – plaučių kraujagyslių pasipriešinimo indeksas
ST – sistolinis tūris
STI – sistolinio tūrio indeksas
DO₂I – deguonies pristatymo (angl. *oxygen delivery*) indeksas
VO₂I – deguonies sunaudojimo (angl. *oxygen consumption*) indeksas
O₂ER –deguonies ekstrakcija (angl. *oxygen extraction ratio*)

1. Įvadas

„Kaip mažai mes žinome apie tai, ką dažnai darome“. Tai aforizmas, kuris apibūdina infuzoterapijos problemą po širdies operacijų.

Dirbtinė kraujo apytaka (DKA), kuri naudojama darant širdies operacijas, įtakodama transkapiliarines Starlingo jėgas, sukelia ūminių pokyčių organizmo skysčių tarpuose. Praskiesdama plazmos baltymus, ji mažina plazmos onkotinį spaudimą (1). Didina kapiliarų pralaidumą (2;3), skysčių prasisunkimą per kapiliaro sienelę, jų kaupimąsi intersticiniame tarpe. Taip susidaro intersticinė edema. Įrodyta, kad transkapiliarinis skysčių netekimas gali siekti 870 ml/m^2 kūno paviršiaus ploto (4). Kumuliacinė intraoperacinė kelių litrų teigiama skysčių pusiausvyra po DKA yra įprasta (5). Galiausiai tai turi neigiamos įtakos širdies ir plaučių funkcijų atsikūrimui po šių operacijų (6). DKA metu paprastai taikoma tam tikro laipsnio hipotermija, kuri sukelia vazokonstrikciją, o ši gali maskuoti skysčių tūrio pokyčius (7). Po operacijos, ligoniui sušilus, vyksta vazodilatacija, kuri sustiprina hipovolemiją. Nepaisant bendros teigiamos pooperacinės skysčių pusiausvyros, pastebimas cirkuliuojančio kraujo tūrio mažėjimas, siekiantis nuo 5,5 iki 7,5 proc. (8).

Pagrindinis tikslas po širdies operacijos – optimalaus deguonies tiekimo organizmo audiniams užtikrinimas gerinant ligonių hemodinamiką ir audinių perfuziją. Viena iš tam būtinų sąlygų yra optimalus širdies indeksas, kuris iš dalės priklauso nuo esamo prieškrūvio. Dažniausiai, norint palaikyti reikiamą prieškrūvį ir išvengti hipoperfuzijos atšildymo metu, reikia papildomos skysčių infuzijos (9), tačiau lygiagrečiai didėja ir bendrasis organizmo skysčių kiekis (10).

Dėl gydymo tikslų bei audinių perfuzijos optimizavimo būtinybės sutariama, tačiau to negalima pasakyti apie tirpalų rūšis bei jų kiekius. Kol kas nėra sutarimo dėl vartojamų tirpalų pobūdžio (kristaloidai ir (ar) koloidai) ir reikalingo jų kiekio. Gydytojas, gydantis tokį ligonį, priverstas spręsti dilemą. Siekdamas užtikrinti gerą audinių ir organų perfuziją, turi palaikyti optimalų širdies prieškrūvį taikydamas infuzoterapiją, bet galvos apie jau esamą audinių paburkimą – tai sena, aktuali ir įdomi problema.

Hipovolemijos koregavimas mažu skysčių tūriu – tai kryptis, susiformavusi per pastarąjį dešimtmetį. Tam tikrų būklių metu, skyrus tik 4 ml/kg kūno svorio kompleksinio hipertoninio NaCl koloidinio tirpalo, greitai ir efektyviai pavyksta koreguoti hipovolemiją bei normalizuoti širdies ir kraujagyslių sistemos funkciją. I.T. Velasco ir kt. pademonstravo sėkmingą stipriai nukraujavusių šunų hipovolemijos korekciją, skirdami jiems tik 10 proc. prarasto kraujo kiekio hipertoninio NaCl (2400 mosm/l) tirpalo (11). Vienas pagrindinių hipertoninio NaCl poveikių yra intravaskulinio tarpo hidratacija, sparčiai skatinant skysčių skyrimąsi iš ląstelių į ekstraląstelinį tarpą (12). Koloidų, pvz., hidroksietilkrakmolo priedai prailgina tūrio didėjimą, o tai gerina širdies ir kraujagyslių

sistemos funkciją (13).

Hipertoninio NaCl koloidinio tirpalo vartojimas ligoniams po širdies operacijų gydyti šiandien yra daugiau domėjimosi objektas nei kasdieninė praktika. Kol nebus atlikta pakankamai tyrimų, nebus pateikta įrodymais pagrįstų duomenų hipertoninio NaCl koloidinio tirpalo svarba kardiochirurginiams ligoniams, gydomiems intensyviojoje terapijoje, lieka neaiški (14). Siekiant pagreitinti jos sprendimą, atlikta ši prospektyvioji, randomizuota studija. Jos tikslas – hipertoninio NaCl hidroksietilkrakmolo tirpalo efektyvumo ir įtakos hemodinamikai, kvėpavimui ir homeostazei įvertinimas koreguojant hipovolemiją ligoniams po širdies operacijų. Ištirta 80 ligonių, atsitiktinai suskirsčius juos į dvi grupes. Šiems ligoniams KMUK Kardiochirurgijos klinikoje atliktos miokardo revaskulizacijos operacijos.

2. Darbo tikslas ir uždaviniai

Darbo tikslas – palyginti hipertoniinio NaCl (7,2 proc.) hidroksietilkrakmolo (6 proc.) (HyperHaes®) tirpalo bei infuzoterapijos Ringerio acetato tirpalo efektyvumą hipovolemijos korekcijai po širdies operacijų.

Darbo uždaviniai:

1. Įvertinti ir palyginti HyperHaes® ir Ringerio acetato tirpalų įtaką hemodinamikos rodikliams.
2. Palyginti HyperHaes® ir Ringerio acetato tirpalų įtaką deguonies pernašai nustatant deguonies pristatymo, deguonies sunaudojimo, deguonies ekstrakcijos dydį.
3. Įvertinti HyperHaes® ir Ringerio acetato tirpalų įtaką kai kuriems kvėpavimo funkcijos rodikliams (dirbtinės plaučių ventiliacijos trukmė, plaučių kraujo nuosrūvio dydis).
4. Nustatyti ir palyginti HyperHaes® ir Ringerio acetato tirpalų įtaką homeostazės rodikliams (vandens kiekis intravaskuliniame tarpe, kalio ir natrio kiekis, rūgščių ir šarmų būklė).
5. Palyginti HyperHaes® ir Ringerio acetato tirpalų įtaką bendrajai skysčių pusiausvyrai ir infuzoterapijai pooperaciniu laikotarpiu.
6. Įvertinti galimus nepageidaujamus poveikius, sukeltus HyperHaes® tirpalo.

3. Mokslinis naujumas

Medicinos mokslinėje literatūroje nepavyko rasti kompleksiškai apibendrintų duomenų apie hipertoniinio NaCl hidroksietilkrakmolo tirpalo vartojimą hipovolemijos korekcijai po širdies operacijų DKA sąlygomis. Aprašytuose tyrimuose vartoti arba kiti tirpalai, arba akcentuotas dėmesys tik į vieną ar kitą klinikinį komponentą (pvz., į hemodinamiką ar skysčių pusiausvyrą). Atsakymo į klausimą, ar hipertoniinis NaCl hidroksietilkrakmolo tirpalas taps bendra tokių ligonių gydymo strategijos dalimi, nėra.

Tai pirmas tokio pobūdžio mokslinis tyrimas, plačiai nagrinėjantis įvairius hipertoniinio NaCl hidroksietilkrakmolo tirpalo efektus. Paskelbtuose mokslinių tyrimų ataskaitose, kur buvo vartoti hipertoniiniai NaCl koloidiniai tirpalai, nebuvo minima ligonių kūno temperatūros kitimų analizė. Tad galima teigti, kad šio tyrimo metu tai buvo daroma pirmą kartą.

Atliktas mokslinis tyrimas papildė koncepcijos „*Small-volume Resuscitation*“ vartojimo sritį, įrodydamas jos tinkamumą ir priimtinumą kardiochirurginiams ligoniams gydyti intensyviojoje terapijoje.

4. Literatūros apžvalga

4.1. Dirbtinės kraujo apytakos poveikis, sušilimo hipovolemija

Skysčių terapijos padariniai ir optimali skysčių pusiausvyra – svarbus aspektas gydant ligonius po širdies operacijos. Ligoniai, kuriems daromos atviros širdies operacijos, DKA ir hipotermijos sąlygomis, turi polinkį į ūminius pakitimus, kūno skysčių sektoriuose.

DKA įtakoja transkapiliarines Starlingo jėgas, tiesiogiai sukeldama kapiliarinių ir intersticinių, osmosinių ir hidrostatinių jėgų pokyčius, praskiedžia plazmos baltymus ir taip mažina plazmos koloidinį osmosinį (onkotinį) spaudimą, ypač jei DKA aparato užpildymui naudojamas Ringerio tirpalas (1), nes susilaiko skysčiai ir susiformuoja intersticinė edema, kuri gali turėti įtakos širdies ir plaučių funkcijai pooperacinių laikotarpių (6).

DKA didina kapiliarų pralaidumą: kraujo kontaktas su svetimų paviršiumi aktyvuoja kininų aktyvavimo kelią, o DKA toliau skatina C_{3a} ir C_{5a} anafilotoksinų formavimąsi (2;3). Kapiliarinės sienelės pralaidumas ir hidraulinis laidumas būna paveiktas uždegiminės reakcijos, o tai sąlygoja skysčių persisunkimą per kapiliarų sienelę ir kaupimąsi intersticiniame tarpe.

DKA susijusi ir su plataus spektro vazodilatacinių mediatorių išsilaisvinimu, taip pat hormonų, autokaidų ir citokinų: didina epinephrino, parepinephrino, renino, angiotenzino, vasopressino, aldosterono ir prieširdžių natriuretino peptido kiekį plazmoje (15). Tai turi įtakos endotelio pažeidimui, didina kraujagyslių pralaidumą, audinių paburkimą ir vazokonstrikciją.

Kumuliacinė intraoperacinė kelių litrų teigiama skysčių pusiausvyra po DKA esti įprasta (5). I.M. Breckenridge ir bendraautoriai pastebėjo, kad skysčių kaupimasis po operacijos dėl DKA lygus 1/3 viso ne ląstelėse esančio skysčio kiekio (16). J.R. Utley ir kt. (4) nurodo, kad transkapiliarinis skysčių tūrio netekimas DKA metu siekia net 870 ml/m^2 kūno paviršiaus ploto. DKA metu dėl skysčių susikaupimo ekstraląstelinis tarpas padidėja net 33 proc., taip pat padidėja ir intraląstelinio skysčio kiekis, labiausiai – kraujagyslių endotelyje.

Vidutinė hipotermija (32°C temperatūros), kuri taikoma DKA metu, gali sąlygoti ir hemodinaminį nestabilumą (17), ir kairiojo skilvelio (18) disfunkciją sušilimo metu po vainikinių jungčių suformavimo operacijos (VJSO) netgi nekomplikuotais atvejais.

Miokardo edema, kuri atsiranda DKA aparatui užpildyti panaudojus kristaloidus, mažina širdies paslankumą (angl. *compliance*) (19;20). Nepaisant miokardo apsaugos širdies operacijos metu, tiesioginis miokardo funkcijos atsikūrimas po operacijos nėra optimalus. Kiti veiksniai, kurie blogina miokardo funkciją: anestetikai, šarmų ir rūgščių bei elektrolitų balanso sutrikimai.

Atleidus aortos spaustuką, iki DKA pabaigos vyksta pirmoji tolygaus sušilimo fazė. Iki DKA pabaigos šerdinė kūno temperatūra pasiekia normotermiją. Tuo metu mažėja sisteminis kraujagyslių

pasipriešinimas ir didėja minutinis širdies tūris. Šilumos persiskirstymas į periferiją sąlygoja šerdinės temperatūros mažėjimą, tai lydimas sisteminio kraujagyslių pasipriešinimo ir vidurinio arterinio spaudimo didėjimu drauge su minutinio širdies tūrio mažėjimu (21;22).

Maždaug po 2–4 valandų latentinio laikotarpio prasideda antroji kūno sušilimo stadija. Tai lydimas nauju sisteminio kraujagyslių pasipriešinimo ir vidurinio arterinio spaudimo mažėjimu. Ši sušilimo stadija vadinama „antriniu sušilimu“.

Po širdies operacijos su DKA pagrindinis siekiamas tikslas – užtikrinti optimalų deguonies tiekimą organizmo audiniams gerinant ligitonio hemodinamiką ir audinių perfuziją. Viena iš tam būtinų sąlygų yra optimalus širdies indeksas. Žinoma, kad vienu iš faktorių, turinčių įtakos širdies indeksui yra esamas prieškrūvis. Optimalus prieškrūvis užtikrinamas infuzoterapija. Hipovolemijos korekcijai vartojami kristaloidiniai ir koloidiniai tirpalai. Iki šiol diskutuojama, kurie tirpalai geresni(23-28). Kristaloidiniai tirpalai nebrangūs ir tinka visiems. Tačiau didžioji dalis (net iki 80 proc.) sulašinto kristaloidinio tirpalo kiekio lokalizuojasi tarpląsteliniam tarpe, tad, norint užtikrinti adekvatų intravaskulinį tūrinį efektą, reikia skirti didelį jų kiekį, dėl to dažnai atsiranda audinių paburkimas. Koloidiniai tirpalai turi didesnę gebą išlikti intravaskuliniame sektoriuje. Tačiau pastarieji sukelia nemažai nepageidaujamų reiškinių (29;30), be to, įvairių studijų tyrėjai neįrodė jų pranašumo prieš kristaloidinius tirpalus tiek ligitonių išgyvenimo, tiek pasveikimo požiūriu.

Iki šiol nėra sutarimo dėl ligitonių po širdies operacijų gydymui vartojamų tirpalų pobūdžio (kristaloidai ar koloidai) ir jų kiekio (31;32). Po širdies operacijų užfiksuotas cirkuliuojančio kraujo tūrio mažėjimas, siekiantis nuo 5,5 iki 7,5 proc. (8). Bet kartu užfiksuotas ir taip vadinamasis „poapytakinis“ bendras kūno skysčių kiekio padidėjimas (10), kuris susijęs su nepageidaujamomis reakcijomis po operacijos: ilgesne dirbtine plaučių ventiliacija, didesniu perioperacinių infarktų skaičiumi, širdies disfunkcija, prieširdžių virpėjimu ir pooperaciniu mirštamumu (33).

Pooperacinės infuzoterapijos tikslas – prieškrūvio palaikymas, nepakankamos perfuzijos perspėjimas bei jos išvengimas antrinio sušilimo metu intensyviosios terapijos skyriuje (9). Taigi gydytojas gydantis tokį ligitonį privalės spręsti dilemą. Siekdamas užtikrinti adekvačią audinių ir organų perfuziją (ir deguonies pernašą), turės palaikyti optimalų širdies prieškrūvį infuzoterapija, bet stengsis mažinti skiriamos infuzoterapijos apimtį dėl jau esamo audinių paburkimo.

4.2. Deguonies pernaša

Vienu iš siektinų tikslų, optimizuojant ligitonių gydymą po širdies operacijų, yra gerų deguonies pernašos rodiklių užtikrinimas. 1980 metais atliktos prospektyviosios studijos parodė, kad didelės rizikos ligitonių baigtys pagerėjo, kai buvo laikomasi protokolų, kurių tikslas – optimizuoti deguonies pristatymą (DO_2) (34). Remiantis šiais tyrimais, iškelta hipotezė, kad nepakankamas, nuo tėkmės priklausomas, deguonies sunaudojimas yra svarbi daugelio organų

nepakankamumo priežastis ir gali būti panaikinta didinant deguonies pristatymą.

Taigi gydymo tikslas yra adekvataus deguonies pristatymo sukūrimas. Tačiau, kas tai yra adekvatu, išlieka diskusija. Trys pagrindiniai rodikliai sąlygoja deguonies pristatymą organizmo audiniams: hemoglobino kiekis arteriniame kraujyje, deguonies saturacija ir širdies minutinis tūris. Didelė deguonies saturacija lengvai pasiekama didinant FiO_2 (jei plaučių funkcija nesutrikusi), hemoglobino kiekis palaikomas perpilant donorinio kraujo, tačiau stebėti ir manipuluoti širdies minutiniu tūriu gerokai sudėtingiau.

Kiek reikia didinti deguonies pristatymą, iki šiol tai klinikinė dilema. Širdies minutinis tūris labai svyruoja. Kadangi tiek deguonies pristatymas, tiek ir deguonies sunaudojimas apskaičiuojamas iš minutinio širdies tūrio, tai beveik neįmanoma pasiekti stabilų deguonies sunaudojimų rodiklių plato. W.C. Shoemaker ir bendrait. (34) nustatė, kad deguonies pristatymo indeksas didesnis kaip 600 ml/min/m^2 buvo susijęs su išgyvenimu. Prospektyvioju tyrimu įrodyta, kad ligonių, kuriems pavyko pasiekti tokį deguonies pristatymą, išgyvenimas buvo geresnis.

Optimizuojant deguonies pernašos rodiklius, taip pat galima orientuotis į laktatų kiekio normalizavimąsi. Bet nemažai daliai ligonių, nepaisant didesnio deguonies pristatymo, deguonies sunaudojimas nepadidėja ir laktatų kiekis išlieka nuolat padidėjęs. Tokie duomenys greičiausiai rodo mitochondrijų funkcijos periferiniuose audiniuose defektą, tokiems ligoniams dažniausiai išsivysto dauginis organų nepakankamumas (35). Kitas paaiškinimas yra tas, kad didelis laktatų kiekis susidaro dėl didelių išeminių pažeidimų, nes per didelis kiekis mobilizuoto substrato negali būti apdorotas Krebso cikle (36;37). Dėl to susikaupia daug intraląstelinio piruvato, jis virsta laktatu, kuris išeina iš ląstelės ir su krauju vėl patenka į kepenis, kur paverčiamas gliukoze (Cori ciklas).

Taigi tinkamas intravaskulinio tūrio normalizavimas yra fundamentalus tokių ligonių gydymo komponentas, nes hipovolemijos nepaisymas gali sukelti organų funkcijos sutrikimus ir paciento mirtį.

4.3. Hipovolemijos koregavimo mažu skysčių tūriu koncepcija

Po pirmųjų sisteminių studijų 1960 metais, hipertoniai NaCl tirpalai hipovoleminiam šokui gydyti vėl pradėti taikyti 1980 m. (38). I.T.Velasco ir kt. 1980 m. (11) demonstravo kaip stipriai nukraujintų šunų (40 ml/kg) kraujo kiekį normalizavo, skirdami hipertonių NaCl 7,5 proc. tirpalą. Skiriant jo 4 ml/kg , kas sudaro tik 10 proc. prarasto kraujo. Hipertoninio NaCl tirpalo skyrimas normalizuodavo hemodinamiką ir išgyvenimas siekdavo 100 proc. Vienas pagrindinių hipertonių NaCl poveikių yra intravaskulinio tarpo hidratacija sparčiai skatinant skysčių skyrimąsi iš ląstelių į ekstraląstelinį tarpą (39). Mažo skysčių tūrio principas, kai gydant hipovolemiją ar šoką, vietoje izotoninių kristaloidų vartojamas 4–5 kartus mažesnis tirpalo kiekis. Terminą

„*small-volume resuscitation*“ korekcija mažu tūriu, sukūrė S. Nakayama ir kt. (40). Modeliuodami avims hemoraginį šoką, jie parodė, kad širdies išstūmimo tūris normalizavosi ir sisteminis spaudimas reikšmingai padidėjo po infuzijos NaCl 7,5 proc. (2400 mosm/l) netgi skiriant jo tik 10 proc. prarasto kraujo kiekio. Jau kitais metais buvo atlikti įvairūs eksperimentiniai ir klinikiniai tyrimai, tiriantys skirtingus hipertoninius tirpalus (NaCl, gliukozės, manitolio, NaHCO₃, natrio acetato, šlapalo, litium-Cl), jų kiekį (4–6 ml/kg), įvairias koncentracijas (NaCl 1,5–30 proc.), infuzijos greitį (2–15 min.), skyrimo būdą (į.v., intraosalinio). Buvo tiriamas jų efektyvumas normalizuojant makrocirkuliacijos ir mikrocirkuliacijos rodiklius, organų funkciją, bendrąjį išgyvenimą. Trumpas hemodinaminių efektų, kurių sukeldavo staigus plazmos osmoliariškumo padidėjimas, laikas buvo paaiškintas greitu NaCl kiekio išsilyginimu tarp ekstraląstelinio ir intraląstelinio tarpų.

Daugelis tyrėjų susirūpino trumpu poveikiu širdies ir kraujagyslių sistemos funkcijos atsikūrimui, taikant mažo skysčių tūrio metodą ir vartojant vien NaCl ir pradėjo derinti NaCl 7,2–7,5 proc. tirpalą su koloidu, gebančiu išlaikyti vandenį. Tai yra dekstras 4,2–24 proc. 60/70 ar hidroksietilkrakmolos 6–20 proc. 200000 ir 450000. Siekiama sinergizmo tarp padidėjusio plazmos osmoliariškumo ir kaip rezultatas intraląstelinio vandens mobilizacija ir aukštesnio plazmos onkotinio slėgio. Tyrimais su gyvūnais įrodyta, kad, lyginant vien hipertoninį NaCl tirpalą su tirpalu, į kurį dar pridėta koloido, prailgėja cirkuliacinis atsakas bei išgyvenimas (41). Koloidų (dekstras arba hidroksietilkrakmolos) priedai prailgina tūrio ekspansiją bei gerina širdies ir kraujagyslių sistemos funkciją (13), sukelia ilgesnį plazmos tūrio padidėjimo efektą (42).

Dabar hipovolemijos koregavimas mažu skysčių tūriu angl. *small-volume resuscitation* sąvoka – greita mažo kiekio (4 ml/kg kūno svorio) NaCl 7,2–7,5 proc. koloidinio tirpalo infuzija, skiriama kaip pradinis sunkios hipovolemijos ir šoko gydymo komponentas. Konceptija pastaraisiais metais darosi vis populiareesnė, nes šį gydymo būdą galima taikyti ne tik esant hipovolemijai, kilusiai po traumos, bet ir operacijų metu. Bet literatūroje neaptikome išsamesnių duomenų nei patirties aprašymo naudojant šią koncepciją didesnių operacijų metu, tarp jų ir širdies. Mažai duomenų ir apie naudojimo galimybę po operacijos.

4.4. Hipovolemiai koreguoti mažu skysčių tūriu vartojami tirpalai

Hipertoniniai tirpalai apibūdinami kaip tirpalai, kuriuose yra didelis kiekis kristaloidų natrio, gliukozės, manitolo. Klinikinėje praktikoje, natrio hidrokarbonatas 8,4 proc. (koreguojant audinių acidozę, kuri pasireiškia žemu pH bei neigiamu bazių deficitu, nustatytų plazmoje), gliukozės 20 ir 40 proc. tirpalai (gydant didelę hipoglikemiją ir hipoglikeminį kolapsą) ar manitolio 20 proc. (mažinant padidėjusį intrakranijinį slėgį) skiriami lėtai i/v. Infuzija šiuo tirpalu didina plazmos osmoliariškumą, kurio 96 proc. determinuoti elektrolitų: NaCl, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, HCO₃⁻. Bet

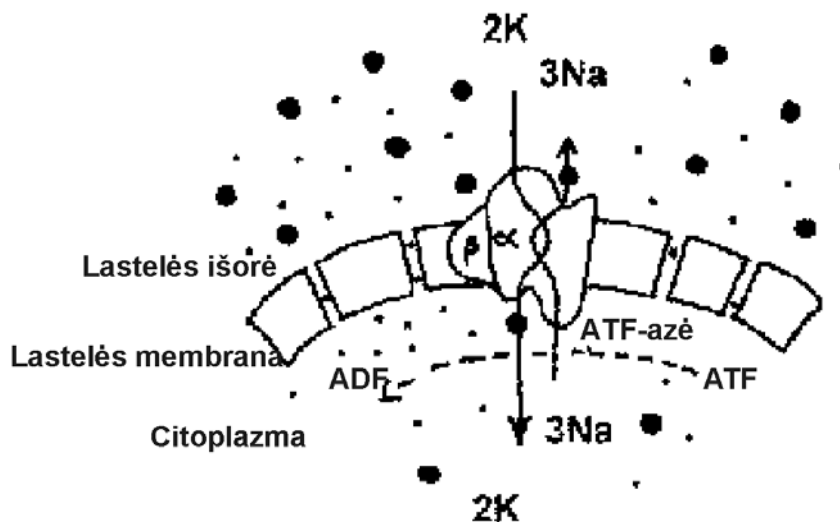
daugiausia priklauso nuo NaCl, šlapalo ir gliukozės kiekio plazmoje.

Tai išreiškiama Mansbergerio formule :

$$\text{Osmoliariškumas (mmol/l)} = \text{Na (mmol/l)} \times 1,86 + \text{šlapalas (mmol/l)} + \text{gliukoze (mmol/l)} + 5.$$

Sveikų žmonių kraujo plazmos osmoliariškumas – 290 ± 5 mosmol/kg. Esant patofiziologinei būklei, pvz., hiperosmoliarinei diabetinei komai, stipriai dehidratacijai, apsinuodijus alkoholiu, esant ketoacidozei ar hiperlaktemijai, plazmos osmoliariškumas gali būti labai didelis. Šiais atvejais pasireiškia skirtumas tarp tiesioginio ir pagal Mansbergerio sukurta formulę nustatyto osmosinio slėgio. Tai vadinama osmoliariškumo diskriminante, kuri yra ne didesnė kaip 20 mosm/kg (norma).

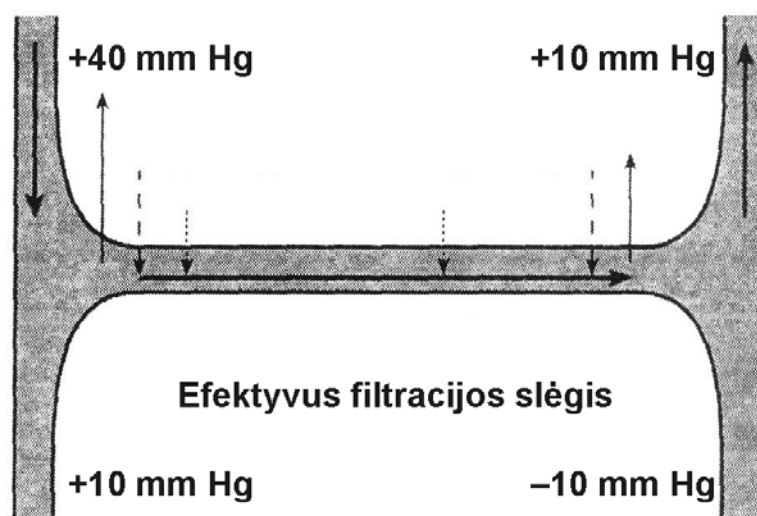
Ląstelių membranos yra pusiau pralaidžios: laisvai pralaidžios vandeniui, bet nepralaidžios elektrolitams (43). Dėl aktyvios pernašos natris yra pagrindinis ekstraląstelinis elektrolitas. Na^+/K^+ siurblys paima iš ląstelės Na^+ jonus, pakeičia juos į K^+ jonus, kurie patenka į ląstelę. Na^+ jonai nepraeina per tarpląstelinį barjerą ir būtent jų kiekio skirtumas, tarp skirtingų ląstelės membranos pusių sudaro taip vadinamąjį osmosinį slėgį, viena iš Na^+/K^+ siurblio funkcionavimo išraiškų. Šiai aktyviai pernašai energija gaminasi sklyant adenozintrifosfatui (ATF) (1 pav.). Viena iš Na^+/K^+ siurblio funkcijų yra ląstelėje esamo skysčio kiekio kontrolė, tai yra ląstelės tūrio kontrolė. Na^+ jonas yra pagrindinis jonas reguliuojant vandens pasiskirstymą, nes jis nulemia ekstraląstelinį osmoliariškumą, nuo kurio priklauso vandens judėjimo per ląstelės membraną kryptis.



