

Kristaloidai ir koloidai perioperacinei skysčių terapijai: savybės ir dozavimo ypatumai

Crystalloids and colloids: aspects of their co-administration in perioperative fluid therapy

Audrius Andrijauskas¹, Indrė Sakavičiūtė², Juozas Ivaškevičius¹, Narūnas Porvaneckas³,
Darius Činčikas¹, Giedrius Kvederas³

¹ *Vilniaus universiteto Anesteziologijos ir reanimatologijos klinika,
Šiltnamių g. 29, LT-04130 Vilnius
El. paštas: audrius.andrijauskas@mf.vu.lt*

² *Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas*

³ *Vilniaus universiteto Reumatologijos, ortopedijos, traumatologijos, plastinės ir rekonstrukcinės chirurgijos klinika*

¹ *Vilnius University Clinic of Anaesthesiology and Intensive Care
Siltnamiu str. 29 LT-04130 Vilnius, Lithuania
E-mail: audrius.andrijauskas@mf.vu.lt*

² *Vilnius University, Faculty of Medicine*

³ *Vilnius University Clinic of Rheumatology, Orthopaedics, Traumatology, Plastic and Reconstructive Surgery*

Straipsnio tikslas yra apžvelgti kristaloidų ir koloidų savybes, šių preparatų pranašumus ir trūkumus bei derinimo ypatumus perioperacinėje skysčių terapijoje.

Racionali skysčių terapija gerina gydymo baigtį po didelių chirurginių intervencijų. Perioperacinei skysčių terapijai yra vartojami kristaloidų ir koloidų tirpalai bei jų deriniai. Nė viena iš tirpalų rūšių nėra pranašesnė už kitą, o nepageidaujamas poveikis labai priklauso nuo dozės. Trumpoje apžvalgoje aprašomos išskirtinės tirpalų savybės ir atsižvelgiant į naujausius mokslinius tyrimus apibūdinamos racionalaus jų dozavimo bei derinimo galimybės. Ypatingas dėmesys skiriamas naujų individualaus skysčių skyrimo metodų ir pusiau uždaros grandinės infuzinių sistemų naudojimo perspektyvoms.

Reikšminiai žodžiai: skysčių terapija, kristaloidai, koloidai, perioperacinis laikotarpis, gydymo baigtis

The aim of the article is to discuss the main features, also advantages and disadvantages of crystalloids and colloids in the context of their co-administration in perioperative fluid therapy.

Rational fluid therapy is reported to improve outcomes after major surgery. Crystalloids, colloids, and their combinations are conventionally used for perioperative fluid administration. None of them is indebatably better than other, and the occurrence

of adverse effects is dose-related. A short review discusses the main features of intravenous fluids and the possibilities of their rational dosage and co-administration in the context of new advances in the related sciences.

Special emphasis is put on the new methods of the individualized administration of fluids and the perspectives in the use of semi-closed loop infusion systems.

Key words: fluid therapy, crystalloid, colloid, perioperative period, outcomes of treatment

Įvadas

Perioperacinei skysčių terapijai yra vartojami kristaloidų bei koloidų tirpalai bei jų deriniai. Racionali skysčių terapija gerina gydymo baigtis po didelių chirurginių intervencijų – greitina funkcinį atsitaismą ir trumpina gulėjimo ligoninėje laiką [1]. Deja, tirpalo ir jo dozės pasirinkimas ir optimalaus bei saugaus skirtingų tirpalų derinimo kriterijai nėra iki galo aiškūs [2]. Dėl to vengia individualios gydymo praktikos įvairovė. Trumpoje apžvalgoje aprašomos išskirtinės tirpalų savybės ir atsižvelgiant į naujausius mokslinius tyrimus apibūdinamos racionalaus jų dozavimo bei derinimo galimybės siekiant skirtingų perioperacinės paciento būklės gerinimo tikslų. Šioje apžvalgoje neaprašomi hipoosmosiniai ir hiperosmosiniai tirpalai, nes pastaruoju metu jie vartojami retai dėl terapinio poveikio trumpalaikiškumo ir nepageidaujamo šalutinio poveikio homeostazei [3].

Literatūros apžvalga

Kiekvienas kristaloidas ir koloidas turi išskirtinių fizinių, cheminių ir fiziologinių savybių, kurios lemia jo veikimo mechanizmą ir optimalaus vartojimo ypatumus [4]. Visų pirma šių dviejų tipų tirpalai skiriasi savo dalelių molekulinio svoriu. Izoosmosinių kristaloidų tirpaluose esantys elektrolitai kartu su vandeniu pasiskirsto visuose vidinės terpės sektoriuose, tačiau didžioji tirpalo dalis pereina į audinius ir tik mažoji lieka kraujotakoje. Dėl šių savybių kristaloidai vadinami hidruojančiais tirpalais. Kraujo tūriui didinti jie skiriami tik nesant kitų priemonių, nes tūrinis poveikis yra sunkiai prognozuojamas [5] ir vyksta dėl audinių tinimo (edemos) [6]. Kristaloidai kainuoja mažiau nei koloidai ir jiems būdinga itin maža anafilaksinių reakcijų rizika [7, 8]. Koloidai yra stambiamolekuliai junginiai, kurie nepraeina per kapiliarų sienelės. Dėl to jie vartojami kraujo tūriui didinti, bet visiškai netinka audinių hidracijai.