1 pav. $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ siurblys ir ląstelės membrana (pagal Guyton ir Hall) (43)

Skysčių pasiskirstymą ir judėjimą tarp intravaskulinio ir intersticinio kompartmento (per kapiliarų membraną) galima paaiškinti hidrostatinio ir koloido-osmosinio (onkotinio) spaudimų kapiliaruose santykiu (2 pav.). Onkotinį slėgį sąlygoja plazmos baltymai, didžiąja dalimi –

albuminas, mažiau – fibrinogenas ir globulinai. Normalus onkotinis plazmos slėgis yra 21–25 mmHg. Bet intensyviosios terapijos skyrių ligoniams jis būna 18–20 mmHg (44).



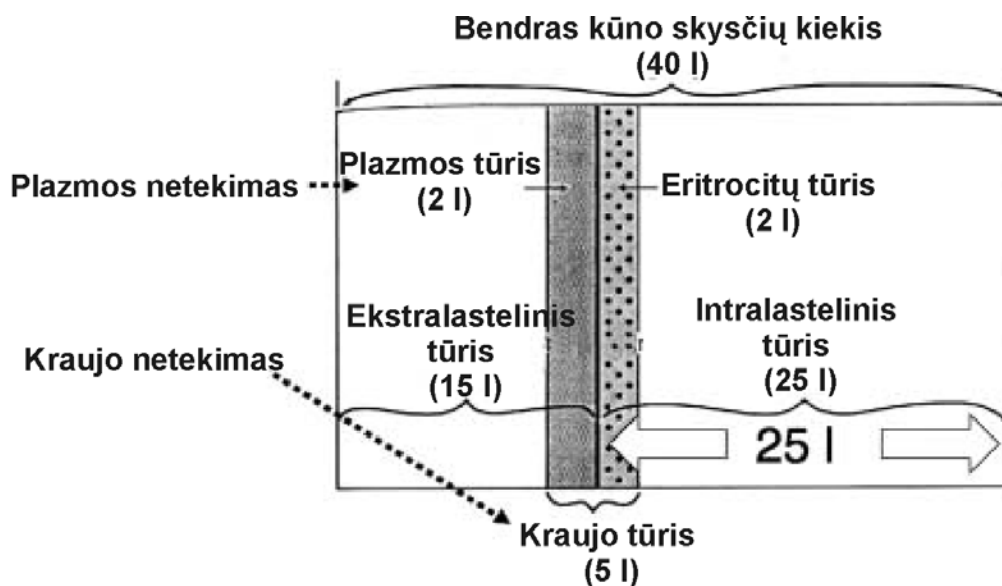
2 pav. Starlingo jėgos, veikiančios kapiliaro skysčių pusiausvyra (modifikuota pagal Shayman) (45)

Šį modelį pasiūlė Starling'as beveik prieš 100 metų. Kraujas atiteka į kapiliarus spaudžiamas hidrostatinio slėgio, kuris siekia 40 mmHg. Dėl to skysčiai pradeda sunktis per kapiliaro endotelį į intersticinį tarpą. Šiam procesui priešpastatytas plazmos onkotinis spaudimas, kuris esti maždaug 28 mm Hg. Taip pat jam priešinasi 2–5 mmHg spaudimas, sąlygotas intersticinio tarpo turgoro. Taigi, kapiliaro pradžioje yra normalus spaudimas 10mmHg, dėl kurio skysčiai juda iš intravaskulinio tarpo į intersticinį. O kapiliaro gale hidrostatinis spaudimas mažėja ir siekia 10–15 mmHg. Matematinė suma priešingai nukreiptų hidrostatinio ir koloido-osmosinio spaudimų apibūdinama terminu efektyvus (tikras) filtracijos spaudimas.

Hipovolemijos korekcijos mažu skysčių tūriu pagrindas yra greita mobilizacija endogeninių skysčių pagal osmosinį gradientą iš intraląstelinio tarpo į intravaskulinį. Sukuriamas aukštas osmosinis gradientas prie ląstelių membranų. Atsirandantis greitas vandens pritekėjimas į kraujagyslių spindį po hipertoninio NaCl tirpalo infuzijos priklauso nuo staigaus plazmos toniškumo padidėjimo, sukulto hipertoninio NaCl tirpalo suvartojimo per trumpą laiką. Vanduo persiskirsto: pradžioje iš intraląstelinio tarpo, iš eritrocitų ir kraujagyslių endotelio ląstelių, o vėliau – iš kitų ląstelių į ekstraląstelinį tarpą (46). Kraujagyslių endotelio subliūškimas turi įtakos teigiamiems mikrocirkuliacijos efektams dėl sumažėjusio kapiliarų pasipriešinimo (46). Intersticinio tarpo skysčiai taip pat patenka į intervaskulinį tarpą pagal osmosinį gradientą.

Kaip pirminis cirkuliuojančio tūrio korekcijos būdas, esant sunkiai hipovolemijai ir šokui, jis

labai patrauklus dėl greitos mobilizacijos endogeninio skysčio; labiausiai iš ląstelinio tarpo, kuris yra didžiausias organizmo skysčių rezervuaras, sudarantis apie 25 l (3 pav.). Be to, esant šokui ir išemijai, endotelinių ląstelių tūris didėja dėl sumažėjusio adenozintrifosfato (ATF) kiekio, todėl sutrinka ląstelės membranos keitimosi funkcija, o tai sąlygoja vandens kaupimąsi ląstelėje. Dėl to toks vandens mobilizavimas iš intraląstelinio tarpo turi du svarbius privalumus. Pirma – plazmos tūrio didėjimas tris keturis kartus viršija infuzijos tūrį; antra – normalizuojasi endotelinių ląstelių tūris, normalizuojasi įprastas kapiliarų diametras, kuris buvo sutrikdytas plazmos susikaupimu, ir kapiliarų lygyje didėja kraujo tėkmė.



3 pav. Žmogaus kūno skysčių tarpai, esant hipovolemijai po boliusinės hipertoniško NaCl tirpalo infuzijos skysčiai mobilizuojami iš intraląstelinio tarpo (modifikuota pagal Guyton ir Hall) (47)

4.5. Hipovolemijos koregavimas mažu skysčių tūriu atliekant eksperimentinius tyrimus

Vartojant hipertonišką NaCl tirpalą

Įvairios tyrėjų grupės sugebėjo visaverčiuose (klinikiniu aspektu) hemoraginio ir trauminio šoko modeliuose su gyvūnais nustatyti, kad, netekus 50 proc. cirkuliuojančio kraujo tūrio, 4 ml/kg NaCl 7,2–7,5 proc. tirpalo tūris pakankamas normalizuoti širdies minutiniam tūriui, sisteminiame arteriniame kraujospūdžiui bei organų regioninei kraujotakai iki ikišokinio lygio (48).

Po boliusinės NaCl 7,5 proc. infuzijos hemoraginio šoko modelyje su avimi plazmos tūrio padidėjimas siekia net 8–12 ml/kg – tai nustatė Smith'as ir kt. (13).

Tyrimuose su šunimis hipertoniškas NaCl tirpalas padidino miokardo kontraktiškumą (49). Susijęs su hipertonišku NaCl tirpalu miokardo kontraktiškumo ir relaksacijos padidėjimas, kaip ir

vainikinių kraujagyslių dilatacija, aiškinama padidėjusiu Ca^{2+} jonų pritekėjimu per sarkolemą (50). Modeliuojant žiurkėms hemoraginį šoką, nustatyta, kad normalizavimui vartojant hipertoninį NaCl tirpalą ir izotoninį, hipertoninio NaCl tirpalo grupėje aktyvumas plazmoje miokardo depresinio faktoriaus buvo mažesnis (51). Minėti faktoriai gali turėti teigiamą poveikį širdies minutiniam tūriui.

Hipertoninis NaCl tirpalas sukelia nedidelę vainikinių arterijų dilataciją (52), mažina sisteminių kraujagyslių pasipriešinimą (53). Tai pat stimuliuoja nespecifinę vazodilataciją, sąlygotą hipertoniškumo (54). Hipertoninis NaCl tirpalas taip pat sukelia tiesioginę vazodilataciją inkstuose ir didina glomerulinę filtraciją (55). NaCl infuzija sukelia Na^+ jonų kiekio padidėjimą plazmoje, dėl to sumažėja aldosterono kiekis kraujyje (56). Tai sąlygoja diurezės padidėjimą po hipertoninio NaCl tirpalo infuzijos.

Hemodinamikos palaikymas iki ir po aortos spaustuko nuėmimo kiaulėms efektyvesnis buvo hipertoninio NaCl tirpalo grupėje negu izotoninio; hipertoninio NaCl grupėje užfiksuotas gilesnis laktatų klirensas ir energinių fosfatų normalizavimasis skeletiniame raumenyje (57).

Hipovolemijos koregavimas hipertoniniu NaCl tirpalu mažina bakterijų translokaciją, Sprague–Dawley žiurkių žarnyne, ištiktų hemoraginio šoko. Tai motyvuojama žarnyno hipoperfuzijos prevencija (58). Dėl to korekcija hipovolemijos mažu tūriu gali būti palanki intensyviosios terapijos skyrių ligoniams, kuriems diagnozuotas dauginis organų disfunkcijos sindromas, nes jiems būna sutrikusi žarnų gleivinės kraujotaka. Deja, pagrįsti tam dar trūksta klinikinių duomenų.

Vartojant hipertoninį NaCl koloido tirpalą

Iki 1994 m hipertoninio NaCl koloidinio tirpalo vartojimo privalumai palyginus su vartojimu vien hipertoninių NaCl tirpalų buvo įrodyti tik eksperimentiniais tyrimais (59-61).

Mažomis dozėmis infuzuoti hipertoniniai NaCl koloidiniai tirpalai daugiausia išbandyti hipovoleminio šoko modeliuose, sukeliant greitą intravaskulinio tūrio padidėjimą, didinant minutinį širdies tūrį ir deguonies pristatymą audiniams, kurių efektas prilygsta 10 ar 20 kartų didesniai kiekiui izotoninio kristaloidinio tirpalo (41;62). Pagrindiniu veiksnio, dėl kurio padidėja minutinis širdies tūris, laikomas cirkuliuojančio kraujo tūrio padidėjimas ir didesnis veninio kraujo grįžimas į širdį (padidėjęs prieškrūvis). Minutiniam širdies tūrio padidėjimui gali įtakos turėti didesnė kontrakcija ir chronotropiniai efektai, bei vazodiliatacijos sukeltas pasipriešinimo sumažėjimas sisteminėje ir plaučių cirkuliacijose (49;62).

U. Kreimeier ir kt., atlikdami tyrimą su šunimis, esant ilgai trauminei hemoraginei hipotenzijai (vidurinis arterinis kraujospūdis – 40 mmHg 75 min.) naudojo radioaktyviųjų mikrosferų metodą, kad nustatytų regioninę kraujotaką. Nustatė, kad inkstų ir gastrointestinalinio trakto maitinamoji kraujotaka atsistatydavo greičiau, jei papildomai su NaCl 7,5 proc. vartotas ir

dekstranas 60 10 proc. (63).

Laikotarpyje iki ligoninės šie hipovolemijos koregavimo mažų skysčių tūriu mechanizmai yra labai naudingi, nes užtikrina greitą širdies ir kraujagyslių sistemos atsikūrimą be skysčių perkrovos rizikos. Be to, ši koncepcija unikali vertinant jos veikimą kapiliariniame lygmenyje, nes normalizuojasi kraujo tėkmė virškinamajame trakte (64).

M. Welte ir kt. (65) nustatė, kad, esant reikšmingai (mažinančiai tėkmę) vainikinių arterijų stenozei, galimas „apvogimas“. Jie vartojo NaCl 7,2 proc. dekstrano 60 10 proc. tirpalą pradinei infuzoterapijai ir užfiksavo kraujotakos persiskirstymą gerai perfuzuojamojo miokardo naudai. O išemija poststenoziniame miokarde nesumažėjo.

Manoma, kad hipertoninis NaCl dekstrano tirpalas teigiamai mažina ponudegiminį mikrocirkuliacijos sutrikimą, ir taip pat mažina ponudegiminį oksidacijos sukeltą sisteminį ir mezenterinį lipidų peroksidavimą (66). Pastarasis poveikis gali būti susijęs su intraląstelinio NaCl kiekio ir vandens kitimu eksperimentinio nudegimo metu (67).

Atlikta tyrimų, kur buvo konstatuota akivaizdžiai pagerėjusi plaučių funkcija, vertinama kaip mažas, tačiau statistiškai svarbus pO_2 dydžio skirtumas, taip pat išliko stabilesnis hipertoninių NaCl dekstrano tirpalų grupėse (13;68). Taip pat plaučių kraujo nuosrūvio dydis buvo žemesnis pavartojus hipertoninį NaCl dekstrano tirpalą (68).

4.6. Hipertoniniu NaCl tirpalu poveikis poišeminei leukocito endotelio sąveikai

Kartu su teigiamu poveikiu hemodinamikai buvo dokumentuoti ir kai kurie potencialiai naudingi imunologiniai poveikiai: hipovolemijos korekcija su hipertoniniais NaCl tirpalais sustabdydavo šoko sukeltą plaučių pralaidumo didėjimą ir mažindavo neutrofilų infiltraciją plautyje (69-71). Šis poveikis galimas, jei mažinama traumos sukelta imunosupresija (69). Neutrofilų sukeltų audinių pažeidimų mažėjimas po hipertoninio NaCl tirpalo infuzijos (72) paaiškintas hipeosmoliariškumo įsiterpimu į intraląstelinio signalo perdavimą (69;73).

Cirkuliuojančių leukocitų chemotaksinė akumuliacija ir jų adhezija prie endotelio postakapiliarinių venulių ilgą laiką buvo laikoma pagrindiniu poišeminės reperfuzijos požymiu (74;75). Molekuliniai leukocitų adhezijos prie endotelio ląstelių mechanizmai, kaip atsakas į hiperosmoliariškumą, buvo tyrinėti *in vitro* M. Thiel ir kt. (76). Paaiškėjo, kad izoliuotų leukocitų inkubacija buferiniuose didėjančio osmoliariškumo tirpaluose sąveikauja su famil-metionil-leucil-fenilalamino (FMLP) sukelta β_2 -integrinų reguliacija priklausomai nuo dozės. Tuo pat metu sumažėja sukeltas FMLP L-selektino kaupimasis, todėl galima manyti, kad šie pokyčiai atsiranda ne dėl nespecifinio artefakto, tokio kaip hipertoninės terpės poveikis antikūnų atpažinimui epitope (77). Lyginant su fiziologiniu osmoliariškumu (290mosm/l), po infuzoterapijos hipertoniniais tirpalais FMLP sukelti CD18 reguliacija ir L-selektino kaupimasis buvo žymiai sumažėję, kai

osmoliariškumas atitinka randamą žmogaus bei gyvūnų organizme.

Šie duomenys kartu su N.Andle ir kt. (78), W.B.Junger ir kt. (69) ir S.B.Rizoli ir kt. (70;79) tyrimų duomenimis patvirtina koncepciją, kad hipertoniniai tirpalai gali trukdyti neutrofilų endotelio ląstelių sąveikai, taigi galima manyti, kad šią gydymo strategiją galima taikyti daugeliui procesų (ligų), kuriuose neutrofilų endotelio ląstelių sąveika lemia organų pažeidimo atsiradimą.

Dabar eksperimentiniai hipertoninių NaCl tirpalų tyrimai vykdomi būtent šiuo imunologinio poveikio aspektu, nes tiksliai nenustatytas nei tirpalų veikimo mechanizmas, nei visi sukeliami poveikiai.

Remiantis eksperimentiniais duomenimis, gautais vartojant tik hipertoninę NaCl arba derinant jį su koloidu pirminiam hemoraginiam ar trauminiam šokui gydyti, nustatyti tokie poveikiai (48;80): greitas sisteminio kraujospūdžio, širdies minutinio tūrio didėjimas, tuo pačiu metu mažėjant periferiniam kraujagyslių pasipriešinimui; greitas kraujotakos atsikūrimas organuose ir reperfuzinio-poišeminio pažeidimo mažėjimas; organų funkcijos atsikūrimas, o to indikatoriumi būtų išskiriama šlapimo didėjimas; išgyvenimo didėjimas.

„*Small-volume Resuscitation*“ perspektyvos

Cl⁻ anijonų pakeitimas. Didelis Cl⁻ jonų kiekis tirpale gali sukelti hiperchloreminę metabolinę acidozę. Šia problemą galima išspręsti iš dalies ar visiškai Cl⁻ jonus keičiant į acetato jonus.

Hiperosmosinių tirpalų derinimas su dirbtiniais deguonies nešikliais. Tai labai viliojanti patofiziologiniu aspektu idėja, nes kartu su padidėjusiu širdies darbu normalizuojasi mikrocirkuliacija, didėja deguoninis kraujo našumas. Tiriamos laisvojo hemoglobino, liposominio hemoglobino bei perfluorkarbono tirpalų vartojimo galimybės.

4.7. Hipovolemijos koregavimas mažu skysčių tūriu atliekant klinikinius tyrimus

Optimistiški bandymų su gyvūnais rezultatai paskatino tyrėjus atlikti klinikinius hipertoninio NaCl ir hipertoninio NaCl koloidinio tirpalų tyrimus. Hipertoninis NaCl 7,5 proc. buvo veiksmingas šoko ištiktiems 11 iš 12 ligonių, buvusių terminalės šoko stadijos, kai jau nebuvo atsako į adekvatų tūrio normalizavimą ir dopamino infuziją. Teigiami poveikiai po 100-400 ml hipertoninio NaCl tirpalo injekcijos buvo saikingas arterinio kraujospūdžio padidėjimas, šlapimo išsiskyrimo normalizavimasis ir sąmonės atgavimas (81).

Klinikinėse studijose, kaip plazmos ekspanderiai, buvo tyrinėjami įvairios koncentracijos (nuo 1,8 iki 7,5 proc.) hipertoniniai NaCl tirpalai, bet dažniausiai naudojami 7,2–7,5 proc. tirpalai. Šiuos geriausiu poveikiu pasižyminčius tirpalus, neviršijant fiksuoto kiekio 4 ml/kg ar 250 ml, galima saugiai vartoti (82).

Hipovolemijos, atsiradusios traumos metu, korekcija mažu skysčių tūriu

Vartojant hipertoniinį NaCl tirpalą

Traumos ištiktiems ligoniams siekiant užtikrinti audinių perfuziją, reikalingas cirkuliuojančio kraujo tūrio normalizavimas. Sunkios traumos atveju, netgi esant palankioms sąlygoms, ikihospitaliniu etapu sunku skirti cirkuliuojančio kraujo tūrio normalizavimui pakankamą kristaloidinių tirpalų kiekį.

Skyrimas NaCl 7,5 proc. 250 ml tirpalo ikihospitaliniu laikotarpiu didindavo kraujospūdį ir išgyvenimą iki patekimo į ligoninę. Ligoniams, kurių sąmonė pagal Glazgo komų skalę labai pritemusi arba beveik išnykusi, labiausiai tinkamas buvo hipovolemijos koregavimas mažu hipertoniinio NaCl tirpalo tūriu (83). Širdies ir kraujagyslių sistemos normalizavimas ligoniams, operuojamiems dėl sunkių pažeidimų, galimas vartojant tik pusę reikalingo infuzoterapijos kiekio, jei papildomai vartotas NaCl 3 proc. tirpalas (84).

Vartojant hipertoniinį NaCl koloido tirpalą

Pirmi autoriai, kurie pritaikė hipovolemijos korekcija mažu skysčių tūriu koncepciją gydant traumas ikihospitaliniu etapu buvo J.W.Holcroft ir kt. (84). 1980 metų viduryje jie vartojo NaCl 7,5 proc. derinant jį su dekstrano 70 6 proc., galiausiai skiriant NaCl 7,5 proc. dekstrano 4,2 proc. 70 koncentracijos tirpalą. Tai buvo pirma prospektyvioji randomizuota studija, tyrusi pacientus po traumų ir įrodžiusi didesnę sisteminių spaudimą ir išgyvenimą grupėje, kur hipovolemijos korekcijai mažu tūriu vartotas hipertoniinis NaCl koloidinis tirpalas, lyginant su grupe, kur vartotas izotoninis kristaloidinis tirpalas. Ikihospitaliniu etapu, hipovolemijos korekcijai mažu tūriu taikant hipertoniinį NaCl ir dekstrano tirpalą, užfiksuoti palankūs rezultatai gydant hipotenziją po traumos (85); taip pat esant sunkiai traumai, kai reikia neatidėliotinos operacijos (86); be to, ligoniams, patyrusiems galvos traumą ir esant 8 ir mažiau balų pagal Glazgo komų skalę hipotenzijos (sistolinis kraujospūdis <90 mmHg) (83;87).

Siekiant pakankamai reprezentatyvios duomenų bazės analizės, atlikta metanalizė studijų, kurių metu vartoti hipertoniinis NaCl ir dekstrano bei hipertoniinis NaCl tirpalai, kaip pradinis infuzoterapijos komponentas traumą patyrusiems ligoniams (88;89). Galiausiai buvo priimti 8 studijų duomenys, apjungiantys 1170 ligonių. Įtraukimo į studiją kriterijus buvo mažesnis nei 100 mmHg sistolinis arterinis kraujospūdis ir trauma. 30-ties dienų išgyvenimo aspektu nenustatyta skirtumo tarp NaCl 7,5 proc. ir Ringerio laktato grupių (89), o hipertoniinio NaCl ir dekstrano tirpalo vartojimas sąlygojo didesnę išgyvenimą – net 5,1 proc. (88).

Po šio pranešimo J.W.Holcroft ir kt. 1989 m. praneša apie 60 ligonių įtraukimą į randomizuotą dvigubai aklą studiją (90). Skyrimas NaCl 7,5 proc. dekstrano 70 6 proc. tirpalo lyginant su Ringerio laktatu, sąlygoja didesnę kraujospūdį po atvykimo į ligoninės priėmimo skyrių. Buvo skiriama po 250 ml tirpalo, o vėlesnė infuzoterapija buvo įprasta. 30 parų išgyvenimas buvo

geresnis grupėje, kurios ligoniams skirta hipertoninio NaCl dekstrano tirpalo.

W.Mauritz ir kt. 2002 m paskelbė prospektyviojo tyrimo duomenis. Ligonių, patyrusių traumą, gydymui ikihospitaliniu etapu paprastai skirta hipertoninio NaCl 6 proc. (7,5 proc.) hidroksietilkrakmolo tirpalo. Tiriamųjų kontingentą sudarė 100 ligonių, kuriems kelyje į ligoninę skirta boliusinė 4 ml/kg tirpalo infuzija. Arterinio kraujo saturacija padidėjo 5 proc., sistolinis kraujospūdis padidėjo 30 mmHg o diastolinis – 20 mmHg, širdies susitraukimų dažnis sumažėjo 15 k/min.

Hipovolemijos koregavimas mažu skysčių tūriu po nudegimų

Nudegimų metu atsirandantys pažeidimai apima kraujagysles ir audinius, didelis skysčių kiekis prarandamas per nudegimų plotą. Hipovoleminiam šokui išvengti reikalinga adekvati ir intensyvi infuzoterapija. Tačiau tuo pačiu metu masyvi terapija kristaloidais gali padidinti ląstelinę edemą ir pabloginti audinių perfuziją.

Hipertoninio NaCl tirpalo infuzoterapijos teigiami poveikiai šios situacijos metu: geresnis elektrolitų balansas su mažesniu skysčių pertekliumi, audinių edemos mažėjimas, mažiau komplikacijų lyginant su Ringerio laktato grupe (91). Lyginant su Ringerio laktatu, hipertoninio NaCl infuzija ne tik mažina bendrąją infuzoterapijos apimtį, bet mažina ir ekstraląstelinio tarpo apimtį, o tai pasireiškia geresne kvėpavimo funkcija (92). Taip pat yra pranešimų, kur pateikti priešingi rezultatai: nerasta skirtumo infuzoterapijos apimties vartojant hipertoninį NaCl tirpalą (290 mmol/l Na^+) ir Ringerio (130 mmol/l Na^+) (93). Hipovolemijos korekcija, vartojant hipertoninius NaCl tirpalus stiprių nudegimų metu koreliuoja su inkstų nepakankamumo atsiradimu ir didesniu mirštamumu (93).

Hipovolemijos koregavimas mažu skysčių tūriu ligoniams patyrusiems galvos traumą

Smegenų perfuzinis spaudimas (SPS) – tai skirtumas tarp vidurinio arterinio spaudimo (VAS) ir intrakranijinio spaudimo (ICS): $\text{SPS} = \text{VAS} - \text{ICS}$. Ligoniams, patyrusiems sunkią galvos traumą, dažniausiai atsiranda smegenų edema ar intrakranijinė hematoma, kuri didina intrakranijinį spaudimą. Skysčių ribojimas, įvertinant, kad tai gali padidinti smegenų edemą, gali sąlygoti hipotenziją ir mažinti smegenų perfuzinį spaudimą.

Sergamumas ir mirtingumas po sunkios galvos traumos stipriai susijęs su padidėjusiu intrakranijiniu spaudimu ir hipotenzija (94). Įprasta neatidėliotina terapija padidinto intrakranijinio spaudimo – intraveninis hipertoninio manitolio skyrimas, kuris mažina vandens kiekį smegenyse ir intrakranijinį spaudimą (95).

Hipertoninio NaCl tirpalo vartojimas taip pat mažina intrakranijinį spaudimą ir didina vidurinį arterinį spaudimą, taip sąlygodamas smegenų perfuzinio spaudimo didėjimą (96-100). NaCl 7,5 proc. tirpalas toks pat veiksmingas kaip ir manitolis 20 proc. mažinant smegenų masę, cerebrospinalinio skysčio spaudimą neurochirurginių operacijų metu, kai sukeliamas bendrinis

anestezija (101).

Bet ne visi tyrimai patvirtina šiuos teiginius (102). Priešingai, neseniai atlikta apžvalga, kurią užtikrino Cockrane biblioteka, atskleidė ligonių, patyrusių traumą, gydymo veiksmingumo problemą. Bandant apibrėžti hipertominio kristaloidinio tirpalo įtaką mirtingumo mažėjimui, ligonių, kuriems atsirado hipovolemija, ir su (be) galvos traumos analizuoti 16 tyrimų duomenys, kur tirti 837 ligoniai (103). Mirtingumo duomenys pateikti 12 studijų. Reliatyvi mirties rizika traumą patyrusiems ligoniams buvo 0,84, ligoniams po nudegimų – 1,49, ligoniams po operacijų – 0,62. Apžvalgininkai nutarė, kad tai nepakankami duomenys išvadai: ar hipertoininiai kristaloidai geresni nei izotoniniai kristaloidai gydant pacientus patyrusius traumą, nudegimą ar po chirurginės intervencijos (103).

Tokių rezultatų pagrindinė priežastis gali būti dėl heterogeninės pažeidimų struktūros, jau esamų ligų ir bendros terapijos ligonių, įtrauktų į ikiklinikinę studiją, skirtumas. Ši problema buvo aptarta 1992 m. Gilvestono konferencijoje. Jei paskutiniu tašku laikyti mirtingumą, tai statistikai numatė maždaug 7 tūkst. ligonių kohortą tam, kad būtų įrodytas gydymo veiksmingumas taikant hipovolemijos korekcija mažu skysčių tūriu pirminei infuzoterapijai.

4.8. Hipovolemijos koregavimas mažu skysčių tūriu širdies ir kraujagyslių operacijų metu

Hipertoninis NaCl tirpalas sėkmingai, vartojus jį prieš regioninę anesteziją, sustabdė hipotenzijos pasireiškimą epidurinės (104) ir spinalinės anestezijos metu (105-108). Bet daugumos atliktų tyrimų objektu buvo ligoniai, operuojami dėl širdies patologijos arba aortos aneurizmos (1 lentelė).

F. Christ'as ir kt. (109) abdominalinės aneurizmos rezekcijos metu pademonstravo žymiai sumažėjusią perioperacinę skysčių pusiausvyrą ligonių, kuriems buvo skirta fiksuotas 250 ml kiekis hipertominio NaCl hidroksietilkrakmolo, lyginant su kontroline grupe, kurios tiriamiesiems buvo skirta 1000 ml hidroksietilkrakmolo 10 proc. (2471 (949) ir 3387 (1248) ml). Abiem grupėms papildomai buvo skirta Ringerio tirpalo, kad būtų normalus plaučių kapiliarinis pleištinis spaudimas (8–13mmHg). Po hipertominio NaCl hidroksietilkrakmolo infuzijos pastebėtas žymiai padidėjęs širdies indeksas, bet to neužfiksuota kontrolinėje grupėje.

Lyginant su izotoniniu NaCl tirpalu, NaCl 7,5 proc. tirpalo vartojimas operuojant aortos aneurizmą, kai nuimamas aortos spaustukas, pasireiškė: didesniu plaučių arterijos spaudimu, plaučių kapiliarų pleištinio spaudimu, širdies indeksu ir mažesniais sisteminių ir plaučių kraujagyslių pasipriešinimu, geresne plaučių funkcija (110).

Teigiamą poveikį širdies indeksui įrodė ir K.Ellinger'is ir kt. (111) prieš operaciją titruotame hipertominio NaCl hidroksietilkrakmolo skyrime kardialinės rizikos grupės ligoniams, kuriems buvo

atliekama infrareninė aneurizmektomija. Ligonių, gydytų hipertoniniu NaCl hidroksietilkrakmolo tirpalu, širdies indekso padidėjimas buvo beveik du kartus didesnis nei ligoniams, gydytiems titruojant hidroksietilkrakmolą 10 proc., dėl ko, esant didžiausiam širdies indeksui, plaučių kapiliarinis pleištinis spaudimas buvo mažiausias. Esant tokiam pačiam širdies kairiojo skilvelio spaudimui, didesnis širdies indeksas užfiksuotas naudojant hipertoninę infuziją. Tūrio efekto skirtumas taip pat buvo ryškus, kai kontrolinės grupės tiriamiesiems reikėjo vidutiniškai keturis kartus daugiau skysčių „geriausiai pleišatinei būklei“ pasiekti lyginant su hipertoniniais NaCl hidroksietilkrakmolais.

Visų kardiochirurginių klinikinių tyrimų, kurių metu buvo vartojamas hipertoninis NaCl koloido tirpalas, jį skirdavo prieš ar po DKA. DKA buvo atliekama membraniniu oksigenatoriumi nepulsuojančios kraujo srovės metodu. Dažniausiai IF buvo didesnė nei 40 proc. Šių klinikinių tyrimų rezultatai buvo labai teigiami tik su keletu apribojimų. Svarbiausias šių tyrimų atradimas yra gerokai sumažėjęs skysčių balansas po mažiau nei 300 ml infuzuoto hipertoninio NaCl koloido tirpalo (2 lentelė) ir padidėjęs širdies minutinis tūris.

Skysčių pusiausvyra matuota skirtingais būdais ir skirtingais aspektais. Be to, vienu tyrimų metu kontrolinėms grupėms skirta izotoninių tirpalų, t.y. kristaloidinių, kitų – koloidinių. DKA aparato pirminio užpildymo sudėtis taip pat skyrėsi. Nepaisant to, sumažėjusi skysčių pusiausvyra hipertoninio NaCl koloidinio tirpalo grupėse buvo statistiškai reikšminga visų tyrimų metu.

Perioperacinis skysčių balansas gali būti neigiamas, jei vartojamas hipertoninis NaCl tirpalas. J.S.Cross'as ir kt. (7) lygino hipertoninį 1,8 proc. ir izotoninį NaCl tirpalus, titruodami jų skyrimą iki fiziologinių (ŠŠD, AKS ir PKPS) reiškinių. Paaikškėjo kad ligoniams po VJSO sumažėjo skysčių praradimas į intersticinį tarpą.

Be mažesnio skysčių balanso (112) po operacijos dėl gausesnės diurezės įrodytas ir greitesnis širdies bei plaučių sistemos normalizavimasis po VJSO, pasireiškiantis ankstesne ekskubacija hipertoninio NaCl tirpalo grupėje, lyginant su grupe ligonių, kuriems buvo skirta zėlatinolio.

Po hipertoninio NaCl koloidinio tirpalo infuzijos padidėjo diurezė. Vieno tyrimo tyrėjai (113) nustatė iki 4000 ml didesnę po operacijos skysčių balansą kontrolinės grupės tiriamiesiems, gydytiems Ringerio tirpalu, lyginant su grupe tiriamųjų, gydytų hipertoniniu NaCl ir hidroksietilkrakmolo tirpalu. Tirpalų buvo skiriama iki DKA. Tai kiekį taupantis, 17 kartų infuzuoto hipertoninio NaCl hidroksietilkrakmolo kiekį viršijantis poveikis.

J.Boldt ir kt. (114;115) praneša apie kiekį taupantį poveikį net kai hipertoninis NaCl hidroksietilkrakmolo tirpalas buvo lyginamas su skysčių režimu, vartojant hidroksietilkrakmolą (6 proc. 200/0,5). Ligoniams, kuriems buvo atliekama ilgesnė DKA, vartojant hipertoninio NaCl hidroksietilkrakmolo tirpalą, pastebėtas didesnis skysčius taupantis poveikis nei koloidinius tirpalus vartojusiųjų (kontrolinėje grupėje).

Fiksuoto kiekio skyrimo studijoje – 4 ml/kg hipertoniinio NaCl ir dekstrano per 30 min. po DKA S.Tollofsrud ir kt. (68) nustatė iki 1200 ml sumažėjusį kumuliacinį skysčių balansą po operacijos, kai kiekį taupantis poveikis keturis kartus viršijo infuzuoto hipertoniinio NaCl ir dekstrano, lyginant su kontrolinės grupės tiriamaisiais, gydytais Ringerio tirpalu.

Garsiu atradimu tapo hipertoniinio NaCl koloido tirpalo poveikis hemodinaminiams rodikliams lyginant su izotoninėmis kontrolinėmis grupėmis (3 lentelė).

Svarbus ir ryškus širdies indekso padidėjimas, vartojant hipertoninius NaCl koloido tirpalus, lyginant su kontrolinėmis grupėmis, buvo pastebėtas, kai infuzija buvo titruota pagal kairiojo skilvelio prisipildymo slėgį.

Fiksuotas hipertoniinio NaCl dekstrano tirpalo kiekis (68), skyrus jį iškart po operacijos, ryškiai padidino širdies indeksą, poveikis išliko iki antros dienos po operacijos ir padidino kairiojo skilvelio smūginį darbo indeksą. Sisteminis kraujagyslių pasipriešinimo indeksas sumažėjo po hipertoniinio ir dekstrano tirpalo infuzijos, o plaučių kraujagyslių pasipriešinimas nepakito (68).

Duomenys apie vidutinį arterinį spaudimą yra nevienareikšmiai. Skyrę fiksuotą 4 ml/kg hipertoniinio NaCl dekstrano tirpalo kiekį per 30 min., S.Tollofsrud ir kt. (68) pranešė apie trumpalaikį vidutinio arterinio spaudimo padidėjimą. T.Prien ir kt. (116) taikė greitesnę infuziją, skirdami fiksuotą 250 ml hipertoniinio NaCl hidroksietilkrakmolo tirpalo per 15 min. kiekį, pranešė apie trumpalaikį vidutinio arterinio spaudimo sumažėjimą 20 proc. mažiau normos. T.Prien ir kt. tyrimas (116) buvo vienintelis iš 14, kai buvo pranešta apie galimą nepageidaujamą poveikį. Mažiausias širdies indeksas prieš hipertoniinio NaCl hidroksietilkrakmolo tirpalo infuziją T.Prien tyrimo metu buvo 1,1 l/min/m² ir po infuzijos plaučių kapiliarų pleištinis spaudimas padidėjo iki 20 mmHg, rodydamas poinfuzinę hipervolemiją. T.Prien tyrimo metu hipertoniinio NaCl hidroksietilkrakmolo tirpalo dozė kito nuo 2,3 iki 4,9 ml/kg, atitinkamai 111 kg vyrui ir 51 kg moteriai.

Vasodiliacija gali būti pražūtinga kai kuriems ligoniams, sergantiems IŠL dėl vainikinių arterijų „apvogimo“ fenomeno. Bandymais su gyvūnais po ūminės vainikinių arterijų okliuzijos sukėlimo ir hipertoniinio NaCl tirpalo infuzijos sumažėjo kraujo tėkmė distaliau okliuzijos bei sumažėjo kontraktilinė funkcija (117). Tai gali padidinti išeminį pažeidimą. Šių tyrimų atradimų taikymas klinikinėje praktikoje yra sudėtingas, nes sergant IŠL, išsivysto poststenozinio miokardo kolateralinė perfuzija ir šios kraujagyslės gali išlaikyti gebėjimą tinkamai reaguoti į išorinį vasodiliatorinį stimulą. Tačiau, skiriant tirpalą tiesiogiai į DKA kontūrą arba po VJSO, gali būti tinkamiausias būtent hipertoniinio NaCl koloidinio tirpalo pavartojimas.

J.S.Cross ir kt. (118) įrodė, kad hipertoniinio NaCl tirpalo infuzija ligoniams, operuojamiems DKA sąlygomis, prislopino adenokortikotropinio hormono kortizolio, angiotenzino ir aldosterono kiekio didėjimą plazmoje, bet prieširdžių natriureninis faktorius išliko nepakitęs.

1 lentelė. Hipertoninių NaCl koloidinių tirpalų tyrimai širdies ir kraujagyslių chirurgijoje

Autorius, metai	Tirpalas	Dozė	Operacija	Kontrolinis tirpalas	HKT n	Kontrolė n
Auler ir kt. 87 (110)	HT	4 ml/kg	Aortos	NaCl	5	5
Younes ir kt. 88 (119)	HT	4 ml/kg	Aortos	NaCl	18	13
Boldt ir kt. 90 (114)	HKT	4,5ml/kg	Širdies	HEK	10	20
Boldt ir kt. 91 (113)	HKT	2,7ml/kg	Širdies	HEK	15	30
Boldt ir kt. 91 (115)	HKT	3,1ml/kg	Širdies	HEK	15	15
Boldt ir kt. 91(120)	HKT	3,8ml/kg	Širdies	HEK	15	30
Auler ir kt. 92 (121)	HT	4 ml/kg	Širdies	NaCl	10	11
Prien ir kt. 93 (116)	HKT	3,5ml/kg	Širdies	HEK	18	19
Ellinger ir kt. 95 (111)	HKT	2,4 l/kg	Aortos	HEK	20	20
Albercht ir kt. 95 (122)	HKT	214 ml	Aortos	HEK	11	12
Oliveira ir kt. 95 (123)	HDT	235 ml	Širdies	Ringer	10	10
Christ ir kt. 97 (109)	HDT/HT	3,3 l/kg	Aortos	HES	12	16
Tølløfsrud ir kt. 98 (68)	HDT	4 ml/kg	Širdies	Ringer	10	10
Mazhar ir kt. 98 (112)	HT	5 ml/kg	Širdies	Poligelin	10	10
Sirieux ir kt. 99 (124)	HKT/HT	250 ml	Širdies	HES,	8/8	8
Jarvela ir kt. 01 (125)	HT	4 ml/kg	Širdies	NaCl/ HEK	16	16/16
Jarvela ir kt. 02 (126)	HT	4 ml/kg	Širdies	NaCl	36	36
Molter ir kt. 03 (127)	HKT/ HDT	150 ml	Širdies	NaCl/ HEK/DT	8/8	10/8/8
Bueno ir kt. 04 (128)	HDT	4 ml/kg	Širdies	Ringer	25	25

HDT – hipertoninis dekstrano tirpalas, HKT – hipertoninis hidroksietilkrakmolo tirpalas. HT – hipertoninis NaCl tirpalas, HEK – hidroksietilkrakmolo tirpalas, HT – hipertoninis NaCl tirpalas, DT – dekstrano tirpalas.

2 lentelė. Hipertoninių NaCl koloidinių tirpalų įtaka skysčių pusiausvyrai skiriant tirpalą prieš DKA (pagal S.Tollofsrud ir kt.) (129)

Studija	Skiriamų tirpalų kiekis (ml)	Skysčių pusiausvyra DKA metu (ml)	Skysčių pusiausvyra po operacijos (ml)
Bold ir kt.(113)	HHT 210 ^a HEK 890	HKT 91 ^a HEK 500	HHT 1270 HEK 1640
Tollofsrud ir kt.(68)	HHT 334 ^a HEK 787	HHT 169 ^a HEK 334	HHT 400a HEK 880
Boldt ir kt. (115)	HHT 245 ^a HEK 824	HHT 731 ^a HEK 1221	5 val. po DKA HHT 716 ^a HEK 238
Oliveira ir kt. (123)	HDT 239 ^a Ringer 396		72 val. po DKA HDT 560 ^a Ringer 3280

^a p <0,05 lyginant su kontroline grupe, tai yra su HEK – izotoninis hidroksietilkrakmolo tirpalas, Ringerio – izotoninis Ringerio tirpalas, HHT – hipertoninis NaCl – hidroksietilkrakmolo tirpalas, HDT – hipertoninis NaCl dekstrano tirpalas. DKA – dirbtinė kraujų apytaka.

Bendras NaCl kiekis, skirtas įvairių hipertoninio NaCl koloidinio tirpalo tyrimų metu, kardiochirurgijoje kito nuo 210 iki 300 mg/kg ir padidino plazmos Na⁺ kiekį nuo 140 iki 150–160 mmol/l, taip pat padidino osmoliariškumą iki 320 mosm/l. Kai infuzijos buvo titruotos, bendras NaCl kiekis serume buvo mažesnis nei tyrimų, kur buvo vartojamos fiksuotos dozės, metu.

3 lentelė. Hipertoninių NaCl koloidinių tirpalų infuzijos įtaka hemodinamikai (pagal S.Tollofsrud ir kt.) (129)

Studija	Tirpalas	ŠI	PKPS	PKPI	SKP (SKPI)
Bold ir kt. (113)	HHS HEK	3,1→4,2a 2,9→3,4	6,8→7,9 6,9→8,0	netirta	1050→750a 1150→1100
Bold ir kt. (68)	HHS HEK	3,1→4,3a 3,0→3,6	5,1→10,2 5,9→11,8	netirta	1200→850a 1100→900
Oliveria ir kt. (115)	HDT Ringerio	2,4→3,7a 2,6→3,2	titruojant titruojant	netirta	1600→950a 1350→1400
Tellefsrud ir kt. (123)	HDT Ringerio	2,8→3,6a 2,8→2,7	7,0→10,0a 6,5→6,0	211→202 202→205	2196→1965 (SVRI) 1912→2084

HHT – hipertoninis NaCl – hidroksietilkrakmolo tirpalas, HDT – hipertoninis NaCl dekstrano tirpalas, ^a p <0,05 lyginant su kontroline grupe, tai yra su HEK – izotoninis hidroksietilkrakmolo tirpalas, Ringerio – izotoninis Ringerio tirpalas. ŠI – širdies indeksas, PKPS – plaučių kapiliarų pleištinis spaudimas, PKPI – plaučių kraujagyslių pasipriešinimo indeksas, SKP – sisteminis kraujagyslių pasipriešinimas.

4.9. Hipovolemijos koregavimo mažu skysčių tūriu saugumas

Hipertoninį NaCl koloidinį tirpalą dėl galimų komplikacijų reikia vartoti atsargiai.

Potencialūs hipovolemijos koregavimo mažu skysčių tūriu nepageidaujami reiškiniai pagal U. Kreimeier ir kt.(130):

- Hiperosmosinė koma.
- Hipernatremija.
- Hipokalemija.
- Neurologiniai simptomai.
- Aritmija.
- Neigiamas inotropinis veikimas (greitos infuzijos atveju).
- Hemolizė, audinių nekrozė (injekcijos vietoje, švirkščiant pro šoną).
- Padidėjęs kraujavimas (jei nekontroliuojamas).
- Anafilaktoidinės reakcijos (esant koloidiniam komponentui).

Koncepcijoje „*Small-volume Resuscitation*“ vartojami maži skysčių tūriai (250 ml arba maždaug 4 ml/kg), visvien tai susiję su dideliu osmosiniu krūviu. Ilgesnis osmoliariškumo padidėjimas susijęs su neigiama prognoze. Infuzija mažo tūrio hipertoninio NaCl tirpalo turi trumpą plazmos osmoliariškumo padidėjimą, kad susidarytų didelis osmoliariškumo gradientas apie ląstelių membraną. Pavyzdžiui, ligoniams, kurių padidėjęs intrakranijinis spaudimas, manitolis rekomenduojamas 0,3–1,5 g/kg kūno svorio, skiriama kaip manitolis 20 proc. 1,5–7,5 ml/kg greičiu per 15 min. Taigi Na^+ plazmos koncentracija ir osmoliariškumas, nors jų pakitimai greitai praeina, turi būti nuodugniai įvertinti, kad galima būtų išvengti nepageidaujamų poveikių (131). Kontroliuojamojoje studijoje nedidelės trukmės osmoliariškumo padidėjimas daugiau 350 mOsmol/l užfiksuotas 12 iš 55 ligonių po 250 ml NaCl/ 7,5 proc. ir dekstrano 70 4–6 proc. ir 8 iš 51 ligonių kontrolinės grupės, kuriai buvo skiriamas Ringerio laktatas. Bet didelei daliai šių po traumos ligonių, etanolio kiekis plazmoje didesnis už 39 nmol/l – taip aiškinama bent 36 mosml/l bendrojo išmatuoto plazmos osmoliariškumo. Greitas Na^+ koncentracijos plazmoje didėjimas kartu su osmoliariškumo padidėjimu gali sukelti ligoniams, jau turintiems hiponatremiją, centrinę tilto demielinizaciją (132). Osmosinės demielinizacijos sindromas greičiausiai galimas, jei ilgalaikės hiponatremijos korekcijos greitis bus didesnis nei 12 mmol/l per dieną (133).

Bet kokios medžiagos hipertoninio tirpalo infuzija gali sukelti elektrolitų disbalansą. Minėtas osmoliariškumo didėjimas susijęs su Na^+ krūviu. Kontroliuojamojoje studijoje ligonių, patyrusių traumą, plazmos Na^+ koncentracija buvo 9 mmol/l didesnė tiriamojoje grupėje negu kontrolinėje atvykus į priėmimo skyrių (86).

Greitas intravaskulinio tūrio korekcija, nelydimas lygiagrečių K^+ koncentracijos palaikymu, gali sąlygoti hipokalemiją (131) ir aritmijas. Dėl to kalio kiekis turi būti nuolat stebimas, o

korekcija pakankamai agresyvi.

Be Na^+ koncentracijos padidėjimo serume didėja ir Cl^- koncentracija, tai gali būti susiję su acidoze (hiperchloremine acidoze). Nors hiperchloreminės acidozės koncepcija retai buvo nagrinėjama anesteziologinėje literatūroje prieš dešimtmetį, S.Scheingraber ir kt. (134) pranešė, kad kai druskos tirpalo infuzija 30 ml/kg/val. (iš viso 70 ml/kg kūno svorio) anestezijos ir operacijos metu sąlygoja hiperchloremiją. Bet šis NaCl kiekis dukart viršija kiekį, kuris įprastai skiriamas, t.y. 4 ml/kg kūno svorio NaCl 7,5 proc.. Net greitas lašinimas hipertoniinio tirpalo, po kurio konstatuojamas chloridų padidėjimas, negali būti siejamas su acidoze, pasitaikančia tarp kritinės būklės ligonių (135). Daugiau tikėtina, kad boliusinė hipertoniinio NaCl tirpalo infuzija normalizuoja organų perfuziją, išplauna rūgščiąsias substancijas ir metabolitus ir taip išaiškinama „slapta acidozė“. Tai nėra paprasta. Nepaisant pradinės, praeinančios acidozės, kuri daugiausia sąlygojama hiperchloremijos ir hipokalemijos, tai yra metabolinės acidozės su normalia anijono spraga ir sumažėjusiu neorganinių jonų kiekiu, rūgščių ir šarmų pusiausvyra gali būti efektyviau pagerinta hipertoniiniais NaCl koloidiniais tirpalais negu izotoniniais druskos tirpalais dėl savo teigiamo poveikio hemodinamikai (136).

Esant nekontroliuojamam kraujavimui, ikihospitaliniu traumos gydymo etapu svarbi yra didesnio kraujavimo, sukulto hipertoniinio tirpalo, galimybė. Hipertoniinis NaCl tirpalas, vartojant jį tokiais kiekiais, kad būtų pagerinta hemodinamika, neturi antikoagulacinio veikimo. Bet reikšmingi krešumo testų ir trombocitų agregacijos pablogėjimai rasti, jei hipertoniiniu NaCl tirpalu buvo normalizuota 10 proc. ir daugiau prarasto cirkuliuojančio plazmos tūrio (137). Antikoguliacinis poveikis turi būti vertinamas esant tolesniam krešumo faktorių praradimui arba derinant hipertoniinį tirpalą su dekstranu ar hidroksietilkrakmolu. Hipertoniinis NaCl tirpalas netrukdo kraujo grupei nustatyti (82).

Reikėtų žinoti, kad greita infuzija (tai yra 250 ml hipertoniinio NaCl tirpalo per 2 min.) gali būti lydimą didelių, bet trumpų kraujospūdžio sumažėjimų (138;139). Tai galėtų būti žalinga ligoniams, kurių sutrikusi miokardo funkcija arba sergantiems IŠL, kai jau yra sumažėjusi geba kompensuoti sutrikusią vainikinių arterijų perfuziją. Bet hipotenzinė reakcija trunka mažiau nei vieną minutę.

S.Tollofsrud ir H.Noddeland (68), širdies operacijos metu skirdami 4 ml/kg hipertoniinio NaCl dekstrano tirpalo per 30 min., ir (84) F.Christ ir kt. (109) pilvinės aortos dalies aneurizmos operacijos metu (250 ml per 20 min.) neužfiksavo kairiojo skilvelio sutrikimų požymių. K.Ellinger ir kt. (111) titravo infuziją ligoniams aortos aneurizmektomijos metu, skirdami daugkartines hipertoniinio NaCl hidroksietilkrakmolo 1 ml/kg dozes, kad pasiektų didžiausią širdies indeksą esant mažiausiam galimam plaučių kapiliarų pleištiniam spaudimui. Jis padarė išvadą, kad fiksuotas 4 ml/kg hipertoniinio NaCl hidroksietilkrakmolo skyrimas, esant hipovolemijai ligoniams, kurių

širdies rezervas ribotas, buvo per didelis.

Hipertoniniai NaCl koloidiniai tirpalai yra bene stipriausi tūrio eksponavimo preparatai klinikinėje praktikoje, ir dėl šios priežasties titravimo metodas turėtų būti pasirinkimo metodas. Titruota infuzija, atrodo, labiausiai priimtinas požiūris į hipertoninių NaCl koloidų skyrimą operacijos metu. Fiksuotas 4–6 ml/kg kiekis buvo „paveldėtas“ iš paprastosios hipovolemijos gydymo tyrimų su gyvūnais ir klinikinių tyrimų traumų atvejais. Tačiau perioperacinio tūrio palaikymo metu skysčių paprastai skiriama iki pasiekiamas poveikis, ir tik retai skiriamos fiksuotos dozės. Injekcijos vietoje, kuri dažniausiai buvo vena cubitalis, flebitų nepasitaikė (140).

Nepageidaujamos reakcijos galimos su visais sintetiniais koloidais, net su žmogaus albuminu (141;142). Svarbiausia yra tai, kad anafilaktoidinės reakcijos atsiradimas nepriklauso nuo koloido kiekio. Įrodyta, kad hidroksietilkrakmolo vidurinė molekulinė masė koreliuoja su VIII krešėjimo faktoriaus koncentracijos mažėjimu (143), o tai galėtų kelti pavojų ligoniams tais atvejais, kai yra svarbus visų hemostazės komponentų veiksmingumas. Hidroksietilkrakmolą mažina VIII faktoriaus ir von Willebrand'o faktoriaus lygį, redukuoja trombocitų funkciją, įtakoja inkstu funkciją (144;145).

Efektyvumas ir saugumas NaCl 7,2–7,5 proc. vartojamo kartu su dekstranu 60/70 6 proc. įrodytas kelių klinikinių kontroliuojamųjų studijų, apimančių maždaug 2 tūkst. ligonių (84;87;89;146).

Austrija pirmoji Europos šalis, kur hipovolemijos korekcija mažu tūriu, vartojant hipertoninį hidroksietilkrakmolo tirpalą, tapo įprastu reiškiniu gydant sunkią traumą ir šoką. Net dviejų rūšių tirpalai registruoti ir prieinami Osmohes® (1994) ir HyperHaes® (1997). Austrijos greitosios medicinos pagalbos tarnyba jau 10 metų vartoja HyperHaes®, kuris įtrauktas į neatidėliotinos pagalbos algoritmą, gamintojo duomenimis, užregistruotas vartojamas daugiau kaip 56000 vnt. Stebėję vartojimą Austrijoje W.Schimetta ir kt. (147) pažymi pakankamai didelį hipertoninio NaCl hidroksietilkrakmolo (HyperHaes®) tirpalo saugumą. Nepageidaujamų reakcijų atsiranda 8–16 atvejų iš 100 tūkst. ligonių (147). Užfiksuotos tik keturios nepageidaujamos reakcijos: trys dėl anafilaktoidinės/anafilaksinės reakcijos į hidroksietilkrakmolą, viena – hiperosmoliarinis sindromas dėl perdozavimo, nuo kurio ligonis mirė. Austrų patirtis rodo, kad HyperHaes® tirpalas sukelia nedaug nepageidaujamų reakcijų.

4.10. Indikacijos hipovolemijai koreguoti mažu skysčių tūriu

Sąrašas potencialių indikacijų hipovolemijos koregavimo mažu skysčių tūriu neatidėliotinių būklių metu, perioperaciniu laikotarpiu, bei kritinių būklių ligoniams pateikiami 4 lentelėje.

4 lentelė. Potencialios hipovolemijos korekcijos mažu tūriu indikacijos (pagal U. Kreimeier ir kt.) (130).

Pažeidimo tipas	Fazė	Daromas poveikis
Trauma	Ikihospitalinė aplinka	Tūrio ir mikrocirkuliacijos normalizavimas
	Priėmimo skyrius	Mikrocirkuliacijos atkūrimas
	Operacinėje	Tūrio normalizavimas
Galvos trauma	Padidėjusio intrakranijinio spaudimo metu	Mažėja intrakranijinis spaudimas
Hipovoleminis šokas	Pradinė	Tūrio papildymas
	Operacinėje	Tūrio normalizavimas
Sepsinis šokas	Hiperdinaminė fazė	Tūrio normalizavimas, mikrocirkuliacijos atkūrimas, didėja deguonies sunaudojimas
	Hipodinaminė fazė	Atsiveria „šokiniai“ kapiliarai, mikrocirkuliacijos atkūrimas
Nudegimai	Pradinė fazė	Mažėja edemos formavimasis, mikrocirkuliacijos atkūrimas, mažėja bakterijų translokacija
Intensyvioji terapija	Dauginis organų disfunkcijos sindromas (DODS), organų nepakankamumas	Gerėja organų aprūpinimas krauju, mažėja bakterijų translokacija
Kardiogeninis šokas	Miokardo infarktas	Tūrio normalizavimas be perkrovimo skysčiais rizikos, teigiamas inotropinis poveikis
Širdies ir kraujagyslių chirurgija	Aortos aneurizma	Tūrio užtikrinimas aortos atleidimo metu, reperfuzinio pažeidimo mažinimas, mažiau teigiama skysčių pusiausvyra
	Kardiochirurgija	Mažesnė infuzoterapijos apimtis, mažiau teigiama skysčių pusiausvyra

Šiuo metu klinikinėje praktikoje prieinami keli pavyzdžiai hipertoniinio NaCl koloido tirpalų. Kai kurios jų charakteristikos pateikiamos 5 lentelėje.

5 lentelė. Kai kurių hipertoniinių NaCl koloidinių tirpalų charakteristikos

Tirpalas	Na ⁺ mmol/l	Cl ⁻ mmol/l	Osmolišku- mas mosm/l	Koloidas g/l	KOS mmHg
‘HyperHAES’® Vokietija 7,2%NaCl-6%HES 200/0,5	1232	1232	2464	60	26
‘Osmohes’® Vengrija 7,2%NaCl-10%HES 200/0,5	1232	1232	2464	100	56
‘Hyperhes’® Austrija 7,5 %NaCl-6%HES 200/0,5	1283	1283	2566	60	26
‘RescueFlow’® Švedija 7,5 %NaCl-6%Dextran70	1283	1283	2566	60	72
‘Tensiton’® Čekija 7,5%NaCl-6% Dextran70	1283	1283	2566	60	72

KOS – koloidinis osmosinis spaudimas

Gamintojų skelbiamos indikacijos daugiausia susijusios su pirminia korekcija ryškios hipovolemijos ar šoko atvejais ikihospitaliniu etapu (148;149). Nors specifikacijose tai neminima, bet galimas hipertoninių NaCl koloidinių tirpalų vartojimas ir jų veiksmingumas įrodytas klinikiniais tyrimais vartojant operacijos metu (129), kardiochirurginių (68;116;124-128;150-152) ir angiochirurginių (109;110;122;153;154) operacijų metu, esant padidėjusiam intrakranijiniam spaudimui (155;156). Taip pat nudegusių ligonių gydymui intensyviojoje terapijoje (157;158), įvykus sepsiui (159;160). Tik ligoniams, kuriems yra padidėjusio kapiliarų pralaidumo sindromas (nudegimai, sepsis), hemodinaminis poveikis buvo trumpalaikis (padidėjo širdies minutinis tūris, O₂ pristatymas, normalizuota O₂ ekstrakcija). Pagrindinis šių studijų ir hipertoninių NaCl tirpalų vartojimo ikiklinikiniu etapu (traumos ar šoko atveju) skirtumas yra toks, kad beveik visose studijose tirpalo skirta žymiai lėčiau (per 20 min.) nei rekomenduojama, pavyzdžiui, hemoraginio šoko atveju – per 2–5 min. Tačiau įrodytas šių tirpalų veiksmingumas didinant širdies prisipildymą, kartu su širdies minutinio tūrio ir deguonies pristatymo padidėjimu (161). Kai kuriems didelės rizikos ligoniams būtų tikslinga kontroliuoti širdies atsaką į hipertoninio druskos tirpalo sunaudotą tūrį, geriausia titruojant pagal plaučių kapiliarų pleištinį spaudimą (111).

Mokslinėje literatūroje nepavyko rasti kompleksiskai apibendrintų duomenų apie hipertoninio NaCl hidroksietilkrakmolo tirpalo vartojimą hipovolemijos korekcijai po širdies operacijų su dirbtine kraujo apytaka. Aprašyti tyrimai, kurių metu vartoti ar kiti tirpalai, ar akcentuojamas tik vienas ar kitas komponentas (pvz., hemodinamika ar skysčių pusiausvyra). Atsakymo į klausimą, ar galės hipertoninis hidroksietilkrakmolo tirpalas tapti bendra tokių acientų gydymo strategijos dalimi, nėra.

5. Tyrimo metodika

Atliktas prospektyvusis, kontroliuojamas, atsitiktinių imčių aklas klinikinis tyrimas. Tyrimo vieta – Kauno medicinos universiteto Širdies centro Kardiochirurgijos klinika.

Tyrimo metodika patvirtinta ir tyrimas atliktas gavus Kauno regioninio biomedicininio tyrimų Etikos komiteto leidimą.

Tirtųjų kontingentą sudarė 80 ligonių, sergančių išemine širdies liga, kuriems padaryta planinė miokardo revaskulizacijos operacija, DKA sąlygomis. Randomizacijai taikytas atsitiktinių skaičių sąrašas. Vokas atplėštas gavus paciento pasirašytą sutikimą. Tiriamieji suskirstyti į dvi grupes: tiriamųjų, kuriems hipovolemijos korekcijai vartotas HyperHaes®, ir kontrolinę, kurios tiriamiesiems vartotas Ringerio acetatas.

Ligonių paruošimas operacijai, premedikacija, bendroji anestezija, DKA, kardioplegija, chirurginė technika, gydymas intensyviosios terapijos skyriuje abiejų grupių tiriamiesiems taikytas vienodas, laikantis KMU Širdies centro Kardiochirurgijos klinikoje priimtų įprastų metodikos.

5.1. Tirtų ligonių atranka, demografinė charakteristika

Ikioperaciniai ligonių atrankos kriterijai: kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija daugiau kaip 0,4, sistolinis spaudimas plaučių arterijoje mažiau kaip 50 mmHg, nėra krešumo sutrikimų, ne daugiau kaip antrojo laipsnio hipertentinė liga, nėra elektrolitų disbalanso, kraujo serumo kreatininas mažiau kaip 150 mmol/l, ligonis neserga kepenų liga, prieširdžių virpėjimo trukmė ne ilgesnė kaip vienas mėnuo.

Praėjus 1 val., kai ligonis atvežamas iš operacinės, įvertinama jo būklė, sprendžiama dėl tolesnio ligonio dalyvavimo tyrime. Ligonis įtraukiamas į tyrimą, jei yra sinusinis ritmas, stabili hemodinamika ar jos palaikymui reikia ne didesnės kaip 0,05 µg/kg/min. adrenalino dozės, mediastinumo drenažas mažiau kaip 70 ml/val., pleištinis plaučių kapiliarų spaudimas mažiau kaip 9 mmHg, plaučių arterijos sistolinis spaudimas mažiau kaip 40 mmHg.

Demografiniai ir ikioperaciniai tiriamųjų duomenys pateikiami šeštoje lentelėje. Tiriamųjų ligonių amžiaus vidurkis buvo 63,9(9,1) metų. Jauniausias tiriamasis buvo 35, vyriausias – 79 metų. Tiriamųjų ligonių kūno masės indeksas (KMI) 28,2(3,6). Remiantis lentelėje pateiktais duomenimis, abi ligonių grupės iš esmės nesiskyrė amžiumi, ūgiu, svoriu ir KMI. Tiriamųjų kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos (IF) dydis – 49,1 proc. (7,1), IF dydžiu grupės nesiskyrė.

5.2. Ligonių paruošimas operacijai

Prieš operaciją ligoniams planine tvarka atlikta: širdies echoskopija, koronarografija, fibrogastroduodenoskopija, krūtinės ląstos rentgenograma, nefrogramos, biocheminis ir klinikinis kraujo tyrimai. Visi vartoti medikamentai ligoniams skirti iki operacijos dienos, išskyrus aspiriną ir

steroidus, kurių vartojimas nutraukiamas prieš septynias paras iki operacijos. Ligonį sedacijai operacijos išvakarėse skiriama 10 mg geriamojo diazepamo. Operacijos dieną skiriama geriamojo midazolamo 0,1 mg/kg ir 10 mg morfino į raumenis 1 val. prieš vežant į operacinę.

6 lentelė. Tiriamųjų demografiniai ir ikioperaciniai duomenys

Kintamasis	HyperHaes® grupė	Ringerio grupė	p
Amžius (metai)	62,1 (9,8)	65,6 (8,0)	0,140 ^d
Svoris (kg)	78,1 (11,0)	80,0 (10,3)	0,504 ^d
Ūgis (cm)	168,3 (9,6)	166,8 (7,5)	0,493 ^d
KMI	27,6 (3,9)	28,7 (3,2)	0,257 ^d
IF (proc.)	48,4 (6,5)	49,7 (7,7)	0,497 ^d

KMI – kūno masės indeksas; IF – kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija pagal Simpsoną. Duomenys pateikiami kaip vidurkis (standartinis nuokrypis); ^d Stjudento (*t*) kriterijus.

5.3. Bendroji anestezija

Į operacinę atvežtam ligoniui kateterizuojama periferinė vena ir arterija. Bendrajai anestezijai sukelti (tiekiant deguonį 100 proc. per kaukę) vartotas fentanilis 1–2 µg/kg, midazolamas 0,05 mg/kg, tiopentalis 1–3 mg/kg, pipekuroniumas 0,08–0,1 mg/kg. Anestezijai palaikyti skirta fentanilio 3 µg/kg/val. (iš viso ~ 10–20 µg/kg), midazolamo 1–4 mg/val., izoflurano 0,6–0,7 minimalios alveolinės koncentracijos atsižvelgiant į hemodinamiką. Po trachėjos intubacijos taikyta dirbtinė plaučių ventiliacija deguonies oro mišiniu FiO₂–0,5, jos parametrai keičiami pagal kapnografijos parodymus palaikant etCO₂ 35–40 mmHg. Kateterizuojama centrinė vena (v. *jugularis interna dex.*), į plaučių arteriją įstatomas kateteris (*Thermodilution Ballon Catheters TD, TD – I, B.Braun Medical Inc.*).

5.4. Dirbtinė kraujo apytaka

Prieš dirbtinę kraujo apytaką į veną sušvirkščiama 1,5 g traneksaminės rūgšties. Antikoaguliacija pasiekama sušvirkštus 300 vv/kg heparino, aktyvuotos koaguliacijos laiką (angl. *ACT*) palaikant ilgiau kaip 480 sekundžių. DKA aparatas užpildomas 2000 ml Ringerio acetato tirpalo su 10000vv heparino. Dirbtinei kraujotakai naudojamas ritininis siurblys, membraninis oksigenatorius (Dideco D703, Mirandola), rezervuaras. Vidutinis tėkmės greitis – 2,2–2,4 l/min/m². Operacijos daromos nedidelės (32–34 °C temperatūros) hipotermijos sąlygomis. Vidutinis arterinis kraujospūdis palaikomas 50–70 mmHg, veninio kraujo saturacija ne mažiau 70 proc. Prieš

atjungiant dirbtinę kraujo apytaką, visi ligoniai sušildomi iki 37 °C temperatūros (nosiaryklėje). Eritrocitų masė vartojama, jei hemotokrito mažiau kaip 0,22.

5.5. Miokardo apsauga

Miokardo apsaugai naudojama šalta (temperatūra – 2–4 °C) kristaloidinė kardioplegija St. Tomo tirpalu (sudėtis: NaCl 3,22 g, KCl 0,6 g, MgSO₄ 1,63 g, CaCl₂ 0,09 g, injekcinis vanduo iki 500 ml) (KMUK Vaistinė). Jo skiriama 1000 ml, kardioplegija kartojama kas 20–30 min., pusė pradinės dozės. Kardioplegija atliekama antegradiškai ar retrogradiškai, taip pat per įsiūtas venines jungtis.

5.6. Chirurginė technika

Operacija daroma per vidurinės sternotomijos pjūvį. Vainikinių jungčių suformavimo operacijos (VJSO) chirurginė technika standartinė. Distalinės anastomozės formuojamos naudojant vidinę krūtinės arteriją ar veninius konduitus. Aorta užspaudžiama formuojant distalines jungtis, o ne visiškai užspaudžiama formuojant proksimalines.

5.7. Operacijos etapų trukmė

Įvairių operacijos etapų trukmė pateikiama septintoje lentelėje. Lentelės duomenimis, abi ligonių grupės iš esmės nesiskyrė DKA trukme, aortos užspaudimo trukme, operacijos laiko vidurkiu.

5.8. Gydymas intensyviosios terapijos skyriuje

Po operacijos ligoniai perkeltami į intensyviosios terapijos skyrių. Tolesniam sedacijos ir analgezijos užtikrinimui tyrimo metu skiriama nuolatinė propofolio (1–2 mg/kg/val) ir morfino (0,01–0,02 mg/kg/val) infuzija. Tęsiama dirbtinė plaučių ventiliacija sinchronizuotos intermituojančios privalomos ventiliacijos režimu (angl. *SIMV*). FiO₂–0,6, teigiamas slėgis iškvėpimo pabaigoje (angl. *PEEP*) 5 cmH₂O, minutinis kvėpavimo tūris – 60–70 ml/kg siekiant normokarbijos etCO₂ 37–42 mmHg.

7 lentelė. Įvairių operacijos etapų trukmė

Kintamasis	HyperHaes® grupė	Ringerio grupė	<i>p</i>
Operacijos trukmė (min.)	188,3 (27,1)	192,3 (36,8)	0,634 ^d
Aortos užspaudimo trukmė (min.)	51,3 (23,3)	45,8 (15,3)	0,288 ^d
DKA trukmė (min.)	87,8 (26,3)	94,9 (37,9)	0,368 ^d

Duomenys pateikiami kaip vidurkis (standartinis nuokrypis); ^d Stjudento (*t*) kriterijus. DKA – dirbtinė kraujo apytaka.

5.9. Vartotų tirpalų sudėtis bei jų charakteristika

HyperHaes® grupės tiriamiesiems (n=40) skirta 250 ml hipertoniinio NaCl 7,2 proc. ir hidroksietilkrakmolo 6 proc. (pH 3,5–6,0, Na⁺ kiekis 1230 mmol/l, Cl⁻ kiekis 1232 mmol/l, teorinis osmoliariškumas – 2464 mOsmol/l, koloido-hidroksietilkrakmolo kiekis – 60 g/l, molekulinis svoris – 200 000, C2:C6 6:1, pakeitimo laipsnis 0,40–0,55, koloido-osmosinis spaudimas apytikriai 36 mmHg) tirpalo (HyperHaes® Fresenius). Kontrolinės grupės (n=40) tiriamiesiems skirta 500 ml Ringerio acetato (sudėtis: Na⁺ – 131,0 mmol/l, K⁺ – 4,0mmol/l, Mg²⁺ – 1,0 mmol/l, Cl⁻ – 111 mmol/l, acetatas 30 mmol/l. Osmoliariškumas – 280 mOsmol/l, pH 5,0–7,0) (Ilsanta-Fresenius).

5.10. Infuzinės terapijos taktika

Kambario temperatūros tirpalo, sulašinama per 20 min. į stambiąją periferinę veną dozuojant dozatoriumi. Po to tolesniam infuzoterapijos užtikrinimui skiriama nuolatinė infuzija Ringerio acetato 1 ml/kg/val. fiziologiniam skysčių poreikiui užtikrinti. Volemija pagal klinikinį poreikį koreguojama Ringerio acetato tirpalu. Baigus studiją, ligonių tolesnis gydymas intensyviosios terapijos skyriuje tarp grupių nesiskyrė ir buvo tęsiamas pagal KMU Širdies centre priimtus tokių ligonių gydymo būdus.

5.11. Infuzoterapijos poveikio stebėseną

Matavimai ir vertinimai atliekami keturis kartus. Jie atliekami prieš tirpalų infuziją, sulašinus tirpalą po 15, 60 bei 180 min. Arterinio (*a. radialis*) ir veninio (*a. pulmonalis*) kraujo tyrimui paimta ne didesniu nei 30 sekundžių intervalu kiekvieną kartą. Tyrimai atlikti naudojant dujų analizatorių (Rapidlab® 348pH/Blood Gas Analyzer, BAYER). Visiems matavimams ir vertinimams naudota monitoravimo sistema SC 8000 SIEMENS.

5.12. Parametrai, kuriais vertinta infuzinės terapijos įtaka hemodinamikai

Nustatyti hemodinamikos rodikliai: širdies susitraukimo dažnis (ŠSD) (norma – 60–100 k/min.), vidurinis arterinis spaudimas (AKSv) (norma – 70–105 mmHg), vidurinis plaučių arterijos slėgis (PASv) (norma – 10–20 mmHg), centrinis veninis slėgis (CVS) (norma – 2–6 mmHg), plaučių kapiliarų pleištinis spaudimas (PKPS) (norma – 6–12 mmHg). Minutinis širdies tūris (MŠT) (angl. *cardiac output*) (norma – 4,0–8,0 l/min.) nustatomas termopraskedimo būdu (iškvėpimo pabaigoje sušvirkščijama kambario temperatūros kristaloidinio tirpalo, esant didesniai kaip 10 proc. skirtumui tarp paskutinių dviejų matavimų, atliekamas trečias matavimas; automatiškai apskaičiuojamas matavimų rodmenų vidurkis). Širdies indeksas (ŠI) (norma – 2,5 l/min./m²), sistolinis tūris (ST) (angl. *stroke volume*) (norma – 60–100 ml/k), sistolinio tūrio indeksas (STI) (norma – 33–47 ml/k*m²), sisteminis (SKP) (norma – 800–1200 din*sek*m⁻⁵) ir plaučių kraujagyslių pasipriešinimas (PKP) (norma iki 250 din*sek*m⁻⁵) bei jų indeksai (SKPI) (norma –

1970–2390 $\text{din}\cdot\text{sek}\cdot\text{m}^{-5}/\text{m}^2$), (PKPI) (norma 255–285 $\text{din}\cdot\text{sek}\cdot\text{m}^{-5}/\text{m}^2$) apskaičiuojami automatiškai taikant standartines formules (KPP – kūno paviršiaus plotas).

$\text{MŠT}=\text{ŠŠD}\cdot\text{ST}/1000$, $\text{ŠI}=\text{MŠT}/\text{KPP}$, $\text{ST}=(\text{CO}\cdot 1000)/\text{ŠŠD}$, $\text{STI}=\text{ST}/\text{KPP}$, $\text{SKP}=(\text{AKSv}-\text{CVS})\cdot 80/\text{MŠT}$, $\text{SKPI}=\text{SKP}/\text{KPP}$, $\text{PKP}=(\text{PASv}-\text{PKPS})\cdot 80/\text{MŠT}$, $\text{PKPI}=\text{PKP}/\text{KPP}$.

Monitoriaus davikliais matuojama ir vertinama temperatūra: plaučių arterijos, pėdos paviršiaus. Apskaičiuojamas ir įvertinamas šių rodmenų skirtumas, taip vadinamasis temperatūrų gradientas.

5.13. Parametrai, kuriais vertinta infuzinės terapijos įtaka deguonies pernašai

Arterinio kraujo pO_2 (norma – 80–100 mmHg), pCO_2 (norma – 35–45 mmHg), įsotinimą deguonimi (saturacija) SaO_2 (norma – 95–100 proc.), arterinio ir veninio kraujo (*a.pulmonalis*): įsotinimą deguonimi (saturacija) SvO_2 (norma – 60–80 proc.), pvO_2 (norma – 33–53 mmHg).

Sisteminio deguonies pristatymo (angl. *oxygen delivery*) indeksas DO_2I (norma – 500–600 $\text{ml}/\text{min.}/\text{m}^2$), deguonies sunaudojimo (angl. *oxygen consumption*) indeksas VO_2I (norma – 120–160 $\text{ml}/\text{min.}/\text{m}^2$), deguonies ekstrakcija (angl. *oxygen extraction ratio*) O_2ER (norma – 22–30 proc.) apskaičiuojami taikant šias formules: $\text{DO}_2\text{I}=\text{ŠI}\cdot\text{CaO}_2\cdot 10$; $\text{VO}_2\text{I}=\text{ŠI}\cdot(\text{CaO}_2-\text{CvO}_2)\cdot 10$; $\text{O}_2\text{ER}=(\text{CaO}_2-\text{CvO}_2)/\text{CaO}_2\cdot 100$.

Deguonies kiekis apskaičiuojamas taip: $\text{CaO}_2=(\text{Hb}\cdot 1,34\cdot\text{SaO}_2)+(0,0031\cdot\text{PaO}_2)$; $\text{CvO}_2=(\text{Hb}\cdot 1,34\cdot\text{SvO}_2)+(0,0031\cdot\text{PvO}_2)$; CaO_2 – deguonies kiekis arteriniame kraujyje; CvO_2 – deguonies kiekis veniniame (*a.pulmonalis*) kraujyje.

5.14. Parametrai, kuriais vertinta infuzinės terapijos įtaka kvėpavimui

Dirbtinės plaučių ventiliacijos trukmė, plaučių kraujo nuosruvio dydis Qs/Qt (nuosruvio frakcija). Nuosruvio lygtis:

$$\text{Qs}/\text{Qt}=\text{CcO}_2-\text{CaO}_2/\text{CcO}_2-\text{CvO}_2; \text{CcO}_2=(\text{Hb}\cdot 1,34\cdot\text{ScO}_2)+(0,0031\cdot\text{PcO}_2);$$

CcO_2 – deguonies kiekis plaučių kapiliariniame kraujyje, esant fiziologiniam nuosruviui, prilygsta O_2 kiekiui alveolėse PAO_2 , tai yra įkvepiamajame ore (alveolinių dujų lygtis): $\text{PAO}_2=(760-47)\cdot\text{FiO}_2-\text{PaCO}_2\cdot(\text{FiO}_2+(1-\text{FiO}_2)/0,8)$; 0,0013 – konstanta; 1,34 – konstanta.

5.15. Parametrai, kuriais vertinta infuzinės terapijos įtaka homeostazei

Vandens kiekį intravaskuliniame tarpe rodo šie parametrai. Nustatoma hemoglobino koncentracija (norma vyrams – 140–180 g/l, moterims – 120–160g/l), hematokritas (norma vyrams – 0,4–0,54, moterims – 0,37–0,47).

Natrio ir kalio koncentracija. Nustatoma veninio kraujo elektrolitų K^+ (norma – 3,5–5,0 mmol/l), Na^+ (norma – 136–145 mmol/l) koncentracija.

Rūgščių ir šarmų būklę rodantys parametrai. Nustatoma: arterinio kraujo pH (norma – 7,35–

7,45), apskaičiuotas ekstraląstelinio skysčio standartinis bazių perteklius ecf BE (norma $\pm 2,5$), apskaičiuota standartinė plazmos bikarbonato HCO_3^- st. (21–25 mmol/l) koncentracija, laktatų (norma – 0,5–2,2 mmol/l) koncentracija.

5.16. Skysčių pusiausvyros parametrai ir jų nustatymas

Apskaičiuojama ir įvertinama pirmos paros skysčių pusiausvyra, sunaudotų tirpalų kiekis, bendra gydymo trukmė intensyviosios terapijos skyriuje.

5.17. Galimų nepageidaujamų reakcijų stebėseną

Tyrimas nutraukiamas, jei didėja vazopresorių kiekis, atsiranda pokyčių kardiogramoje, hemodinamika nestabili, padidėja drenažas per mediastinumo drenus, atsiranda homeostazės pokyčių bei kitų klinikinių būklių. Priešlaikinio tyrimo baigimo priežastis fiksuojama ligos istorijoje – taip siekiama užtikrinti būtiną ligonio saugumą.

Nustatymas: homeostazės sutrikimų, neurologinių simptomų, padidėjusios sekrecijos per mediastinumo drenus, anafilaktoidinių reakcijų.

Užtikrinamas medicininių dokumentų, gautų šiam tyrimui, konfidencialumas. Tačiau dokumentacija prieinama tyrėjams ir biomedicininio tyrimų Etikos komiteto nariams. Ligonio tapatybė nepažymėta jokiuose moksliniuose straipsniuose ar pranešimuose. Tiriamųjų duomenys surinkti ir vartojami tik šio tyrimo tikslams. Tyrėjas atsako už tiriamųjų duomenų apsaugą, tyrimo konfidencialumą.

5.18. Statistinė analizė

Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant duomenų kaupimo ir analizės SPSS 10,0 (*Statistical Package for Social Science*) programos paketą. Visi duomenys pateikiami apskaičiavus rodiklių aritmetinius vidurkius ir jų vidutinius kvadratinis nuokrypius $M(SD)$. Tiriamųjų grupių nagrinėjami požymiai aprašyti vartojant bendrosios statistikos padėties, išsibarstymo ir simetrijos sąvokas. Kiekybinių dydžių lyginimas atliktas naudojant Stjudento (t) kriterijų. Taikant šiuos kriterijus, nagrinėjami kiekvienos grupės požymiai turi būti normaliai pasiskirstę ir turėti tą pačią dispersiją. Kolmogorovo-Smirnovo testas taikytas duomenų išsidėstymo normaliajam skirstiniui patikrinti. Duomenų, kurie neturi normaliojo skirstinio, palyginimui naudoti neparametrinių dydžių lyginimo testai. Skirtumui tarp dviejų nepriklausomų grupių nustatyti naudotas Mann-Whitney (U) testas, o tarp kelių skirtingų grupių – Kruskalio-Walio (H) testas. Tikrinant statistines hipotezes, naudoti šie reikšmingumo rodikliai: $p < 0,05$ (reikšminga); $p < 0,01$ (labai reikšminga); kur: p žymi ribinį reikšmingumo lygmenį tikrinant hipotezes.

6. Tyrimo rezultatai

6.1. Hemodinamikos parametrų kitimas, įtakos hemodinamikai palyginimas

Pradiniai abiejų grupių tiriamųjų hemodinamikos rodmenys nesiskyrė. Duomenys pateikiami aštuntoje lentelėje ir devintoje lentelėje.

Širdies susitraukimo dažnis. Perpylus HyperHaes® tirpalo, ŠSD reikšmingai padidėjo po 15 min. ir išliko padidėjęs per visą stebėjimo laikotarpį. Po Ringerio acetato infuzijos ŠSD padidėjimas užfiksuotas po 180 min. Nustatyta, jog ŠSD reikšmingai nesiskiria tarp HyperHaes® ir Ringerio acetato grupių.

Vidurinis arterinis kraujo spaudimas. Tiek po HyperHaes®, tiek po Ringerio acetato tirpalo infuzijos užfiksuotas reikšmingas padidėjimas po 15 min., o po 60 min. jis atitiko pradinį lygį. Perpylus HyperHaes® ir Ringerio acetato, nustatyta, jog AKSv tarp grupių reikšmingai nesiskiria.

Plaučių kapiliarų pleištinis spaudimas. Perpylus HyperHaes® tirpalo, jis reikšmingai padidėjo po 15 min. ir išliko padidėjęs per visą stebėjimo laikotarpį. Po Ringerio acetato infuzijos užfiksuotas reikšmingas padidėjimas po 15 min., o po 60 min. jis atitiko pradinį lygį. Perpylus HyperHaes® ir Ringerio acetato, nustatyta, jog plaučių kapiliarų pleištinis spaudimas reikšmingai tarp grupių nesiskiria.

Vidurinis plaučių arterijos spaudimas. Tiek po HyperHaes®, tiek ir po Ringerio acetato tirpalo infuzijos užfiksuotas reikšmingas padidėjimas po 15 min., o po 60 min. jis atitiko pradinį lygį. Perpylus HyperHaes® ir Ringerio acetato nustatyta, jog vidurinis plaučių arterijos slėgis reikšmingai nesiskiria.

Centrinis veninis spaudimas. Perpylus HyperHaes® tirpalą, jis reikšmingai padidėjo po 15 min. ir išliko padidėjęs per visą stebėjimo laikotarpį. Po Ringerio acetato infuzijos centrinio veninio slėgio padidėjimas užfiksuotas po 15 min. Perpylus HyperHaes® ir Ringerio acetato, nustatyta, jog ŠSD reikšmingai nesiskiria.

Minutinis širdies tūris. Lyginant su pradiniu minutiniu tūriu, perpylus HyperHaes®, reikšmingai padidėjo po 15 min. ir išliko padidėjęs per visą stebėjimo laiką. O po Ringerio acetato infuzijos minutinis širdies tūris reikšmingai nepakito per visą stebėjimo laikotarpį. Nustatyta, jog po 15 min. ir viso tyrimo metu minutinis širdies tūris HyperHaes® grupės tiriamųjų buvo didesnis negu Ringerio acetato grupės.

Širdies indeksas. Lyginant su pradiniu širdies indeksu, perpylus HyperHaes®, reikšmingai padidėjo po 15 min. ir išliko padidėjęs per visą stebėjimo laiką. O po Ringerio acetato infuzijos širdies indeksas reikšmingai nepakito per visą stebėjimo laikotarpį. Nustatyta, jog po 15 min. ir viso

tyrimo metu širdies indeksas HyperHaes® grupės tiriamųjų buvo didesnis negu Ringerio acetato grupės (duomenys pateikiami ketvirtame paveiksle).

Sistolinis širdies tūris. Lyginant su pradiniu, sistolinis širdies tūris, perpylus HyperHaes® tirpalo, jau po 15 min. reikšmingai padidėjo ir išliko padidėjęs per visą ligo stebėjimo laikotarpį. O perpylus Ringerio acetato tirpalo, sistolinis širdies tūris reikšmingai nepadidėjo, o po 180 min. net sumažėjo. Nustatyta, jog po 15 ir 180 min. sistolinis širdies tūris HyperHaes® grupės tiriamųjų buvo didesnis negu Ringerio acetato grupės.

Sistolinio širdies tūrio indeksas. Lyginant su pradiniu, sistolinis širdies tūrio indeksas, perpylus HyperHaes® tirpalo, po 15 min. reikšmingai padidėjo ir išliko padidėjęs per visą stebėjimo laikotarpį. O perpylus Ringerio acetato tirpalo, sistolinis širdies tūris reikšmingai nepadidėjo. Nustatyta, jog po 15 ir 180 min. sistolinis širdies tūrio indeksas HyperHaes® grupės tiriamųjų buvo didesnis negu Ringerio acetato grupės (duomenys pateikiami penktame paveiksle).

8 lentelė. Tirtų hemodinamikos parametrų pokyčiai, kuriems įtakos turėjo infuzinė terapija

Žymenys	Grupė	Pradinis	Po 15 min.	Po 60 min.	Po 180 min.
ŠSD (k /min.)	Ringerio	80,5(14,4)	81,7(14,5)	82,0(13,8)	83,5(13,6) ^a
	HyperHaes®	81,6(10,7)	87,6(9,5) ^a	86,3(9,6) ^a	85,9(10,3) ^a
AKSv (mm/Hg)	Ringerio	76,1(14,1)	81,5(13,0) ^a	76,3(15,1)	71,3(11,5)
	HyperHaes®	77,5(12,1)	87,4(13,7) ^a	77,5(13,2)	76,2(13,9)
PKPS (mm/Hg)	Ringerio	7,7(4,8)	9,1(5,6) ^a	8,4(5,1)	7,5(4,6)
	HyperHaes®	6,7(4,0)	10,5(4,9) ^a	8,7(3,9) ^a	8,9(4,6) ^a
PASv (mm/Hg) ^c	Ringerio	17,8(6,1)	19,7(5,3) ^a	19,2(5,3)	18,1(5,8)
	HyperHaes®	17,2(5,1)	21,9(6,1) ^a	18,7(4,1)	17,8(4,5)
CVS (mm/Hg) ^c	Ringerio	6,1(3,3)	7,5(3,7) ^a	6,8(3,4)	7,1(4,1)
	HyperHaes®	5,9(3,7)	9,1(4,1) ^a	8,1(5,2) ^a	7,5(4,1) ^a

^a p<0,05 lyginant su pradiniu, ^b p<0,05 lyginant su Ringerio grupe. Duomenys pateikiami kaip vidurkis (standartinis nuokrypis); ŠSD – širdies susitraukimo dažnis, AKSv – vidurinis arterinis spaudimas, PKPS – plaučių kapiliarų pleištinis spaudimas, PASv – vidurinis plaučių arterijos spaudimas, CVS – centrinis veninis spaudimas, Ringerio – Ringerio acetato grupė.

Sisteminis kraujagyslių pasipriešinimas. Perpylus HyperHaes® tirpalo, sisteminis kraujagyslių pasipriešinimas reikšmingai sumažėjo po 15 min. ir išliko sumažėjęs per visą

stebėjimo laikotarpį. O perpylus Ringerio acetato tirpalo, sisteminis kraujagyslių pasipriešinimas reikšmingai nepakito. Nustatyta, jog po 15 min. ir viso tyrimo metu sisteminis kraujagyslių pasipriešinimas HyperHaes® grupės tiriamųjų buvo mažesnis negu Ringerio acetato grupės.

Sisteminio kraujagyslių pasipriešinimo indeksas. Perpylus HyperHaes® tirpalo, sisteminio kraujagyslių pasipriešinimo indeksas reikšmingai sumažėjo po 15 min. ir išliko sumažėjęs per visą stebėjimo laikotarpį. Tuo tarpu perpylus Ringerio acetato tirpalo, sisteminio kraujagyslių pasipriešinimo indeksas reikšmingai nepakito. Nustatyta, jog po 15 ir 60 min. sisteminio kraujagyslių pasipriešinimo indeksas HyperHaes® grupės tiriamųjų buvo mažesnis negu Ringerio acetato grupės (duomenys pateikiami šeštame paveiksle).

Plaučių kraujagyslių pasipriešinimas. Lyginant su pradiniu, plaučių kraujagyslių pasipriešinimas, perpylus HyperHaes® tirpalo, po 60 min. reikšmingai sumažėjo ir išliko sumažėjęs per visą stebėjimo laikotarpį. Tuo tarpu perpylus Ringerio acetato tirpalo, plaučių kraujagyslių pasipriešinimas reikšmingai nepakito. Nustatyta, jog po 60 ir 180 min. plaučių kraujagyslių pasipriešinimas HyperHaes® grupės tiriamųjų buvo mažesnis negu Ringerio acetato grupės.

Plaučių kraujagyslių pasipriešinimo indeksas. Lyginant su pradiniu, plaučių kraujagyslių pasipriešinimo indeksas, perpylus HyperHaes® tirpalo, po 15 min. reikšmingai sumažėjo ir išliko sumažėjęs per visą stebėjimo laikotarpį. O perpylus Ringerio acetato tirpalo, plaučių kraujagyslių pasipriešinimo indeksas reikšmingai nepakito. Nustatyta, jog po 15 ir 60 min. plaučių kraujagyslių pasipriešinimo indeksas HyperHaes® grupės tiriamųjų buvo mažesnis negu Ringerio acetato grupės (duomenys pateikiami septintame paveiksle).

6.2. Temperatūros pokyčių kitimas, įtakos temperatūros pokyčiams palyginimas

Kraujo temperatūra. Tiek po HyperHaes®, tiek ir po Ringerio acetato tirpalo infuzijos užfiksuotas reikšmingas kraujo temperatūros padidėjimas po 15 min., temperatūra didėjo per visą stebėjimo laikotarpį. Perpylus HyperHaes® ir Ringerio acetato, nustatyta, jog kraujo temperatūra tarp tiriamųjų grupių reikšmingai nesiskiria (temperatūros pokyčiai pateikiami devintoje lentelėje).

Pėdos odos temperatūra. Lyginant su pradine pėdos odos temperatūra, perpylus HyperHaes® tirpalo, po 60 min. temperatūra reikšmingai padidėjo ir ji didėjo iki stebėjimo pabaigos. O perpylus Ringerio acetato tirpalo, pėdos odos temperatūra reikšmingai nekito. Nustatyta, jog po 180 min. pėdos odos temperatūra HyperHaes® grupės tiriamųjų buvo didesne negu Ringerio acetato grupės.

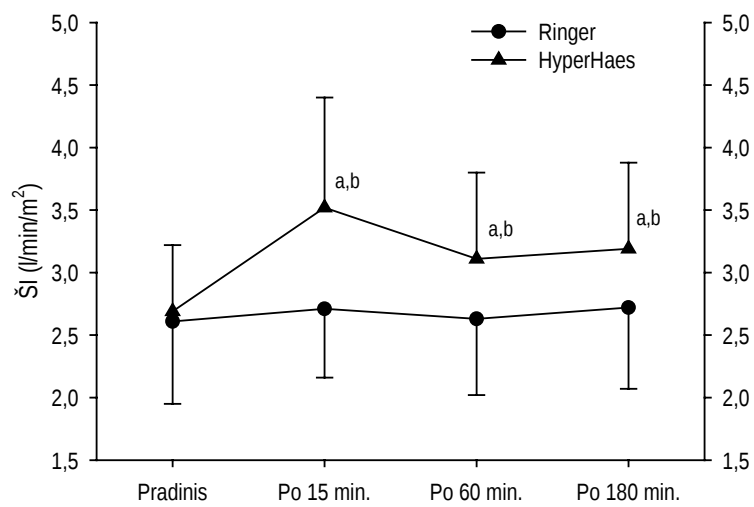
Temperatūrų skirtumas (gradientas). Tiek po HyperHaes®, tiek po Ringerio acetato tirpalo infuzijos, reikšmingo temperatūrų gradiento pokyčių nenustatyta. Nustatyta, jog temperatūros gradientas tarp pėdos ir kraujo temperatūrų po 180 min. HyperHaes® grupės tiriamųjų buvo

mažesnis negu Ringerio acetato grupės – 5,48(2,8) ir 6,95(2,8) °C temperatūros, atitinkamai, ($p<0,05$) (duomenys pateikiami devintame paveiksle).

9 lentelė. Tirtų hemodinamikos parametrų pokyčiai, kuriems įtakos turėjo infuzinė terapija

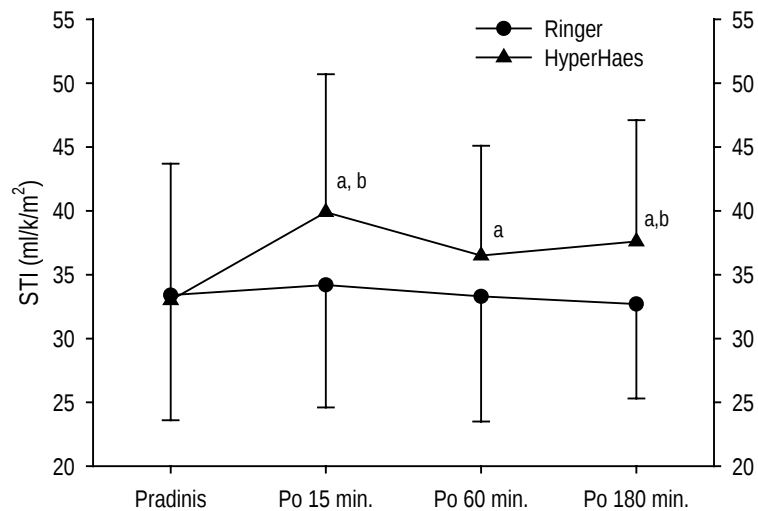
Žymenys	Grupė	Pradinis	Po 15 min.	Po 60 min.	Po 180 min.
ŠMT (l/min)	Ringerio	4,94 (1,2)	5,13 (1,1)	4,95 (1,1)	5,08 (1,2)
	HyperHaes®	5,13 (1,4)	6,65 (1,6) ^{a, b}	5,88 (1,3) ^{a, b}	6,10 (1,3) ^{a, b}
ŠI (l/min/m ²)	Ringerio	2,61 (0,6)	2,71 (0,6)	2,63 (0,6)	2,72 (0,6)
	HyperHaes®	2,69 (0,7)	3,52 (0,8) ^{a, b}	3,11 (0,7) ^{a, b}	3,19 (0,6) ^{a, b}
PKP (din/sek/cm ⁻⁵)	Ringerio	178,5 (81,4)	173,4 (57,7)	186,7 (70,2)	176,6 (81,8)
	HyperHaes®	177,3 (92,2)	147,8 (75,5)	140,6 (66,1) ^{a, b}	125,9 (81,8) ^{a, b}
PKPI (din/sek/cm ⁻⁵ /m ²)	Ringerio	332,4 (142,7)	325,9 (106,0)	349,1 (130,0)	331,7 (151,9)
	HyperHaes®	334,6 (157,2)	280,2 (148,9)	267,9 (133,2) ^{a, b}	245,7 (144,1) ^{a, b}
SKP (din/sek/cm ⁻⁵)	Ringerio	1208,6 (421,3)	1197,7 (361,9)	1187,1 (385,2)	1091,9 (369,6)
	HyperHaes®	1218,4 (377,0)	1012,4 (325,3) ^{a, b}	984,3 (349,6) ^{a, b}	937,5 (337,1) ^a
SKPI (din/sek/cm ⁻⁵ /m ²)	Ringerio	2278,7 (794,6)	2263,9 (663,7)	2236,1 (704,2)	2016,4 (656,6) ^a
	HyperHaes®	2254,2 (794,0)	1886,7 (701,1) ^{a, b}	1866,2 (716,7) ^{a, b}	1785,4 (670,4) ^a
ST (ml/ k)	Ringerio	63,4 (19,4)	64,4 (18,2)	62,3 (17,4)	61,9 (4,5) ^a
	HyperHaes®	62,7 (17,7)	76,3 (20,2) ^{a, b}	68,7 (16,2) ^a	72,1 (16,6) ^{a, b}
STI (ml/ k /m ²)	Ringerio	33,4 (10,3)	34,2 (9,6)	33,3 (9,8)	32,7 (7,4)
	HyperHaes®	33,0 (9,4)	39,9 (10,8) ^{a, b}	36,5 (8,6) ^a	37,6 (9,5) ^{a, b}

^a $p<0,05$ lyginant su pradiniu; ^b $p<0,05$ lyginant su Ringerio grupe. Duomenys pateikiami kaip vidurkis (standartinis nuokrypis). ŠMT – širdies minutinis tūris, ŠI – širdies indeksas, PKP – plaučių kraujagyslių pasipriešinimas, PKPI – plaučių kraujagyslių pasipriešinimo indeksas, SKP – sisteminis kraujagyslių pasipriešinimas, SKPI – sisteminio kraujagyslių pasipriešinimo indeksas, ST – sistolinis tūris, ST – sistolinio tūrio indeksas, Ringerio – Ringerio acetato grupė.



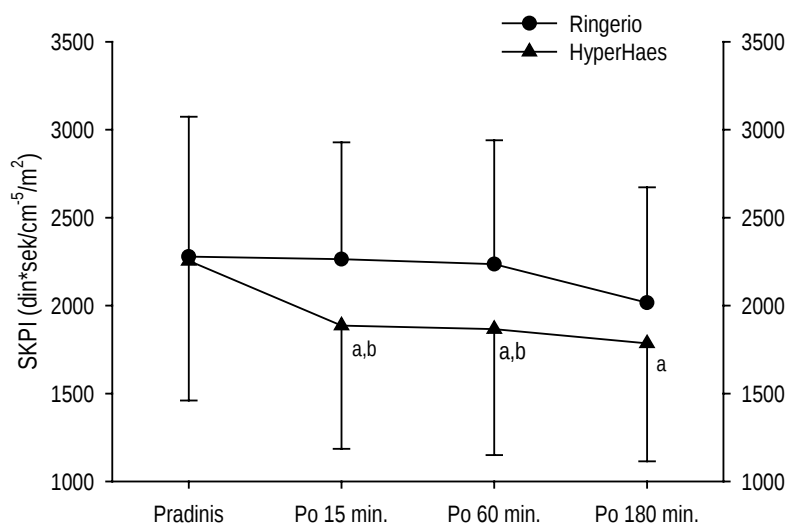
4 pav. Širdies indekso pokyčiai tyrimo metu

^a $p < 0,05$ lyginant su pradiniu; ^b $p < 0,05$ lyginant su Ringerio grupe. Duomenys pateikiami kaip vidurkis (standartinis nuokrypis), Ringerio – Ringerio acetato grupė.



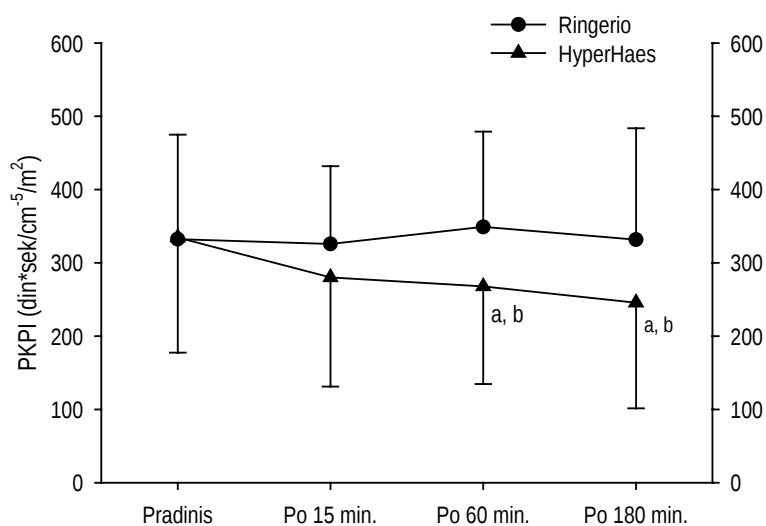
5 pav. Sistolinio tūrio indekso pokyčiai tyrimo metu

^a $p < 0,05$ lyginant su pradiniu; ^b $p < 0,05$ lyginant su Ringerio grupe. Duomenys pateikiami kaip vidurkis (standartinis nuokrypis), Ringerio – Ringerio acetato grupė.



6 pav. Sisteminio kraujagyslių pasipriešinimo indekso pokyčiai tyrimo metu

^ap<0,05 lyginant su pradiniu; ^b p<0,05 lyginant su Ringerio grupe. Duomenys pateikiami kaip vidurkis (standartinis nuokrypis), Ringerio – Ringerio acetato grupė.



7 pav. Plaučių kraujagyslių pasipriešinimo indekso pokyčiai tyrimo metu

^a p<0,05 lyginant su pradiniu; ^b p<0,05 lyginant su Ringerio grupe. Duomenys pateikiami kaip vidurkis (standartinis nuokrypis), Ringerio – Ringerio acetato grupė.

10 lentelė. Grupių tiriamųjų temperatūros pokyčiai

Žymenys	Grupė	Pradinis	Po 15 min.	Po 60 min.	Po 180 min.
T kr. (°C)	Ringerio	36,73(0,5)	36,87(0,6) ^a	37,18(0,6) ^a	37,42(0,5) ^a
	HyperHaes®	36,7(0,6)	36,82(0,6) ^a	37,22(0,6) ^a	37,43(0,5) ^a
T pėd. (°C)	Ringerio	30,2(2,2)	30,3(2,6)	30,4(2,6)	30,4(2,8)
	HyperHaes®	30,6(2,8)	30,8(2,7)	31,4(2,6) ^a	31,9(2,9) ^{a, b}
T grad. (°C)	Ringerio	6,51(2,4)	6,55(2,5)	6,71(2,8)	6,95(2,8)
	HyperHaes®	6,06(2,8)	5,95(2,7)	5,78(2,6)	5,48(2,8) ^b

^a p<0,05 lyginant su pradiniu; ^b p<0,05 lyginant su Ringerio grupe. Duomenys pateikiami kaip vidurkis (standartinis nuokrypis). T kr. – kraujo temperatūra, T pėd. – pėdos odos temperatūra, T grad. – temperatūrų gradientas, Ringerio – Ringerio acetato grupė.

6.3. Deguonies pernašos parametrų kitimas, įtakos deguonies pernašai palyginimas

Arterinio kraujo parcialinis deguonies slėgis (pO₂ a). Tiek po HyperHaes®, tiek po Ringerio acetato tirpalo infuzijos pO₂ a reikšmingai nepakito. Perpylus HyperHaes® ir Ringerio acetato, nustatyta, jog pO₂ a tarp grupių reikšmingai nesiskiria (duomenys pateikiami vienuoliktoje lentelėje).

Arterinio kraujo įsotinimas deguonimi (SaO₂). Tiek po HyperHaes®, tiek po Ringerio acetato tirpalo infuzijos SaO₂ reikšmingai nepakito. Perpylus HyperHaes® ir Ringerio acetato, nustatyta, jog SaO₂ tarp grupių reikšmingai nesiskiria.

Arterinio kraujo parcialinis CO₂ slėgis (pCO₂). Tiek po HyperHaes®, tiek po Ringerio acetato tirpalo infuzijos užfiksuotas reikšmingas pCO₂ padidėjimas po 15 min. Perpylus HyperHaes® ir Ringerio acetato, nustatyta, jog pCO₂ tarp grupių reikšmingai nesiskiria.

Veninio kraujo parcialinis deguonies slėgis (pO₂ v). Perpylus HyperHaes® ir po Ringerio acetato tirpalo infuzijos pO₂ v reikšmingai nepakito. Nustatyta, jog po 15 min. pO₂ v HyperHaes® grupės tiriamųjų buvo didesnis negu Ringerio acetato grupės.

Veninio kraujo įsotinimas deguonimi (SvO₂). Perpylus HyperHaes® tirpalo, jis reikšmingai padidėjo po 15 ir 180 min. Po Ringerio acetato infuzijos SvO₂ net sumažėjo praėjus 180 min. Perpylus tirpalo, nustatyta, jog po 15 ir po 180 min. SvO₂ HyperHaes® grupės tiriamųjų buvo didesnis negu Ringerio acetato grupės.

Deguonies pristatymo indeksas (angl. oxygen delivery DO₂I). Lyginant su pradiniu, DO₂I, perpylus HyperHaes® tirpalo, po 15 min. reikšmingai padidėjo ir išliko padidėjęs visą stebėjimo

laikotarpį. O perpylus Ringerio acetato tirpalo, DO_2I reikšmingai nepakito. Nustatyta, jog po 15, 60 ir po 180 min. DO_2I HyperHaes® grupės tiriamųjų buvo didesnis negu Ringerio acetato grupės (duomenys pateikiami aštuntame paveiksle).

Degūnės sunaudojimo indeksas (angl. *oxygen consumption* VO_2I). Perpylus HyperHaes® tirpalo, jis reikšmingai padidėjo po 60 ir 180 min. Po Ringerio acetato infuzijos VO_2I padidėjimas užfiksuotas po 180 min. Perpylus HyperHaes® ir Ringerio acetato, nustatyta, jog VO_2I tarp grupių reikšmingai nesiskiria.

Degūnės ekstrakcija (angl. *oxygen extraction ratio* O_2ER). Perpylus HyperHaes® tirpalo, ji reikšmingai sumažėjo po 15 min., po to normalizavosi iki pradinio dydžio. Po Ringerio acetato infuzijos O_2ER padidėjimas nustatytas po 180 min. Nustatyta, jog po 15 ir po 180 min. O_2ER dydis HyperHaes® grupės tiriamųjų buvo mažesnis negu Ringerio acetato grupės.

6.4. Kvėpavimo funkcijos rodiklių pokyčiai, įtakos kvėpavimo funkcijai palyginimas

Plaučių kraujo nuosruvio dydis (Qs/Qt) (nuosruvio frakcija). Tiek po HyperHaes®, tiek po Ringerio acetato tirpalo infuzijos užfiksuotas reikšmingas nuosruvio sumažėjimas tik po 180 min. Perpylus HyperHaes® ir Ringerio acetato, nustatyta, jog nuosruvio dydis tarp grupių reikšmingai nesiskiria (duomenys pateikiami dvyliktoje lentelėje).

Dirbtinė plaučių ventiliacija (DPV). Nustatyta, kad dirbtinės plaučių ventiliacijos trukmė HyperHaes® grupės ligoniams buvo 9,9(3,5) val., Ringerio acetato grupėje – 10,6(3,4) val. ir tarp grupių reikšmingai nesiskiria.

6.5. Homeostazės rodiklių pokyčiai, įtakos homeostazei palyginimas

Vandens kiekį intravaskuliniame tarpe rodantys parametrai (13 lentelė)

Hemoglobino koncentracija (Hb). Lyginant su pradine Hb koncentracija, perpylus HyperHaes® tirpalo, ji reikšmingai sumažėjo po 15 min. ir išliko sumažėjusi iki stebėjimo pabaigos. O perpylus Ringerio acetato tirpalo, Hb koncentracija reikšmingai sumažėjo po 15 ir 60 min. Nustatyta, kad, lyginant HyperHaes® ir Ringerio acetato grupes, tarp tiriamųjų Hb koncentracijos reikšmingo skirtumo nenustatyta.

Hematokritas (Ht). Lyginant su pradine Ht koncentracija, perpylus HyperHaes® tirpalo, ji reikšmingai sumažėjo po 15 min. ir išliko mažesnė iki stebėjimo pabaigos. O perpylus Ringerio acetato tirpalo, Ht koncentracija reikšmingai sumažėjo po 15 ir 60 min. Nustatyta, kad, lyginant HyperHaes® ir Ringerio acetato grupes, tarp tiriamųjų Ht koncentracijos reikšmingo skirtumo nenustatyta.

11 lentelė. Tiriamųjų grupių deguonies pernašos duomenys

Žymenys	Grupė	Pradinis	Po infuzijos	Po 60 min.	Po 180 min.
pO ₂ a (mmHg)	Ringerio	165,8(50,5)	168,3(51,5)	170,1(44,0)	167,8(37,8)
	HyperHaes®	172,8(61,5)	163,6(54,5)	168,4(48,3)	172,3(46,8)
pCO ₂ (mmHg)	Ringerio	37,0(4,9)	39,8(6,3) ^a	39,4(6,4)	39,0(6,9)
	HyperHaes®	38,3(6,1)	41,2(7,1) ^a	40,3(7,8)	38,2(6,3)
SaO ₂ (proc.)	Ringerio	98,8(0,7)	98,7(1,2)	98,9(0,8)	99,1(0,7)
	HyperHaes®	98,6(0,7)	98,8(1,0)	98,8(0,8)	99,1(0,5)
pO ₂ v (mmHg)	Ringerio	35,8(5, 5)	36,5(4,7)	35,9(5, 5)	35,2(5,8)
	HyperHaes®	39,5(12,4)	41,0(4,7) ^b	38,5(5, 5)	37,5(5,6)
SvO ₂ (proc.)	Ringerio	63,4(19,4)	64,4(18,2)	62,3(17,4)	61,9(14,5) ^a
	HyperHaes®	62,7(17,7)	76,3(20,2) ^{a, b}	68,7(16,2)	72,0(16,6) ^b
DO ₂ I (ml/min/m ²)	Ringerio	383,4(95,2)	377,4(82,8)	370,6(79,78)	389,5(86,39)
	HyperHaes®	399,8(118,8)	472,9(111,9) ^{a, b}	438,6(108,6) ^b	448,6(102,8) ^a
VO ₂ I (ml/min/m ²)	Ringerio	138,6(38,5)	138,7(38,4)	140,6(40,1)	156,9(51,0) ^a
	HyperHaes®	132,8(26,5)	144,0(36,6)	146,6(35,3) ^a	153,7(38,7) ^a
O ₂ ER (proc.)	Ringerio	37,4(10,9)	37,6(9,6)	38,5(9,8)	40,4(9,5) ^a
	HyperHaes®	34,8(7,3)	30,9(6,7) ^{a, b}	34,3(7,6)	34,9(7,7) ^b

^a p<0,05 lyginant su pradiniu; ^b p<0,05 lyginant su Ringerio grupe, Ringerio – Ringerio acetato grupė. Duomenys pateikiami kaip vidurkis (standartinis nuokrypis). pO₂ a – arterinio kraujo parcialinis deguonies slėgis, pCO₂ – arterinio kraujo parcialinis CO₂ slėgis, SaO₂ – arterinio kraujo išotinimas deguonimi, pO₂ v – veninio kraujo parcialinis O₂ slėgis, grupėse padidėjo tik po infuzijos, skirtumo tarp grupių nenustatyta. SvO₂ – veninio kraujo išotinimas deguonimi, DO₂I – deguonies pristatymo indeksas (angl. *oxygen delivery*), VO₂ I – deguonies sunaudojimo indeksas (angl. *oxygen consumption*), O₂ER – deguonies ekstrakcija (angl. *oxygen extraction ratio*).

12 lentelė. Tiriamųjų grupių plaučių kraujo nuosrudio didžio rodikliai

Žymenys	Grupė	Pradinis	Po infuzijos	Po 60 min.	Po 180 min.
Qs/Qt (proc.)	Ringerio	4,4(2,9)	4,3(3,1)	3,6(2,0)	3,1(1,7) ^a
	HyperHaes®	5,0(3,5)	5,1(3,3)	4,5(2,6)	3,8(1,8) ^a

Qs/Qt – nuosrudio frakcija, apskaičiuota procentais. ^a p<0,05 lyginant su pradiniu, Ringerio – Ringerio acetato grupė. Duomenys pateikiami kaip vidurkis (standartinis nuokrypis).

13 lentelė. Vandens kiekį intravaskuliniame tarpe rodantys parametrai

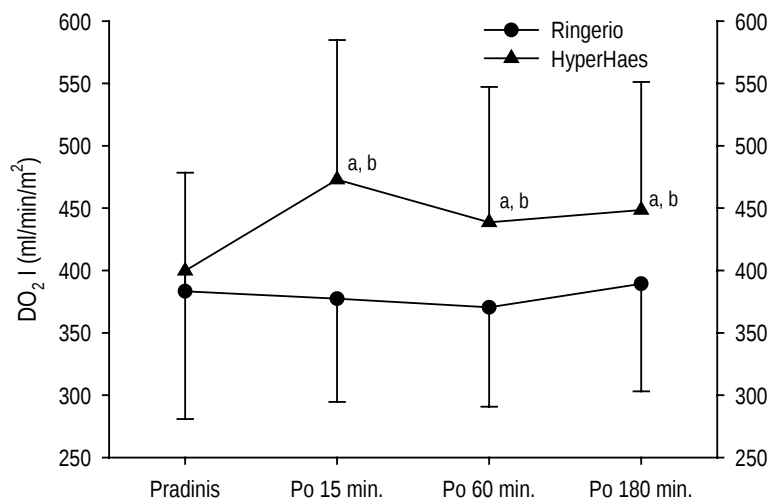
Žymenys	Grupė	Pradinis	Po infuzijos	Po 60 min.	Po 180 min.
Hb (g /l)	Ringerio	110,9(12,0)	105,2(12,9) ^a	106,8(12,5) ^a	108,1(11,0)
	HyperHaes®	111,7(9,5)	101,7(9,3) ^a	106,3(10,0) ^a	105,8(10,8) ^a
Ht	Ringerio	0,325(0,03)	0,310(0,03) ^a	0,317(0,03) ^a	0,317(0,02)
	HyperHaes®	0,324(0,02)	0,293(0,02) ^a	0,311(0,03) ^a	0,309(0,03) ^a

^a p<0,05 lyginant su pradiniu. Duomenys pateikiami kaip vidurkis (standartinis nuokrypis). Hb – hemoglobino koncentracija, Ht – hematokritas, Ringerio – Ringerio acetato grupė.

Natrio ir kalio koncentracija (14 lentelė)

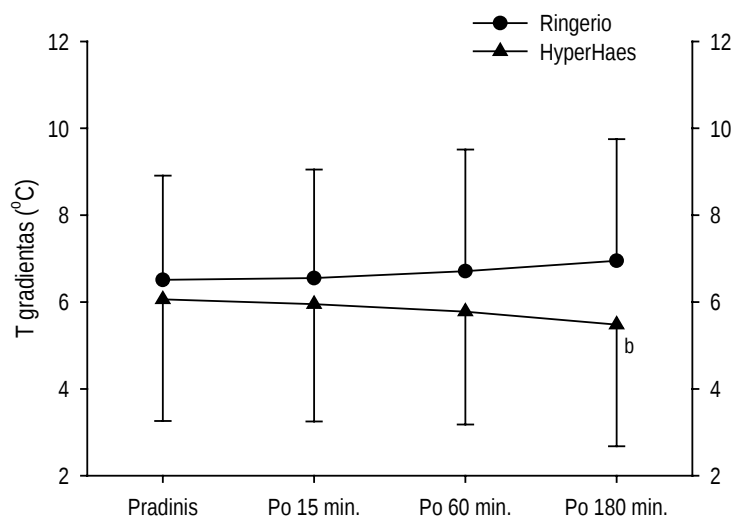
Na⁺ koncentracija kraujo plazmoje. Lyginant su pradine Na⁺ koncentracija, perpylus HyperHaes® tirpalo, ji reikšmingai padidėjo po 15 min. ir išliko padidėjusi iki stebėjimo pabaigos. O perpylus Ringerio acetato tirpalo, Na⁺ koncentracija reikšmingai nepakito. Perpylus tirpalų, nustatyta, jog po 15, 60 ir po 180 min. Na⁺ koncentracija HyperHaes® grupės tiriamųjų buvo reikšmingai didesnė negu Ringerio acetato grupės.

K⁺ koncentracija kraujo plazmoje. Lyginant su pradine K⁺ koncentracija, perpylus HyperHaes® tirpalo, ji reikšmingai sumažėjo po 15 min. O perpylus Ringerio acetato tirpalo, K⁺ koncentracija reikšmingai padidėjo po 15 min. Perpylus tirpalų, nustatyta, jog po 15 min. K⁺ koncentracija HyperHaes® grupės tiriamųjų buvo reikšmingai mažesnė negu Ringerio acetato grupės.



8 pav. Deguonies pristatymo indekso pokyčiai tyrimo metu

^a $p < 0,05$ lyginant su pradiniu; ^b $p < 0,05$ lyginant su Ringerio grupe. Duomenys pateikiami kaip vidurkis (standartinis nuokrypis), Ringerio – Ringerio acetato grupė.



9 pav. Temperatūrų gradiento pokyčiai tyrimo metu

^b $p < 0,05$ lyginant su Ringerio grupe. Duomenys pateikiami kaip vidurkis (standartinis nuokrypis), Ringerio – Ringerio acetato grupė, T gradientas – skirtumas tarp pėdos ir kraujo temperatūros.

14 lentelė. Elektrolitų koncentracijos pokyčiai

Žymenys	Grupė	Pradinis	Po infuzijos	Po 60 min.	Po 180 min.
Na ⁺ mmol/l	Ringerio	138,7(3,6)	138,6(3,1)	138,8(3,0)	139,1(2,5)
	HyperHaes®	137,8(2,8)	147,7(3,5) ^{a, b}	142,4(3,1) ^{a, b}	143,4(2,8) ^{a, b}
K ⁺ mmol/l	Ringerio	3,9(0,6)	4,4(0,8) ^a	–	–
	HyperHaes®	4,0(0,5)	3,9(0,5) ^{a, b}	–	–

^a p<0,05 lyginant su pradiniu, ^b p<0,05 lyginant su Ringerio grupe. Duomenys pateikiami kaip vidurkis (standartinis nuokrypis), Na⁺ – koncentracija plazmoje, K⁺ – koncentracija plazmoje, Ringerio – Ringerio acetato grupė.

Rūgščių ir šarmų būklę rodantys parametrai (15 lentelė)

Arterinio kraujo pH. Tiek po HyperHaes®, tiek ir po Ringerio acetato tirpalo infuzijos pH reikšmingai nekito. Perpylus HyperHaes® ir Ringerio acetato, nustatyta, jog pH tarp grupių reikšmingai nesiskiria.

Ekstraląstelinio skysčio **bazių perteklius (BE ecf)**. Po HyperHaes® ir po Ringerio acetato tirpalo infuzijos, BE ecf reikšmingai nepakito. Nustatyta, jog BE ecf tarp grupių reikšmingai nesiskiria.

Standartinis bikarbonatas (HCO₃⁻ st). Tiek po HyperHaes®, tiek po Ringerio acetato tirpalo infuzijos HCO₃⁻ st reikšmingai nekito. Perpylus HyperHaes® ir Ringerio acetato, nustatyta, jog HCO₃⁻ tarp grupių reikšmingai nesiskiria.

Laktato kiekis. Po HyperHaes® ir po Ringerio acetato tirpalo infuzijos laktato kiekis reikšmingai nepakito. Nustatyta, jog laktato kiekis tarp grupių reikšmingai nesiskiria.

6.6. Skysčių pusiausvyros rodiklių pokyčiai, įtakos skysčių pusiausvyrai palyginimas

Skysčių pusiausvyra operacijos metu. Nustatyta, kad bendras skysčių perteklius operacijos metu tarp grupių nesiskyrė (p=0,703), Ringerio grupėje buvo 2570,0 (712,0) ml; HyperHaes® grupėje – 2500,0 (703,1) ml (skysčių pusiausvyros kitimas pateikiamas dešimtame ir vienuoliktame paveiksluose).

Drenažas per drenus. Pirmos paros drenažas per mediastinumo drenus tarp grupių nesiskyrė (p=0,664), Ringerio grupėje sudarė 565,0 (297,4) ml, HyperHaes® grupėje – 531,0 (268,4) ml.

Pirmos paros infuzoterapija. Infuzoterapijos poreikis reanimacijoje pirmąją parą reikšmingai skyrėsi (p<0,05), mažesnė buvo HyperHaes® – 3513,7 (762,5) ml grupėje, Ringerio acetato grupėje – 4050,0 (1102,2) ml.

15 lentelė. Rūgščių ir šarmų būklę rodantys parametrai

Žymenys	Grupė	Pradinis	Po infuzijos	Po 60 min.	Po 180 min.
pH	Ringerio	7,34(0,09)	7,32(0,06)	7,34(0,07)	7,33(0,06)
	HyperHaes®	7,34(0,06)	7,31(0,06)	7,32(0,05)	7,34(0,05)
BE ecf	Ringerio	-4,89(3,5)	-5,03(2,5)	-4,68(2,5)	-4,69(2,8)
	HyperHaes®	-4,61(2,6)	-5,20(2,9)	-5,09(2,3)	-4,69(2,0)
HCO ₃ ⁻ st (mmol/l)	Ringerio	20,94(2,9)	20,11(2,0)	20,36(2,0)	20,60(2,4)
	HyperHaes®	21,27(3,0)	20,44(2,9)	20,49(2,3)	21,25(2,2)
Laktatas (mmol/l)	Ringerio	1,6(1,0)	-	-	1,0(1,1)
	HyperHaes®	1,7(1,1)	-	-	1,4(0,7)

^a p<0,05 lyginant su pradiniu. Duomenys pateikiami kaip vidurkis (standartinis nuokrypis), pH – arterinio kraujo, BE ecf – ekstraląstelinio skysčio bazių perteklius, HCO₃⁻ st – standartinio bikarbonato koncentracija plazmoje, Laktat. – kraujo plazmos laktato kiekis.

Pirmos paros diurezė. Nustatyta, kad bendras šlapimo kiekis per pirmąsias 24 val. HyperHaes® tirpalo grupės tiriamųjų sudarė 3640,0 (1122,9) ml ir buvo didesnis (p< 0,01) negu Ringerio acetato grupės – 2736,0 (900,7) ml.

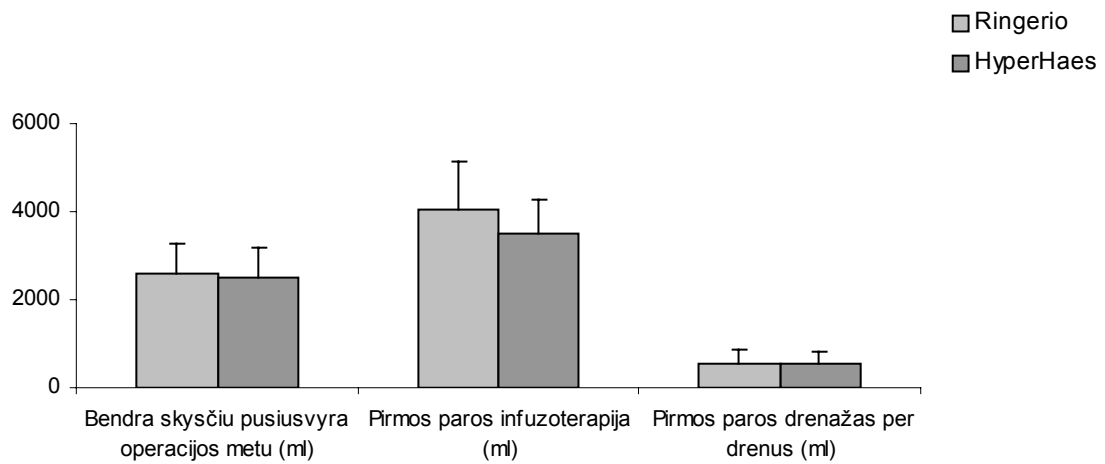
Pirmos paros pusiausvyra. Nustatyta, kad skysčių pusiausvyra reikšmingai skiriasi. Mažesnė buvo (p< 0,01) HyperHaes® grupės tiriamųjų skysčių pusiausvyra reanimacijoje, atitinkamai – 1094,3 (1203,7) ir 148,3 (1284,3) ml.

Bendra skysčių pusiausvyra. Bendra skysčių pusiausvyra HyperHaes® grupės tiriamųjų buvo 1405,6 (1519) ml, o Ringerio acetato – 2718,3 (1508,0) ml. Skirtumas statistiškai reikšmingas, p<0,01.

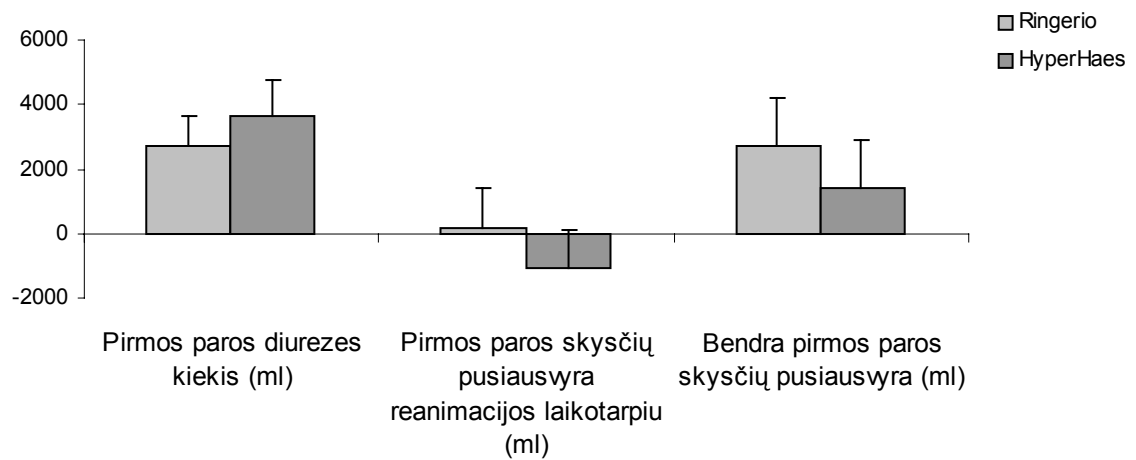
6.7. Gydytų ir tirtų ligonių ligos baigtys

Nepageidaujamos reakcijos. Nenustatyta jokių su HyperHaes® infuzija susijusių nepageidaujamų reiškinių. Studijoje dalyvavusių tiriamųjų mirtingumas lygus nuliui. Dėl padidėjusio kraujavimo per tarpuplaučio drenus po operacijos tyrimas buvo nutrauktas keturiems tiriamiesiems (vienam HyperHaes® grupės, trims – Ringerio acetato grupės), jiems atlikta retorakotomija, visais atvejais kraujavimo priežastis buvo chirurginės kilmės. Tarp tyrimo dalyvavusių tiriamųjų tyrimo metu ir iki ligoniui išvykstant iš intensyviosios terapijos skyriaus, nenustatyta neurologinio pobūdžio nepageidaujamų reiškinių, anafilaksinių reakcijų, homeostazės sutrikimų.

Gydymo trukmė. Gydymo trukmė intensyviosios terapijos skyriuje reikšmingai nesiskyrė ir HyperHaes® grupėje sudarė 2,3 (1,1) paros, o Ringerio acetato grupėje – 2,7 (1,3) paros.



10 pav. Skysčių pusiausvyra tiriamosiose grupėse (ml)
(duomenys pateikiami kaip vidurkis, (standartinis nuokrypis))



11 pav. Skysčių pusiausvyra tiriamosiose grupėse (ml)
(duomenys pateikiami kaip vidurkis (standartinis nuokrypis))

7. Rezultatų aptarimas

Po širdies operacijos su dirbtine kraujo apytaka pagrindinis siekiamas tikslas, gerinant ligonių hemodinamiką, yra optimalios audinių perfuzijos normalizavimas ir palaikymas. Viena iš būtinų sąlygų yra tinkamas širdies indeksas. Žinoma, kad vienas iš veiksnių, turinčių įtakos širdies indeksui, yra esamas prieškrūvis. Reikiamas prieškrūvis užtikrinamas infuzoterapija. Iki šiol nėra sutarimo dėl tirpalų pobūdžio, vartojamų ligoniams po širdies operacijos gydyti, (kristaloidai ar koloidai) ir reikalingo jų kiekio. Bet įrodyta, kad jau esantis bendras skysčių perteklius tokiems ligoniams, susijęs su nepageidaujamais reiškiniais po operacijos: ilgesne dirbtine plaučių ventiliacija, didesniu perioperacinių infarktų skaičiumi, širdies disfunkcija, prieširdžių virpėjimu ir pooperaciniu mirštamumu (33).

Taigi gydytojas, gydantis tokį ligonį, privalo spręsti dilemą. Siekdamas užtikrinti adekvačią audinių ir organų perfuziją, turės palaikyti optimalų širdies prieškrūvį infuzoterapija, tačiau stengsis mažinti infuzoterapijos apimtį dėl jau esamo audinių paburkimo. Tai sena, labai aktuali ir įdomi problema. Siekiant priimti sprendimą, atlikta ši prospektyvioji studija. Jos tikslas buvo hipertominio NaCl hidroksietilkrakmolo tirpalo efektyvumo, įtakos hemodinamikai, kvėpavimui ir homeostazei įvertinimas koreguojant hipovolemiją ligoniams po širdies operacijų. Ištirta 80 ligonių, atsitiktinai suskirsčius juos į dvi grupes, kuriems KMUK Kardiochirurgijos klinikoje atliktos miokardo revaskulizacijos operacijos.

7.1. Tirpalų įtakos hemodinamikai vertinimas

Dėl infuzinės terapijos, koreguojant hipovolemiją po VJSO, HyperHaes® tirpalo grupės ligoniams, lyginant su kontrolinės Ringerio acetato grupės ligoniais, tyrimo metu nustatyta svarbiausių hemodinamikos rodiklių skirtumų: padidėjo širdies indeksas nuo 2,69 (0,7) iki 3,52 (0,8) l/min/m², padidėjo kairiojo skilvelio indeksas nuo 33,0 (9,4) iki 39,9 (10,8) ml/k/m², sumažėjo sisteminis nuo 2254,2 (794,0) iki 1866,2 (716,7) din/sek/cm⁻⁵/m² ir plaučių kraujagyslių pasipriešinimo indeksai (širdies pokrūvis) nuo 334,6 (157,2) iki 267,9 (133,2) din/sek/cm⁻⁵/m², sumažėjo skirtumas tarp centrinės ir periferinės temperatūrų nuo 6,06 (2,8) iki 5,48 (2,8) °C (pagerėjo audinių perfuziją, ligoniai greičiau sušilo).

Minėti hemodinamikos pakitimai ligoniams po VJSO mūsų vertinami kaip labai naudingi ir palankūs gydant tokius ligonius, tai yra pagerėja širdies darbas. Kartu pagerėja ir audinių aprūpinimas krauju (tai yra perfuzija).

Žinoma, kad širdies indekso dydį sąlygoja miokardo kontraktiliškumas, prieškrūvio ir pokrūvio dydžiai. Šie rodikliai tarpusavyje yra susiję ir jų kitimus reikia nagrinėti kartu.

Šio tyrimo metu nustatytas ryškus širdies indekso padidėjimas po HyperHaes® tirpalo

infuzijos, pirmiausia galėtų būti sąlygotas padidėjusių prieškrūvių, tačiau padidėjusiam širdies indeksui įtakos gali turėti kontraktiliškumo padidėjimas drauge su pokrūvio sumažėjimu po HyperHaes® infuzijos.

Medicinos mokslinėje literatūroje nepavyko rasti duomenų apie HyperHaes® tirpalo vartojimą po širdies operacijos. Yra nedaug panašaus pobūdžio mokslinių tyrimų, kurių metu vartoti kiti hipertoniniai NaCl koloidiniai tirpalai. Šių tyrimų teigiami rezultatai prieštaringi. Taip ir dėl inotropinio hipertoninio koloido tirpalo poveikio ir jo mechanizmo įvairių autorių nuomonės nesutampa.

Kai kurie tyrimai nerodo jokio poveikio arba neigiamą poveikį miokardo kontrakcijai (162-164), pvz., T.Prien ir kt. tyrimas (116), kurio metu hipertoninis NaCl hidroksietilkrakmolo tirpalas sukėlė trumpalaikį hipervoleminį kairiosios širdies nepakankamumą. Tačiau daugumos tyrimų metu užfiksuotas širdies kontraktiliškumo padidėjimas (49;52;165). Kai kurių autorių teigimu, tiesioginis kontraktiliškumo didėjimas gali būti nesusijęs su hipertoniniu NaCl tirpalu, nes galbūt dominuoja pokrūvio sumažėjimas ir prieškrūvio padidėjimas (165). Kaip osmosinis agentas, hipertoninis NaCl tirpalas gali dehidratuoti miokardo ląsteles, didindamas intraląstelinio K^+ ir Ca^{+} kiekius.

Kai kurie autoriai mano, kad, nesant poveikio simpatiniam tonusui, hipertoninis NaCl tirpalas nedidina miokardo kontraktiliškumo (166).

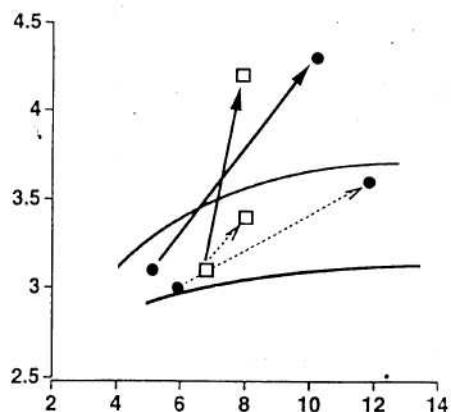
Kairiojo širdies skilvelio prisipildymo spaudimo ir širdies indekso priklausomybė (12 paveikslas) rodo Starlingo širdies funkcinių kreivių skirtumas po hipertoninio NaCl koloidinio (NaCl 7,2 proc. hidroksietilkrakmolas 6 proc. 200/0,5) tirpalo infuzijos, rodydamas didesnę inotropinę būklę hipertoninio NaCl koloidinio tirpalo grupėje esant tokiam pačiam pripildymo spaudimui lyginant su izotoniniu hidroksietilkrakmolo tirpalu. Abiejų studijų metu (113;115) sumažėjęs sisteminis kraujagyslių pasipriešinimo indeksas, tai yra pokrūvis hipertoninio koloidinio tirpalo grupėje galėjo paveikti ŠI daugiau nei pakitęs kontraktiliškumas.

D.Sirieix ir kt. (124) lygino vienodus tūrius (250 ml) NaCl 7,2 proc., NaCl 7,2 proc. hidroksietilkrakmolo 6 proc., hidroksietilkrakmolo 6 proc. tirpalų, skirdami juos po mitralinio vožtuvo protezavimo operacijos. Užfiksuotas ŠI ir prieškrūvio padidėjimas abiejose grupėse, kurių tiriamiesiems skirta hipertoninio NaCl tirpalo lyginant vien su koloidiniu tirpalu vartojusiųjų grupėje. Bet svarbu tai, kad didėjo ir kairiojo skilvelio išstūmio frakcija, o periferinių kraujagyslių pasipriešinimas mažėjo. Vienas iš šio tyrimo akcentų yra tai, kad neišryškėjo vien hidroksietilkrakmolo privalumai, kaip ir traumos tyrimo atveju.

Šio tyrimo metu nustatytas širdies indekso padidėjimas drauge su plaučių kraujagyslių pasipriešinimo indekso sumažėjimu leidžia teigti kad po HyperHaes® tirpalo infuzijos be skysčių perkrovos nesukėlęs dešinėsios širdies disfunkcijos, padidėjo plaučių kraujagyslių slankumas.

Mūsų nuomone, sisteminis ir plaučių kraujagyslių pasipriešinimo sumažėjimas pasireiškia dėl

tiesioginio vazodilatorinio hipertoniškumo veikimo. Vasodilatorinis hipertoniškumo poveikis *per se* lygiesiems kraujagyslių raumenims aprašytas ir kitų autorių (167). Neurohumoralinis hipertoninių druskos tirpalų poveikis, kuris mažina plazmos vazokonstrikcijų mediatorių lygį, galimą paaiškinti kraujagyslių pasipriešinimo sumažėjimą (128).



12 pav. Priklausomybė ŠI ($l/min^{-1}/m^{-2}$) (Y ašis) ir pleištinis plaučių kapiliarų spaudimas (mmHg) (X ašis) dviejose skirtingose studijose prieš ir po tirpalų vartojimo (113;115)

Taškinės rodyklės – tai grupės su hidroksietilkrakmolu (HEK 6 proc. 200/0,5), vientisa rodyklė – tai grupės NaCl 7,2 proc. hidroksietilkrakmolo 6 proc. 200/0,5 tirpalo. Juodi taškai – tai tyrimai, kurių metu tirpalų skyrimas buvo titruojamas, kvadratas – boliusinis 250 ml skyrimas (pagal S.Tollofsrud ir kt.) (129)

Mokslinių tyrimų, kur buvo vartojami hipertoniniai NaCl koloidiniai tirpalai, ataskaitose nebuvo minima ligonių kūno temperatūros kitimų analizė. Remiantis gautais duomenimis, galima teigti, kad HyperHaes® grupės ligonių sušilimas yra tolygesnis, o tai pasireiškia mažesniu temperatūros skirtumu tarp plaučių arterijos kraujo temperatūros ir pėdos paviršiaus temperatūros (centrinės ir periferinės temperatūrų skirtumas sumažėjo nuo 6,06(2,8) iki 5,48(2,8) °C. Tolygesnį sušilimą reikia vertinti kaip pagerėjusią mikrocirkuliaciją. Nes ląstelėse vykstantys metaboliniai ir energiniai procesai pasireiškia be CO₂ išskyrimo ir O₂ sunaudojimo, taip pat ir šilumos gamyba. Geresnis ligonių sušilimas paaiškinamas tik prielaida, kad HyperHaes® turi teigiamos įtakos mikrocirkuliacijos kitimui.

DKA turi įtakos mikrocirkuliacijai (2). Atlikta nedaug tyrimų, kurių metu analizuota hipertoniinio NaCl koloidinio tirpalo įtaka mikrocirkuliacijai. Pranešama apie mikrocirkuliacijos pagerėjimą po hipertoniinio koloidinio tirpalo pavartojimo (120). U.Kreimeier ir kt. (63) ir M.Mazzoni ir kt. (168) nustatė, kad hemodilucija ir kraujagyslių endotelio susitraukimas pasireiškė pagerėjusiu mikrocirkuliaciniu takumu ir deguonies apykaita, o tai būtų labai svarbu poišeminiu širdies laikotarpiu, o hipertoniinis druskos tirpalas gali turėti net apsauginį poveikį priblokštam

miokardui reperfuziniu laikotarpiu, įtakodamas $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ apykaitą (169).

Mūsų nuomone HyperHaes® tirpalo, kaip ir kitų panašių hipertoniinių NaCl koloido tirpalų (pvz., Rescueflow NaCl 7,5 proc. dekstranas 60 6 proc.), įvairius poveikius pirmiausia sąlygoja jo hipertoniškumas, tai yra NaCl 7,2 proc. dalys, o koloidinė dalis daugiau lemia ilgesnį veikimą (127).

Remiantis šio tyrimų ir kitų autorių duomenimis, galima teigti, kad HyperHaes® tirpalo įtaka ligonių hemodinamikai yra teigiama, o veikimo mechanizmas susideda iš persiskirstymo tarp skysčių sektorių veikiant hiperosmoliariškumui, dėl to padidėja intravaskulinis tūris, kapiliarų dilatacijos, lydimos tiesioginio vazodilatacinio poveikio, pasireiškiančio didžiajame ir mažajame apytakos rate, teigiamu poveikiu širdies raumeniui, pasireiškiančiu kontraktiliškumo padidėjimu, kraujo klampos sumažėjimu dėl hemodiliucijos ir sumažėjusio tūrio kapiliarų endotelio bei eritrocitų – visa tai pasireiškia pagerėjusia mikrocirkuliacija.

7.2. Tirpalų įtakos kvėpavimo funkcijai vertinimas

Taikant infuzinę terapiją, vertinant HyperHaes® ir Ringerio acetato tirpalų įtaką kvėpavimo funkcijai, šio tyrimo metu neišryškėjo hipertoniinio NaCl hidroksietilkrakmolo tirpalo privalumai. Tyrimo metu nenustatyta statistiškai reikšmingų skirtumų tarp grupių nei plaučių nuosruvio frakcijos, nei dirbtinės plaučių ventiliacijos trukmės aspektu 9,9 (3,5) val. HyperHaes® grupėje ir 10,6 (3,4) val. Ringerio acetato. Reikšmingai nekito nei arterinio kraujo pO_2 , nei arterinio kraujo įsotinimas deguonimi.

Kitu autorių duomenys, tiriant įtaką kvėpavimo funkcijai, yra prieštaringi be to nėra paskelbtų mokslinių tyrimų, tiriančių HyperHaes®. Taigi manome, kad galima aptarti kiek skirtingus tyrimus, kuriuose vartoti hipertoniiniai tirpalai, nes veikimo mechanizmas ir idėja – ta pati.

JOC.Auler'is ir kt. (121) nerado jokių pakitimų po hipertoniinio NaCl tirpalo infuzijos ligoniams po VJSO, respiracinės sistemos funkcijoje. O RM.Bueno ir kt. (128) palygino dvi grupes ligonių, skirdami jiems prieš dirbtinę kraujo apytaką po 4 ml/kg NaCl 7,5 proc. dekstrano 70 6 proc. arba Ringerio tirpalo. Praėjus 1 ir 6 val. po operacijos, nustatytas didesnis $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ santykis eksperimentinėje grupėje bei ankstesnė ligonių ekstubacija (ligoniai buvo operuojami dėl vožtuvų patologijos). Pagerėjusi plaučių funkcija po hipertoniinio NaCl koloidinio tirpalo infuzijos nustatyta ir kitų tyrimų metu (68;115). J.Boldt ir kt. (115), skirdami mažą tūrį hipertoniinio NaCl hidroksietilkrakmolo tirpalo prieš dirbtinę kraujo apytaką, nustatė mažesnę plaučių nuosruvio frakciją ir geresnius pO_2 rodiklius. Mokslininkai tai paaiškina sumažėjusiu skysčių pertekliumi ir sumažėjusia intersticine edema.

7.3. Tirpalų įtakos deguonies pernašai vertinimas

Šio tyrimo metu, taikant infuzinę terapiją, HyperHaes® tirpalo grupės ligonius lyginant su

kontrolinės Ringerio acetato grupės ligoniais, nustatyta akivaizdžių deguonies pernašos rodiklių skirtumų: deguonies pristatymo indeksas DO_2I HyperHaes® grupėje padidėjo nuo 399,7 (118,8) iki 472,9 (111,9) ml/min/m², deguonies sunaudojimas VO_2I tarp grupių nesiskiria, bet abiejose grupėse tolygiai didėjo. Mišraus veninio kraujo išotininimas deguonimi padidėjo nuo 62,7 (17,7) iki 76,3 (20,2) proc., galima manyti dėl padidėjusio DO_2 , o Ringerio acetato grupėje priešingai – net sumažėjo. Deguonies ekstrakcija HyperHaes® grupėje po infuzijos sumažėjo nuo 34,8 (7,3) iki 30,9 (6,7) proc. Tai rodo pagerėjusį audinių aprūpinimą deguonimi, nes didelės deguonies ekstrakcijos rodikliai rodo deguonies badą.

Bendri DO_2I dydžiai buvo pakankamai maži nepaisant optimalaus širdies indekso. Bet mažas DO_2 lygis būdingas ligoniams po širdies operacijos DKA sąlygomis (170). Vienu iš paaiškinimų galėtų būti mažesnė už normą Hb koncentracija kraujyje (101–110 g/l), nes būtent Hb yra deguonies nešiklis.

Hipertoninių NaCl koloidinių tirpalų įtaka deguonies pernašai ligoniams po VJSO medicinos mokslinėje literatūroje beveik neanalizuota. Tyrėjai didesnę dėmesį skyrė hemodinamikos pokyčiams bei skysčių pusiausvyros pokyčiams.

Šio tyrimo metu nustatyta teigiama HyperHaes® tirpalo įtaka deguonies pernašai sutampa su keliais tyrimais, kur buvo vartojami kiti hipertoniniai NaCl koloidiniai tirpalai D.Sirieux ir kt. (124), RM.Bueno ir kt. (128). Mokslininkai tai paaiškina sumažėjusiu skysčių pertekliumi ir sumažėjusia intersticine edema, pagerėjusia kapiliarine perfuzija, padidėjusiu širdies indeksu.

7.4. Tirpalų įtakos homeostazei vertinimas

Vandens kiekį intravaskuliniame tarpe atspindintys parametrai. Šio tyrimo metu nustatyta, kad tiek dėl HyperHaes® tirpalo, tiek dėl Ringerio acetato infuzijos padidėjo intravaskulinis cirkuliuojančio kraujo tūris, tai pasireiškė Hb koncentracijos ir Ht sumažėjimu. Bet reikšmingo skirtumo tarp grupių nenustatyta. Vertinant tai, kad HyperHaes® grupėje tai buvo nustatyta ir po 180 min., galima teigti, kad toje grupėje tūrinis tirpalo poveikis buvo ilgesnis. Gauti duomenys atitinka pateiktus autorių (124-126;128). K.Jarvela ir kt. (125) nustatė, kad hipertoninis NaCl tirpalas turi didesnę gebą didinti cirkuliuojančio kraujo tūrį nei izotoniniai kristaloidai ar koloidai.

Natrio ir kalio koncentracija. Na^+ koncentracija kraujo plazmoje. Šio tyrimo metu nustatyta, kad, lyginant su baigtine ir su Ringerio acetato grupe koncentracija Na^+ , perpylus HyperHaes® tirpalo, padidėjo reikšmingai – nuo 137,8 (2,8) iki 147,7 (3,5) mmol/l ir išliko padidėjusi iki stebėjimo pabaigos. O perpylus Ringerio acetato tirpalo, Na^+ koncentracija reikšmingai nepakito. Visuose aprašytuose tyrimuose po širdies operacijos 3–5 ml/kg hipertoninio koloido tirpalo infuzija sukėlė ryškių Na^+ koncentracijos kraujo serume padidėjimų, nors serumo Na^+ koncentracija neviršijo 160 mmol/l. Šio tyrimo metu hipernatremiją po HyperHaes® infuzijos daugiausia sekavo

148 mmol/l, bet tyrimo pabaigoje atitiko normos ribą, nors ir viršijo Na^+ koncentracija Ringerio grupėje.

K^+ koncentracija kraujo plazmoje. Nustatyta, kad, taikant HyperHaes infuziją, sumažėjo K koncentracija plazmoje. Koncentracijos sumažėjimas buvo nedidelis: nuo 4,0 iki 3,8 mmol/l. Taip pat nustatytas skirtumas su Ringerio acetato grupe, kur K koncentracija padidėjo. Tolesni K koncentracijos pokyčiai nenagrinėti, nes ligoniams buvo skiriama papildomi kalio kiekiai siekiant normokalemijos. Literatūroje šis aspektas mažai analizuotas, ir sutampa su paskelbtais D.Sirieix ir kt. (124) ir RM.Bueno ir kt. tyrimų analogiškais duomenimis (128).

Rūgščių ir šarmų pusiausvyra. Vertinant arterinio kraujo pH, bazių perteklių (BE ecf), standartinio bikarbonato (HCO_3^- st) ir laktato koncentracijos pokyčius, taikant infuzinę terapiją, skirtumų tarp ligonių grupių nenustatyta. Abejų grupių ligonių rūgščių ir šarmų pusiausvyra atitiko kompensuotos metabolinės acidozės sąvokos apibrėžimą.

Literatūroje šis klausimas nepakankamai išanalizuotas. RM.Bueno ir kt. (128) nurodo teigiamą hipertoninio dekstrano tirpalo poveikį į laktatų koncentraciją.

Apibendrinant galima teigti, kad didesnės įtakos homeostazei HyperHaes® neturėjo, bet didesnių sutrikimų ir nebuvo. Galbūt tai paaiškinama tuo, kad šį tiriamųjų kontingentą sudarė pakankamai geros būklės ligoniai: (IF apie 50 proc.), be plaučių hipertenzijos, kuriems atlikta nekomplikuota VJSO su trumpais DKA ir operacijos laikais. Dėl to neturėtų būti pagrindo didesniems mikrocirkuliacijos sutrikimams operacijos metu ir po jos.

7.5. Tirpalų įtakos skysčių pusiausvyrai vertinimas

Šio tyrimo metu nustatyta, kad Ringerio acetato grupės ligoniams adekvačiai hemodinamai palaikyti per 24 val. reikėjo didesnės apimties infuzoterapijos – 4050,0 (1102,2) ml Ringerio ir 3513,7 (762,5) ml HyperHaes®, atitinkamai. Pirmoje 24 val. diurezė HyperHaes® grupės ligonių buvo didesnė nei Ringerio acetato grupės ligonių, atitinkamai – 3640,0 (1122,9) ml ir 2736,0 (900,7) ml.

Gauti duomenys labai svarbūs kasdieninėje praktikoje gydant ligonius po širdies operacijos. Nes gydymo strategija yra tokia: intravaskulinės hipovolemijos gydymas esant perioperacinei perkrovai skysčiais. Šio tyrimo duomenimis HyperHaes® tirpalas įgalina ją išspręsti. Esant minimaliai infuzoterapijos apimčiai, užtikrinamas prieškrūvis ir gera diurezė. Tai sutampa su kitų tyrėjų paskelbtais analogiškais duomenimis. Mažesnę infuzoterapijos poreikį įrodė SA.Oliveira ir kt. (123). Vartojant hipertoninį NaCl tirpalą, po operacijos taip pat reikėjo saikios infuzoterapijos, nes lyginant su izotoniniu Ringerio laktato tirpalu, adekvačiai infuzoterapijai užtikrinti jo reikia šešis kartus mažiau (49;165).

Skirdami hipertoninį NaCl tirpalą iki operacijos, J.Boldt ir kt. (114;115) užfiksavo neigiamą

skysčių balansą DKA metu lyginant su dideliu teigiamu skysčių balansu hidroksietilkrakmolo kontrolinėje grupėje. J.Boldt ir kt. (113) skirdami turį hipertominio NaCl koloido tirpalo prieš dirbtinę kraujo apytaką, nustatė net iki penkių valandų po DKA išlikusį neigiamą skysčių balansą tiriamojoje grupėje.

S.Tollofsrud ir kt. (68) patvirtino, kad hipertoninis NaCl dekstrano tirpalas, skiriamas po DKA, sumažino dviejų parų susikaupusį skysčių perteklių keturis kartus daugiau už paskirtą hipertominio dekstrano tirpalo kiekį, o tai rodo ekstravaskulinio skysčio mobilizaciją.

Tyrimais su gyvūnais hemoraginio šoko (171) ir nudegimo metu (172) nustatyta susilpnėjusi leukocitų/endotelio ir leukocitų/trombocitų sąveika bei sumažėjęs persisunkimas per kapiliarus po hipertominio NaCl infuzijos. Organizmo uždegiminės reakcijos sumažinimas DKA metu, vartojant hipertoninį koloidinį tirpalą, gali būti vienu iš veiksnių, turinčių įtakos palankiam skysčių balansui, ta užfiksavo SA.Oliveira ir kt. (123) (dekstranas) ir J.Boldt ir kt. (113-115) (hidroksietilkrakmolą) atlikę tyrimus, kur hipertoninis NaCl koloido tirpalas buvo skiriamas prieš dirbtinę kraujo apytaką.

Apibendrinus šio tyrimo ir kitų autorių duomenis, galima teigiamai vertinti hipertonių NaCl koloido tirpalų įtaką skysčių pusiausvyrai po širdies operacijų.

Po HyperHaes® infuzijos intravaskulinio tarpo skysčių kiekiui didinti vartojami intraląsteliniai (eritrocitų ir endotelio ląstelių, o vėliau ir kitų) ir intersticinio tarpo skysčiai. Taip HyperHaes®, didindamas intravaskulinį tūrį, naudoja jau esamus organizmorezervus ir taip mažina skiriamos infuzoterapijos apimtį ir intersticinę edemą.

7.6. Vartotų tirpalų nepageidaujamų reakcijų vertinimas

Perpylę HyperHaes® tirpalą, kaip pradinį infuzoterapijos komponentą po širdies operacijos, tyrėme nepageidaujamų reakcijų galimybę. Jų nenustatyta.

HyperHaes®, vartojamas šio tyrimo metu, nepadidino kraujavimo po operacijos, 531,0 (268,4) ml ir 565,0 (297,4) ml Ringerio acetato grupėje, atitinkamai. Drenažas per mediastinumą drenus tarp grupių reikšmingai nesiskyrė.

Nenustatyta neurologinio pobūdžio nepageidaujamų reakcijų. Hipernatremija (dėl osmoliškumo padidėjimo) gali turėti įtakos smegenų funkcijai, sukeldama sąmonės netekimą ir traukulius. Šio tyrimo hipernatremijos lygis po HyperHaes® tirpalo infuzijos daugiausia siekdavo 148 mmol/l. Jokių neurologinių simptomų neužfiksuota.

HyperHaes® grupėje buvo vertinama galimybė nepageidaujamų reakcijų širdies ir kraujagyslių sistemai, susijusių su hipervolemija ar elektrolitų disbalansu. Vertinant centrinę veninę spaudimą (padidėjo nuo 5,9 (3,7) iki 9,1 (4,1) mmHg p <0,05) ir plaučių kapiliarų pleištinį spaudimą (padidėjo nuo 6,7 (4,0) iki 10,5 (4,9) mmHg p <0,05), nustatyta, kad hipervolemijos HyperHaes® tirpalas nesukėlė.

Beje, yra ir kitokių pranešimų, susijusių su hipertonių NaCl tirpalu vartojimu darant širdies operacijas. D.Sirieux ir kt. (124) tyrimo metu užfiksuoti du sunkios hipotenzijos ir keturi aritmijos atvejai (dvi skilvelinės) hipertonių NaCl grupėje. Tai pat T.Prien ir kt. tyrimo metu (116), užfiksuotas trumpalaikis hipervoleminis kairiosios širdies pusės nepakankamumas. Autorių nuomone, ligoniams, kuriems nestabili širdies funkcija, yra tam tikras pavojus dėl skysčių perkrovos, kai vyksta aktyvus skysčių persiskirstymas.

Vartojant HyperHaes® tirpalą neužfiksuota jokių anafilaktoidinių reakcijų požymių.

Apibendrinant galima teigti, kad HyperHaes® tirpalas nesukėlė nepageidaujamų reakcijų gydant hipovolemiją po širdies operacijų, be to, yra pakankamai saugus. Dėl ryškaus hipertonių NaCl koloidinio tirpalo mobilizacijos galima teigti, kad jo nereikėtų skirti fiksuotu kiekiu ligoniams kuriu širdies rezervas ribotas, o tirpalą reikėtų titruoti pagal širdies prisipildymo rodiklius.

8. Išvados

1. Lyginant su Ringerio acetato tirpalu, HyperHaes® tirpalas, vartojamas koreguoti hipovolemijai po vainikinių arterijų jungties suformavimo operacijos, turėjo teigiamos įtakos hemodinamikos rodikliams: sumažėjo širdies pokrūvis, t.y. sumažėjo plaučių kraujagyslių pasipriešinimo indeksas ($p < 0,05$) bei sisteminio kraujagyslių pasipriešinimo indeksas ($p < 0,05$); padidėjo širdies indeksas ($p < 0,05$) bei sistolinio tūrio indeksas ($p < 0,05$); nustatytas mažesnis skirtumas tarp centrinės ir periferinės temperatūrų ($p < 0,05$).
2. Deguonies pernaša audiniams buvo efektyvesnė, kai vartotas HyperHaes® tirpalas. Ta rodo padidėjęs deguonies pristatymo indeksas ($p < 0,05$).
3. Nustatyta, kad HyperHaes® vartojimas po operacijos, neturėjo esminės įtakos dirbtinės plaučių ventiliacijos trukmei bei plaučių kraujo nuosruvio dydžiui.
4. Lyginant su Ringerio acetato tirpalu, HyperHaes®, vartojimas koreguoti hipovolemiją, turėjo esminės įtakos kai kuriems homeostazės rodikliams: padidėjo Na^+ koncentracija kraujo plazmoje ($p < 0,05$), sumažėjo K^+ koncentracija ($p < 0,05$).
5. Lyginant su Ringerio acetato grupe, HyperHaes® grupės ligoniams buvo didesnė diurezė ($p < 0,01$), mažesnis infuzoterapijos poreikis per 24 val. ($p < 0,05$), mažesnė bendroji teigiama skysčių pusiausvyra ($p < 0,01$).
6. Homeostazės sutrikimų, neurologinių simptomų, padidėjusio kraujavimo per mediastinumą drenus, anafilaksinių reakcijų HyperHaes® ligonių grupėje nenustatyta.

9. Literatūra

- (1) London MJ. Plasma volume expansion in cardiovascular surgery: Practical realities, theoretical concerns. *J Cardiothor Anesth* 1988; 2:39-49.
- (2) Chenoweth DE, Cooper SW, Hugll TE, Stewart RW, Blackstone EH, Kirklin JW. Complement activation during cardiopulmonary bypass. Evidence for generation of C3a and C5a anaphylaloxins. *N Engl J Med* 1981; 304:497-503.
- (3) Pang LM, Stalcup SA, O'Brodivich H, Lipset JS, Mellins RB. Bradykinin and lung lymph protein and fluid flow. *Anesthesiology* 1979; 51:s177.
- (4) Utley JR, Stephens DB. Fluid balance during cardiopulmonary bypass. In: *Pathophysiology and technique of cardiopulmonary bypass* Ed Utley JR, Williams & Wilkins, Baltimore 1982; Vol 1:23-35.
- (5) Tollofsrud S, Svennevig JL, Breivik H, et al. Fluid balance and pulmonary functions during and after coronary artery bypass surgery: Ringer's acetate compared with dextran, polygline, or albumin. *Acta Anaesthesiot Scand* 1995; 39:671-677.
- (6) Macnaughton PH, Braude S, Hunter DN, Denison DM, Evans TW. Changes in lung function and pulmonary capillary permeability after cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med* 1992; 20:1289-1294.
- (7) Cross JS, Gruber DP, Burchad KW, Singh AK, Moran JM, Gann DS. Hypertonic saline fluid therapy following surgery: A Prospective study. *J Trauma* 1989; 29:817-825.
- (8) Karanko MS, Ruotsalainen P, Uusipaikka E, Laaksonen VO. Measurement of sequential changes in plasma volume immediately after aortocoronary bypass surgery. *Crit Care Med* 1986; 14:450-453.
- (9) Ivanov J, Weisel RD, Mickleborough LL, Hilton JD, Mclaughlin PR. Rewarming hypovolemia after aortocoronary bypass surgery. *Crit Care Med* 1984; 12:1049-1054.

- (10) Stone JG, Hoar PF, Khambatta HJ. Influence of volume loading on intraoperative hemodynamics and perioperative fluid retention in patients with valvular regurgitation undergoing prosthetic replacement. *Am J Cardiol* 1983; 52:530-533.
- (11) Velasco IT, Pontieri V, Rocha e Silva M, Lopes OU. Hyper-osmotic NaCl and severe hemorrhagic shock. *Amer J Physiol* 1980; 239:H664-H673.
- (12) Jarvela K, Koskinen M, Koobi T. Effects of hypertonic saline (7.5%) on extracellular fluid volumes in healthy volunteers. *Anaesthesia* 2003; 58(9):878-881.
- (13) Smith GJ, Kramer GC, Perron P, Nakayama S, Gunther RA, Holcroft JW. A comparison of several hypertonic solutions for resuscitation of bled sheep. *J Surg Res* 1985; 39(6):517-528.
- (14) Johnson RG. Hypertonic saline in cardiac surgery. *Crit Care Med* 1999; 27(10):2301-2302.
- (15) Downing SW, Edmunds LH Jr. Release of vasoactive substances during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1992; 54:1236-1243.
- (16) Breckenridge IM, Digerness SB, Kirklin JW. Increased extracellular fluid after open intracardiac operation. *Sag Gen Obst* 1970; 131:53-56.
- (17) Czer L, Hamer A, Murphy F, Bussel J, Chaux A, Bateman T et al. Transient hemodynamic dysfunction after myocardial revascularization. Temperature dependence. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86:226-234.
- (18) Gray R, Maddahi J, Berman D, Raymond M, Waxman A, Ganz W et al. Scintigraphic and hemodynamic demonstration of transient left ventricular dysfunction immediately after uncomplicated coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979; 77:504-510.
- (19) Foglia RP, Lazar HL, Steed DL, Follette DM, Manganaro AJ, Deland E et al. Iatrogenic myocardial edema with crystalloid primes: effects on left ventricular compliance, performance, and perfusion. *Surg Forum* 1978; 29:312-315.

- (20) Laks H, Standeven J, Blair O, Hahn J, Jellinek M, Willman VL. The effects of cardiopulmonary bypass with crystalloid and colloid hemodilution on myocardial extravascular water. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977; 73:129-138.
- (21) Sladen RN. Heat exchange. In: JB Lippincott Company, editor. *Anesthesia and Intensive Care*. Philadelphia: 1982: 495-497.
- (22) Estafanous FG. The role of some noncardiac factors in determining hemodynamic alterations during cardiac surgery. *Mount Sinai J Med* 1985; 52:559-563.
- (23) Boldt J. Fluid choice for resuscitation of the trauma patient: a review of the physiological, pharmacological, and clinical evidence. *Can J Anaesth* 2004; 51(5):500-513.
- (24) Boldt J. New light on intravascular volume replacement regimens: what did we learn from the past three years? *Anesth Analg* 2003; 97(6):1595-1604.
- (25) Roberts I, Alderson P, Bunn F, Chinnock P, Ker K, Schierhout G. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD000567.
- (26) Boldt J. Volume therapy in the intensive care patient--we are still confused, but.. *Intensive Care Med* 2000; 26(9):1181-1192.
- (27) Choi PT, Yip G, Quinonez LG, Cook DJ. Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: a systematic review. *Crit Care Med* 1999; 27(1):200-210.
- (28) Schortgen F, Deye N, Brochard L. Preferred plasma volume expanders for critically ill patients: results of an international survey. *Intensive Care Med* 2004; 30(12):2222-2229.
- (29) Treib J, Baron JF, Grauer MT, Strauss RG. An international view of hydroxyethyl starches. *Intensive Care Med* 1999; 25(3):258-268.
- (30) Kimme P, Jannsen B, Ledin T, Gupta A, Vegfors M. High incidence of pruritus after large doses of hydroxyethyl starch (HES) infusions. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45(6):686-689.

- (31) Sedrakyan A, Gondek K, Paltiel D, Elefteriades JA. Volume expansion with albumin decreases mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Chest* 2003; 123(6):1853-1857.
- (32) Wilkes MM, Navickis RJ, Sibbald WJ. Albumin versus hydroxyethyl starch in cardiopulmonary bypass surgery: a meta-analysis of postoperative bleeding. *Ann Thorac Surg* 2001; 72(2):527-533.
- (33) Weintraub RM, Thurer RL, Cohn WE, et al. Weight gain after coronary bypass operations. *Isr J Med Sci* 1996; 32:922.
- (34) Shoemaker WC, Apel PL, Kram HB, et al. Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *Chest* 1988; 94:1176-1186.
- (35) Cairns CB, Moore FA, Haenel JB, et al. Evidence for early supply independent mitochondrial dysfunction in patients developing multiple organ failure after trauma. *J Trauma* 1997; 42:523-536.
- (36) Gore DC, Jahoor F, Hibbert JB, et al. Lactic acidosis during sepsis is related to increased pyruvate production, not deficits in tissue oxygen availability. *Ann Surg* 1996; 224:97-102.
- (37) James JH, Luchette FA, McCarter FD, et al. Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. *Lancet* 1999; 359:505-508.
- (38) Kreimeier U, Messmer K. Small-volume resuscitation. In: Kox WJ, Gamble J, eds *Fluid Resuscitation Baillie`re's Clinical Anaesthesiology* London: Baillie`re Tindall 1988; 2:545-577.
- (39) Wolf MB. Plasma volume dynamics after hypertonic fluid infusing in nephrectomized dog. *Am J Physiol* 1971; 221:1392-1395.
- (40) Nakayama S, Sibley L, Gunther RA, Holcroft JW, Kramer GC. Small-volume resuscitation with hypertonic saline (2,400 mOsm/liter) during hemorrhagic shock. *Circ Shock* 1984; 13(2):149-159.

- (41) Kreimeier U, Frey L, Messmer K. Small-volume resuscitation. *Curr Opin Anaesth* 1993; 6:400-408.
- (42) Kramer GC, English TP, Gunther RA, Holcroft JW. Physiological mechanisms of fluid resuscitation with hyperosmotic/hyperoncotic solutions. *Prog ClinBiol Res* 1989; 299:331-338.
- (43) Guyton AC, Hall JE. Transport of substances through the cell membrane. *Textbook of Medical Physiology* . Philadelphia: W.B. Saunders Company; 10th edition, 2000: 40-51.
- (44) Falk J.L., Rackow E.C, Weil M.H. Colloid end crystalloid fluid resuscitation. In: Shoemaker W C et al *Textbook of critical care* Philadelphia: W B Saunders 1989;1055-1073.
- (45) Shayman J A. Renal Pathophysiology. In: Binom, editor. Moskow: 1997: 46.
- (46) Mazzoni M, Borgstrom P, Arfors K, Intaglietta M. Dynamic fluid redistribution in hyperosmotic resuscitation of hypovolemic hemorrhage. *AmJ Ph* 1988; 255:H629-H637.
- (47) Guyton AC, Hall JE. The body fluid compartments: extracellular and intracellular fluids; interstitial fluid and edema. *Textbook of Medical Physiology*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 10th edition, 2000: 274-285.
- (48) Kreimeier U, Thiel M, Messmer K. Hypertonic-hyperoncotic solutions. In: Risberg B, eds *Trauma Care - an Update* Stockholm: Pharmacia and Upjohn Sverige AB 1996;142-153.
- (49) Kien ND, Reitan JA, White DA, Wu CH, Eisele JH. Cardiac contractility and blood flow distribution following resuscitation with 7.5% hypertonic saline in anesthetised dogs. *Circ Shock* 1991; 35:109-116.
- (50) Mouren S, Delayance S, Mion G, et al. Mechanisms of increased myocardial contractility with hypertonic saline solutions in isolated blood perfused heart. *Anesth Analg* 1995; 81:177-182.
- (51) Bitterman H, Triolo J, Lefer AM. Use of hypertonic saline in the treatment of hemorrhagic shock. *Circ Shock* 1987; 21:271-283.

- (52) Crystal GJ, Gurevicius J, m SJ, Eckel PK, Ismail EF, Salem MR. Effects of hypertonic saline solutions in the coronary circulation. *Circ Shock* 1994; 42:27-38.
- (53) Ramires JAF, Serrano Jr CV, Cesar LA, Velasco IT, Rocha e Silva Jr M, Pileggi F. Acute hemodynamic effects of hypertonic (7,5%) saline infusion in patients with cardiogenic shock due to right ventricular infarction. *Circ Shock* 1992; 37:220-225.
- (54) Rocha e Silva M, Negraes GA, Soares AM, Pontieri V and Loppnow L. Hypertonic resuscitation from severe hemorrhagic shock: Patterns of regional circulation. *Circ Shock* 1986; 19:165-175.
- (55) Fujita T, Matsuda Y, Shibamoto T, Uematsu H, Sawano F, Koyama S. Effect of hypertonic saline infusion on renal vascular resistance in anesthetized dogs. *Jpn J Physiol* 1991; 41:653-663.
- (56) Drummer C, Gerzer R, Heer M, et al. Effects of an acute saline infusion on fluid and electrolyte metabolism in humans. *Am J Physiol* 1992; 262(5 Pt 2):F744-F754.
- (57) Waagstein LM, Jivegard L, Haljamae H. Hypertonic saline with or without dextran 70 in the reperfusion phase of experimental acute limb ischaemia. *Eur J Vase Endovasc Surg* 1997; 13:285-295.
- (58) Reed LL, Manglano R, Martin M, Hochman M, Kocka F, Barrett J. The effect of hypertonic saline resuscitation on bacterial translocation after hemorrhagic shock in rats. *Surgery* 1991; 110(4):685-688.
- (59) Kreimeier U, Brueckner UB, Schmidt J, Messmer K. Instantaneous restoration of regional organ blood flow after severe hemorrhage: effect of small-volume resuscitation with hypertonic-hyperoncotic solutions. *J Surg Res* 1990; 49(6):493-503.
- (60) Nolte D, Bayer M, Lehr HA, Becker M, Krombach F, Kreimeier U et al. Attenuation of postischemic microvascular disturbances in striated muscle by hyperosmolar saline dextran. *Am J Physiol* 1992; 263(5 Pt 2):H1411-H1416.
- (61) Walsh JC, Kramer GC. Resuscitation of hypovolemic sheep with hypertonic saline/Dextran: the role of Dextran. *Circ Shock* 1991; 34(3):336-343.

- (62) Pascual JM, Watson JC, Runyon AE, Wade CE, Kramer GC. Resuscitation of intraoperative hypovolemia: a comparison of normal saline and hyperosmotic-hyperoncotic solutions in swine. *Crit Care Med* 1992; 20:200-210.
- (63) Kreimeier U, Bruckner UB, Niemczyk S, Messmer K. Hyperosmotic saline dextran for resuscitation from traumatic-hemorrhagic hypotension: effect on regional blood flow. *Circ Shock* 1990; 32(2):83-99.
- (64) Messmer K, Kreimeier U. Microcirculatory therapy in shock. *Resuscitation* 1989; 18 Suppl:S51-S61.
- (65) Welte M, Lacknermeier P, Habler O, Kleen M, Kemming G, Frey L et al. Effects of hypertonic saline/dextran on post-stenotic myocardial perfusion, metabolism, and function during resuscitation from hemorrhagic shock in anesthetized pigs. *Shock* 1997; 7(2):119-130.
- (66) Tokyay R, Zeigler ST, Kramer GC, Rogers CS, Heggers JP, Traber DL et al. Effects of hypertonic saline dextran resuscitation on oxygen delivery, oxygen consumption, and lipid peroxidation after burn injury. *J Trauma* 1992; 32(6):704-712.
- (67) Chiao JJ, Jones WG, Shires GT, III, Barber AE, Shires GT. Effect of sepsis on intracellular sodium activity, sodium concentration, and water content in thermal injured rat. *Circ Shock* 1992; 38(1):42-49.
- (68) Tollofsrud S, Noddeland H. Hypertonic saline and dextran after coronary artery surgery mobilises fluid excess and improves cardiorespiratory functions. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42(2):154-161.
- (69) Junger WG, Coimbra R, Liu FC, Herdon-Remelius C, Junger W, Junger H et al. Hypertonic saline resuscitation: a tool to modulate immune function in trauma patients? *Shock* 1997; 8(4):235-241.
- (70) Rizoli SB, Kapus A, Fan J, Li YH, Marshall JC, Rotstein OD. Immunomodulatory effects of hypertonic resuscitation on the development of lung inflammation following hemorrhagic shock. *J Immunol* 1998; 161(11):6288-6296.

- (71) Powers KA, Zurawska J, Szaszi K, Khadaroo RG, Kapus A, Rotstein OD. Hypertonic resuscitation of hemorrhagic shock prevents alveolar macrophage activation by preventing systemic oxidative stress due to gut ischemia/reperfusion. *Surgery* 2005; 137(1):66-74.
- (72) Rhee P, Koustova E, Alam HB. Searching for the optimal resuscitation method: recommendations for the initial fluid resuscitation of combat casualties. *J Trauma* 2003; 54(5 Suppl):S52-S62.
- (73) Ciesla DJ, Moore EE, Musters RJ, Biffl WL, Silliman CC. Hypertonic saline alteration of the PMN cytoskeleton: Implications for signal transduction and the cytotoxic response. *J Trauma* 2001; 50:206-212.
- (74) Granger DN, Benoit JN, Suzuki M, Grisham MB. Leukocyte adherence to venular endothelium during ischemia-reperfusion. *Am J Physiol* 1989; 20:G683-G688.
- (75) Hernandez LA, Grisham MB, Twohig B, Arfors KE, Harlan JM, Granger DN. Role of neutrophils in ischemia-reperfusion-induced microvascular injury. *Am J Physiol* 1987; 253(3 Pt 2):H699-H703.
- (76) Thiel M, Buessecker F, Eberhardt K, Chouker A, Setzer F, Kreimeier U et al. Effects of hypertonic saline on expression of human polymorphonuclear leukocyte adhesion molecules. *J Leukoc Biol* 2001; 70(2):261-273.
- (77) Lehr HA, Saetzler RK, Thiel M, Arfors KE. Microvascular salvage by small volume resuscitation with hypertonic fluids: concepts and facts. In: Messmer K, ed. *Compromised Perfusion* Basel: Karger-Verlag. *Prog Appl Microcirc* 1996; 22:167-180.
- (78) Angle N, Cabello-Passini R, Hoyt DB, Loomis WH, Shreve A, Namiki S et al. Hypertonic saline infusion: can it regulate human neutrophil function? *Shock* 2000; 14(5):503-508.
- (79) Rizoli SB, Kapus A, Parodo J, Rotstein OD. Hypertonicity prevents lipopolysaccharide-stimulated CD11b/CD18 expression in human neutrophils in vitro: role for p38 inhibition. *J Trauma* 1999; 46(5):794-798.
- (80) Kreimeier U, Thiel M, Peter K, Messmer K. Small-volume hyperosmolar resuscitation. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41 (Suppl. 111):302-306.

- (81) De Filippie J Jr, Timoner J, Velasco IT, Lopes OU, Rocha E Silva M Jr. Treatment of refractory hypovolaemic shock by 7.5% sodium chloride injections. *Lancet* 1980;1002-1004.
- (82) Vassar MJ, Perry CA, Holcroft JW. Analysis of potential risks associated with 7.5% sodium chloride resuscitation of traumatic shock. *Arch Surg* 1990; 125(10):1309-1315.
- (83) Vassar MJ, Fischer RP, O'Brien PE, Bachulis BL, Chambers JA, Hoyt DB et al. A multicenter trial for resuscitation of injured patients with 7.5% sodium chloride. The effect of added dextran 70. The Multicenter Group for the Study of Hypertonic Saline in Trauma Patients. *Arch Surg* 1993; 128(9):1003-1011.
- (84) Holcroft JW, Vassar MJ, Turner JE, Derlet RW, Kramer GC. 3% NaCl and 7.5% NaCl/dextran 70 in the resuscitation of severely injured patients. *Ann Surg* 1987; 206(3):279-288.
- (85) Younes RN, Aun F, Ching CT, Goldenberg DC, Franco MH, Miura FK et al. Prognostic factors to predict outcome following the administration of hypertonic/hyperoncotic solution in hypovolemic patients. *Shock* 1997; 7(2):79-83.
- (86) Mattox KL, Maningas PA, Moore EE, Mateer JR, Marx JA, Aprahamian C et al. Prehospital hypertonic saline/dextran infusion for post-traumatic hypotension. The U.S.A. Multicenter Trial. *Ann Surg* 1991; 213(5):482-491.
- (87) Wade CE, Kramer GC, Grady JJ, Fabian TC, Younes RN. Efficacy of hypertonic 7.5% saline and 6% dextran-70 in treating trauma: a meta-analysis of controlled clinical studies. *Surgery* 1997; 122(3):609-616.
- (88) Kramer GC, Wade CE, Prough DS. Hypertonic saline dextran: efficacy and regulatory approval. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42(2):141-144.
- (89) Wade C, Grady J, Kramer G. Efficacy of hypertonic saline dextran (HSD) in patients with traumatic hypotension: meta-analysis of individual patient data. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1997; 110:77-79.

- (90) Holcroft JW, Vassar MJ, Perry CA, Gannaway WL, Kramer GC. Perspectives on clinical trials for hypertonic saline/dextran solutions for the treatment of traumatic shock. *Braz J Med Biol Res* 1989; 22(2):291-293.
- (91) Bortolani A, Governa M, Barisoni D. Fluid replacement in burned patients. *Acta Chir Plast* 1996; 38:132-136.
- (92) Shimazaki S, Yukioka T, Matuda H. Fluid distribution and pulmonary dysfunction following burn shock. *J Trauma* 1991; 31:623-626.
- (93) Huang PP, Stucky FS, Dimick AR, Treat RC, Bessey PQ, Rue LW. Hypertonic sodium resuscitation is associated with renal failure and death. *Ann Surg* 1995; 221:543-557.
- (94) Marmarou A, Anderson RL, Ward JD, Choi SC, Young HF, Eisenberg HM et al. Impact of ICP instability and hypotension on outcome in patients with severe head trauma. *J Neurosurg* 1991; 75:S59-S66.
- (95) Smith HP, Kelly DL, McWhorter JM, Armstrong D, Johnson R, Transon C et al. Comparison of mannitol regimens in patients with severe head injury undergoing intracranial monitoring. *J Neurosurg* 1986; 65:820-824.
- (96) Freshman SP, Battistella FD, Matteucci M, Wisner DH. Hypertonic saline (7.5%) versus mannitol: A comparison for treatment of acute head injuries. *J Trauma* 1993; 35:344-348.
- (97) Qureshi AI, Suarez JL, Bhardwaj A, Mirski M, Schnitzer MS, Hanley DF et al. Use of hypertonic (3%) saline/acetate infusion in the treatment of cerebral edema: Effect on intracranial pressure and lateral displacement of the brain. *Crit Care Med* 1998; 26:440-446.
- (98) Sheikh AA, Matsuoka T, Wisner DH. Cerebral effects of resuscitation with hypertonic saline and a new low-sodium hypertonic fluid in hemorrhagic shock and head injury. *Crit Care Med* 1996; 24:1226-1232.
- (99) Simma B, Burger R, Falk M, Sacher P, Fanconi S. A prospective, randomized, and controlled study of fluid management in children with severe head injury: Lactated Ringer's solution versus hypertonic saline. *Crit Care Med* 1998; 26:1265-1270.

- (100) Suarez JL, Qureshi AI, Bhardwaj A, Williams MA, Schnitzer MS, Mirski M et al. Treatment of refractory intracranial hypertension with 23.4% saline. *Grit Care Med* 1998; 26:1118-1122.
- (101) Gemma M, Cozzi S, Tommasino C, Mungo M, Calvi MR, Cipriani A et al. 7.5% hypertonic saline versus 20% mannitol during elective neurosurgical supratentorial procedures. *J Neurosurg Anesth* 1997; 9:329-334.
- (102) Shackford SR, Bourguignon PR, Wald SL, Rogers FB, Osier TM, Clark DE. Hypertonic saline resuscitation of patients with head injury: A prospective, randomized clinical trial. *J Trauma* 1998; 44:50-57.
- (103) Bunn F, Roberts I, Tasker R, Akpa E. Hypertonic versus isotonic crystalloid for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(4):CD002045.
- (104) Veroli P, Benhamou D. Comparison of hypertonic saline (5%), isotonic saline and Ringer's lactate solutions for fluid preloading before lumbar extradural anaesthesia. *Br J Anaesth* 1992; 69:461-464.
- (105) Baraka A, Taha S, Ghabach M, Sibaii A, Nader A, Matta M. Hypertonic saline prehydration in patients undergoing transurethral resection of the prostate under spinal anaesthesia. *Br J Anaesth* 1994; 72:227-228.
- (106) Wang BW, Chiou Y-H, Chen WB, Peng T-Y, Leung H-K. Intravenous pretreatment of hypertonic saline can prevent systemic hypotension induced by spinal anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Sin* 1997; 35:85-90.
- (107) Jarvela K, Koobi T, Kauppinen P, Kaukinen S. Effects of hypertonic 75 mg/ml (7.5%) saline on extracellular water volume when used for preloading before spinal anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45(6):776-781.
- (108) Jarvela K, Honkonen SE, Jarvela T, Koobi T, Kaukinen S. The comparison of hypertonic saline (7.5%) and normal saline (0.9%) for initial fluid administration before spinal anaesthesia. *Anesth Analg* 2000; 91(6):1461-1465.

- (109) Christ F, Niklas M, Kreimeier U, Lauterjung L, Peter K, Messmer K. Hyperosmotic-hyperoncotic solutions during abdominal aortic aneurysm (AAA) resection. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41(1 Pt 1):62-70.
- (110) Auler JO, Jr., Pereira MH, Gomide-Amaral RV, Stolf NG, Jatene AD, Rocha e Silva. Hemodynamic effects of hypertonic sodium chloride during surgical treatment of aortic aneurysms. *Surgery* 1987; 101(5):594-601.
- (111) Ellinger K, Fahnle M, Schroth M, Albrecht DM. Optimal preoperative titrated dosage of hypertonic-hyperoncotic solutions in cardiac risk patients. *Shock* 1995; 3(3):167-172.
- (112) Mazhar R, Samenesco A, Royston D, et al. Cardiopulmonary effects of 7.2% saline solution compared with gelatin infusion the aerly postoperative period after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115:178-189.
- (113) Boldt J, Dieter K, Weidler B. Acute preoperative hemodilution in cardiac surgery: volume replacement with a hyperlonic saline-hydroxyethyl starch solution. *J Cardiolhorac Vase Anesth* 1991; 5:23-28.
- (114) Boldt J, Kling D, Herofd C, Dapper F, Hempelmann G. Volume therapy with hypertonic saline hydroxyethyl starch solution in cardiac surgery. *Anaesthesia* 1990; 45:928-934.
- (115) Boldt J, Zickmann B, Ballesteros M, Herold C, Dapper F, Hempelmann G. Cardiorespiratory responses to hypertonic saline solution in cardiac operations. *Ann Thome Surg* 1991; 51:610-615.
- (116) Prien T, Thulig B, Wusten R, Schoofs J, Weyand M, Lawin P. [Hypertonic-hyperoncotic volume replacement (7.5% NaCl/10% hydroxyethyl starch 200.000/0.5) in patients with coronary artery stenoses]. *Zentralbl Chir* 1993; 118(5):257-263.
- (117) Kien ND, Moore PG, Pascual JMS, Reitan JA, Kramer CC. Effects of hypertonic saline on regional function and blood flow in canine hearts during acute coronary occlusion. *Shock* 1997; 7:274-281.
- (118) Cross JS, Gruber DP, Gann DS, Singh AK, Moran JM, Burchard KW. Hypertonic saline attenuates the hormonal responses to injury. *Ann Surg* 1989; 209:684-691.

- (119) Younes RN, Bechara MJ, Langer B, Aun F, Birolini D, Kuznieck S et al. [Use of a hypertonic solution of 7.5% NaCl in preventing post-declamping hypotension of the abdominal aorta]. *AMB Rev Assoc Med Bras* 1988; 34(5):150-154.
- (120) Boldt J, Zickmann B, Herold C, Ballesteros M, Dapper F, Hempelmann G. Influence of hypertonic volume replacement on the microcirculation in cardiac surgery. *Brit J Anaesth* 1991; 67:595-602.
- (121) Auler JOC Jr, Zin WA, Martins MA, Younes RN, Negi EM, Hoelz C et al. Respiratory system mechanics in patients treated with isotonic or hypertonic NaCl solutions. *Circ Shock* 1992; 36:243-248.
- (122) Albrecht MD, Schroth M, Fahnle M, Ellinger K. Effects of hypertonic-hyperoncotic infusion on the human atrial natriuretic factor in a standardized clinical trial. *Shock* 1995; 3(2):152-156.
- (123) Ollveira SA, Bueno RM, Souza JM, Senra DR, Rocha e Silva M. Effects of hypertonic saline dextran on the postoperative evolution of Jehovah's Witness patients submitted to cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Shock* 1995; 3:391-394.
- (124) Sirieix D, Hongnat JM, Delayance S, D'Attellis N, Vicaut E, Berrebi A et al. Comparison of the acute hemodynamic effects of hypertonic or colloid infusions immediately after mitral valve repair. *Crit Care Med* 1999; 27(10):2159-2165.
- (125) Jarvela K, Kaukinen S. Hypertonic saline (7.5%) after coronary artery bypass grafting. *Eur J Anaesthesiol* 2001; 18(2):100-107.
- (126) Jarvela K, Kaukinen S. Hypertonic saline (7.5%) decreases perioperative weight gain following cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002; 16(1):43-46.
- (127) Molter GP, Soltesz S, Larsen R, Baumann-Noss S, Biedler A, Silomon M. [Haemodynamic effects following preoperative hypervolemic haemodilution with hypertonic hyperoncotic colloid solutions in coronary artery bypass graft surgery]. *Anaesthesist* 2003; 52(10):905-918.

- (128) Bueno RM, Resende AC, Melo R, Neto VA, Stolf NG. Effects of Hypertonic Saline-Dextran Solution in Cardiac Valve Surgery With Cardiopulmonary Bypass. *Ann Thorac Surg* 2004; 77:604-611.
- (129) Tollofsrud S, Kramer GC. Intra-operative use of hypertonic solutions. In: Vincent J-L, ed *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine 2000* Berlin Heidelberg: Springer 2000;476-485.
- (130) Kreimeier U, Messmer K. Small-volume resuscitation: from experimental evidence to clinical routine. Advantages and disadvantages of hypertonic solutions. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2002; 46(6):625-638.
- (131) Shackford SR, Fortlage DA, Peters RM, Hollingsworth-Fridlund P, Sise MJ. Serum osmolar and electrolyte changes associated with large infusions of hypertonic sodium lactate for intravascular volume expansion of patients undergoing aortic reconstruction. *Surg Gynecol Obstet* 1987; 164:127-136.
- (132) McKee AC, Winkelman MD, Banker BQ. Central pontine myelinolysis in severely burned patients: relationship to serum hyperosmolality. *Neurology* 1988; 38:1211-1217.
- (133) Sterns RH, Riggs JE, Schochet SS. Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia. *N Engl J Med* 1986; 314:1535-1542.
- (134) Scheingraber S, Rehm M, Sehmisch C, Finsterer U. Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery. *Anesthesiology* 1999; 90(5):1265-1270.
- (135) Bruegger D, Bauer A, Rehm M, Niklas M, Jacob M, Irlbeck M et al. Effect of hypertonic saline dextran on acid-base balance in patients undergoing surgery of abdominal aortic aneurysm. *Crit Care Med* 2005; 33(3):556-563.
- (136) Moon PF, Kramer GC. Hypertonic saline-dextran resuscitation from hemorrhagic shock induces transient mixed acidosis. *Crit Care Med* 1995; 23:323-331.
- (137) Reed RL, Johnston TD, Chen Y, Ficher RP. Hypertonic saline alters plasma clotting times and platelet aggregation. *J Trauma* 1991; 31:8-14.

- (138) Frey L, Kesel K, Pruckner S, Pacheco A, Welte M, Messmer K. Is sodium acetate dextran superior to sodium chloride dextran for small volume resuscitation from traumatic hemorrhagic shock? *Anesth Analg* 1994; 79(3):517-524.
- (139) Kien ND, Kramer GC, White DA. Acute hypotension caused by rapid hypertonic saline infusion in anesthetized dogs. *Anesth Analg* 1991; 73(5):597-602.
- (140) Vassar MJ, Holcroft JW. Use of hypertonic-hyperoncotic fluids for resuscitation of trauma patients. *J Intensive Care Med* 1992; 7:189-198.
- (141) Ring J. Anaphylactoid reactions to intravenous solutions used for volume substitution. *Clin Rev Allergy* 1991; 9(3-4):397-414.
- (142) Messmer KF. The use of plasma substitutes with special attention to their side effects. *World J Surg* 1987; 11(1):69-74.
- (143) Kapiotis S, Quehenberger P, Eichler HG, Schwarzingner I, Partan C, Schneider B et al. Effect of hydroxyethyl starch on the activity of blood coagulation and fibrinolysis in healthy volunteers: comparison with albumin. *Crit Care Med* 1994; 22(4):606-612.
- (144) Boldt J. Hydroxyethylstarch as a risk factor for acute renal failure: is a change of clinical practice indicated? *Drug Saf* 2002; 25(12):837-846.
- (145) Boldt J. [Hydroxyethylstarch (HES)]. *Wien Klin Wochenschr* 2004; 116(5-6):159-169.
- (146) Rocha e Silva M, Poli de Figueiredo LF. Hypertonic solutions. In: Baue AE, Faist E, Fry DE, eds *Multiple Organ Failure Pathophysiology, Prevention, and Therapy* New York, Berlin, Heidelberg: Springer 2000;605-612.
- (147) Schimetta W, Schochl H, Kroll W, Polz W, Polz G, Mauritz W. Safety of hypertonic hyperoncotic solutions--a survey from Austria. *Wien Klin Wochenschr* 2002; 114(3):89-95.
- (148) Vollmar B, Menger MD. Volume replacement and microhemodynamic changes in polytrauma. *Langenbecks Arch Surg* 2004; 389(6):485-491.

- (149) Kramer GC. Hypertonic resuscitation: physiologic mechanisms and recommendations for trauma care. *J Trauma* 2003; 54(5 Suppl):S89-S99.
- (150) Boldt J, Hammermann H, Hempelmann G. Colloidal hypertonic solutions in cardiac surgery. *Zentralbl Chir* 1993; 118(5):250-256.
- (151) Boldt J, Knothe C, Zickmann B, Hammermann H, Stertmann WA, Hempelmann G. Volume loading with hypertonic saline solution: endocrinologic and circulatory responses. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1994; 8(3):317-323.
- (152) Jarvela K, Koskinen M, Kaukinen S, Koobi T. Effects of hypertonic saline (7.5%) on extracellular fluid volumes compared with normal saline (0.9%) and 6% hydroxyethyl starch after aortocoronary bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001; 15(2):210-215.
- (153) Shackford SR, Sise MJ, Fridlund PH, Rowley WR, Peters RM, Virgilio RW et al. Hypertonic sodium lactate versus lactated ringer's solution for intravenous fluid therapy in operations on the abdominal aorta. *Surgery* 1983; 94(1):41-51.
- (154) Ragaller M, Muller M, Bleyl JU, Strecker A, Segiet TW, Ellinger K et al. Hemodynamic effects of hypertonic hydroxyethyl starch 6% solution and isotonic hydroxyethyl starch 6% solution after declamping during abdominal aortic aneurysm repair. *Shock* 2000; 13(5):367-373.
- (155) Worthley LI, Cooper DJ, Jones N. Treatment of resistant intracranial hypertension with hypertonic saline. Report of two cases. *J Neurosurg* 1988; 68(3):478-481.
- (156) Hartl R, Ghajar J, Hochleuthner H, Mauritz W. Hypertonic/hyperoncotic saline reliably reduces ICP in severely head-injured patients with intracranial hypertension. *Acta Neurochir Suppl* 1997; 70:126-129.
- (157) Bowser BH, Caldwell FT, Jr. The effects of resuscitation with hypertonic vs. hypotonic vs. colloid on wound and urine fluid and electrolyte losses in severely burned children. *J Trauma* 1983; 23(10):916-923.

- (158) Monafo WW, Halverson JD, Schechtman K. The role of concentrated sodium solutions in the resuscitation of patients with severe burns. *Surgery* 1984; 95(2):129-135.
- (159) Hannemann L, Korell R, Kuss B, Reinhart K. Effects of hypertonic saline on hemodynamic and oxygen transport- related variables in critically ill patients. *Eur Surg Res* 1990; 22:313.
- (160) Hannemann L, Reinhart K, Korell R, Spies C, Bredle DL. Hypertonic saline in stabilized hyperdynamic sepsis. *Shock* 1996; 5:130-134.
- (161) Christ F. Hyperosmotic saline solutions in clinical patient care. *Curr Opin Crit Care* 1999; 5:193-299.
- (162) Waagstein LM, Haljamae H, Ricksten SE, Sahlman L. Effects of hypertonic saline on myocardial function and metabolism in nonischemic and ischemic isolated working rat hearts. *Crit Care Med* 1995; 23:1890-1897.
- (163) Welte M, Goresch T, Frey L, Holzer K, Zwissler B, Messmer K. Hypertonic saline dextran does not increase cardiac contractile function during small volume resuscitation from hemorrhagic shock in anesthetized pigs. *Anesth Analg* 1995; 80:1099-1107.
- (164) Brown JM, Grosso MA, Moore EE. Hypertonic saline and dextran: impact on cardiac function in the isolated rat heart. *J Trauma* 1990; 30(6):646-650.
- (165) Goertz AW, Mehl T, Lindner KH, et al. Effect of 7.2% hypertonic saline/6% hetastarch on left ventricular contractility in anesthetized humans. *Anesthesiology* 1995; 82:1389-1395.
- (166) Constable PD, Muir WW, Binkley PF. Hypertonic saline is a negative inotropic agent in normovolumic dogs. *Am J Physiol* 1994; 267:H667-H677.
- (167) Marshall RJ, Shepherd JT. Effect of injections of hypertonic solutions on blood flow through the femoral artery of the dog. *Am J Physiol* 1959; 197:951-954.
- (168) Mazzoni M, Borgstrom P, Intaglietta M, Arfors K. Capillary narrowing in hemorrhagic shock is rectified by hyperosmotic saline-dextran reinfusion. *Circ Shock* 1990; 31:407-418.

- (169) Kusuoka H, Camilion de Hurtado MC, Marban E. Role of sodium/calcium exchange in the mechanism of myocardial stunning: protective effect of reperfusion with high sodium solute. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:240-248.

- (170) Komatsu T, Shibutani K, Okamoto K, Kumar V, Kubal K, Sanchala V et al. Critical level of oxygen delivery after cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med* 1987; 15(3):194-197.

- (171) Saetzler RK, Badellino MM, Buckmann RF Jr. Hypertonic saline attenuates leukocyte/endothelium and leukocyte/platelet interactions following hemorrhagic shock. *Surg Forum* 1996; 47(41):43.

- (172) Barone CM, Jimenez DF, Huxley VH. Cerebral vascular response to systemic thermal injury. *Surg Forum* 1997; 48:137-139.

10. Mokslo straipsnių disertacijos tema sąrašas

1. Šneider E, Bieliūnas A, Širvinskas E, Benetis R. Hipertoninio koloidinio tirpalo panaudojimas ankstyvuojų pooperaciniu laikotarpiu širdies nepakankamumui gydyti // Medicina. ISSN 1010-660X. 2004, t. 40, priedas 1, p. 79-83.
2. Šneider E, Švagždienė M. Hipertoninio koloidinio tirpalo įtaka hemodinamikai po širdies operacijų // Lietuvos bendrosios praktikos gydytojas. ISSN 1392-3218. 2004, t. 8, Nr. 9, p. 560-564.
3. Šneider E, Širvinskas E. Hipovolemijos koregavimas hipertoliniais koloidiniais tirpalais // Medicinos teorija ir praktika. ISSN 1292-1312. 2003, Nr.2(34), p. 133-136.
4. Šneider E, Bieliūnas AV, Širvinskas E, Benetis R. Применение гипертонического коллоидного раствора для коррекции гиповолемии после кардиохирургических операций с искусственным кровообращением // Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН сердечно-сосудистые заболевания: девятый Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов: программа, тезисы докладов, Москва, 18-21 ноября 2003 года // Министерство здравоохранения Российской Федерации, Российская академия медицинских наук, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов. Москва: Издательство НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2003. 2003, т. 4, Но. 11, ноябрь, с. 268.

11. Praktikinė reikšmė

Hipovolemijos korekcijos būdai bei tam vartoti preparatai, tirti darant šį mokslinį darbą, įdiegti klinikinėje praktikoje Kauno medicinos universiteto Širdies centro Kardiochirurgijos klinikoje.

Atsižvelgdami į gautus duomenis, siūlome ankstyvuojų pooperaciniu laikotarpiu, po VJSO su DKA, atsiradus hipovolemijai, jos korekcijai skirti hipertoninį NaCl koloido tirpalą. Skyriamo tirpalo kiekį rekomenduojama titruoti stebint širdies prisipildymo rodiklius, negalima viršyti bendrjo 4 ml/ kg kūno svorio tirpalo kiekio. Hipertoniniai NaCl koloidiniai tirpalai yra bene stipriausi cirkuliuojantį kraujo tūrį didinantys preparatai, todėl juos reikėtų skirti titruojant. Būtina stebėti Na⁺ koncentraciją plazmoje.

Ilgijus patirties, šį hipovolemijos korekcijos metodą tikslinga naudoti darant ir kitas širdies operacijas.