Koloidai gerina audinių perfuziją ir oksigenaciją. Esant širdies kontraktilumo rezervui jie didina širdies išvaromąją funkciją [9, 10]. Kristaloidai ir koloidai skirtingai veikia krešėjimo sistemos aktyvumą. Kristaloidai turi trumpalaikį koaguliaciją aktyvinantį poveikį, trunkantį 15–30 min. po srove sulašinto santykinai didelio tūrio – 25–35 ml kg⁻¹ [11]. Kliniškai reikšmingą atskiedimo koagulopatiją [12, 13] ir su 0,9 proc. NaCl tirpalu siejamą hiperchloreminę metabolinę acidozę gali sukelti tik dar didesni kristaloidų tūriai – sveikiems savanoriams tam prireikė 50 ml kg⁻¹ boliuso [14–16]. Perioperaciniu laikotarpiu krešėjimui turi įtakos daug kitų veiksnių, dėl to nustatyti „tikrą“ atskiedimo koagulopatiją neįmanoma ir saugus šiuo požiūriu tirpalų tūris nežinomas. Koloidai slopina koaguliaciją mažindami trombocitų agregaciją, ir tas poveikis trunka valandas [18]. Taigi, kraujo netekimas didėja, jeigu koloidai skiriami kraujo netekimui kompensuoti, kai nepašalinta kraujavimo priežastis [19–22]. Dėl to, netenkant daug kraujo, tikslinga ankstyva kraujo komponentų transfuzija [23]. Tai sumažina intraveninių skysčių tūrį ir su tuo siejamą nepageidaujamą poveikį krešėjimo sistemai bei audinių hidracijai (mažesnė edema).

Iš pirmiau pateikto trumpo kristaloidų ir koloidų savybių bei jų vartojimo ypatumų apibūdinimo išplaukia, kad kristaloidai vartotini audinių hidratacijos reikmėms, koloidai – kraujo tūrio didinimo tikslais, o jų tūris turi būti optimalus ir sykiu kuo mažesnis siekiant išvengti ar bent sumažinti nepageidaujamą poveikį audiniams ir organams, kraujotakos ir krešėjimo sistemoms bei pagerinti gydymo baigtis. Tam būtinas ne tik tirpalų savybių supratimas bei žmogaus fiziologijos žinios, bet ir infuzijos poveikio stebėsenos priemonių prieinamumas. Tikslinių parametrų atsako į infuziją stebėsenai tenka ypatingas vaidmuo, nes individualus atsakas yra sunkiai prognozuojamas [24]. Tai itin svarbu vienu metu skiriant kristaloidus ir koloidus, nes jiems maišantis kraujo plazmoje keičiasi ir gydymasis

poveikis [25]. Atsako stebėsenos priemonių, ypač neinvazinių, greitas tobulėjimas ir gerėjantis supratimas apie jų naudojimą optimizuojant perioperacinę skysčių terapiją paskatino apžvelgti klasikinės „tiesas“ atsižvelgiant į turimas naujas žinias.

Kristaloidai

Kristaloidai yra mažų molekulių ir neorganinių jonų vandeniniai tirpalai. Tai gliukozės, natrio chlorido ir elektrolitų mišinių tirpalai. Izotoninis NaCl 0,9 proc. tirpalas dažnai yra klaidingai vadinamas fiziologiniu, nes jis neturi elektrolitų sudėties, kuri būtų artima kraujo plazmai. Idealus ląstelinio vandens papildymo šaltinis yra 5 proc. gliukozės tirpalas. Nedidelis gliukozės kiekis izotoniame tirpale yra greitai metabolizuojamas, o vanduo laisvai pereina į audinius ir patenka į ląsteles. Platesnį jo vartojimą hidracijos tikslais riboja jo lašinimo greičio ribojimai. Siekiant išvengti insulino gamybos aktyvacijos, per valandą galima sulašinti ne daugiau kaip litrą 5 proc. gliukozės tirpalo.

Hartmano, Ringerio bei Ringerio acetato ir laktato tirpalai turi tai, ko neturi NaCl 0,9 proc. tirpalas, – elektrolitų sudėtį, kuri yra artima kraujo plazmai. Deja, jie irgi negali būti laikomi fiziologiniais tirpalais, nes patekę į plazmą netenka *in vitro* turėtų izoosmosinių savybių. Jie tampa hipoosmosiniais ir dėl to daug gausiau negu NaCl 0,9 proc. tirpalas iš kraujotakos išsina į aplinkinius audinius. Ši savybė labai tinkama greitai rehidracijai po priešoperacinio badavimo, pavyzdžiui, prieš anestezijos indukciją tikslinga srove sulašinti Ringerio tirpalo tūrį, kuris lygus $1,5 \text{ ml kg}^{-1}$ padauginus iš badavimo valandų skaičiaus [26]. Taip kompensuojamas bazinis fiziologinis skysčio poreikis, kuris nebuvo patenkintas badaujant. Patologinis hidruojančio skysčio deficitas dažniausiai nežinomas, nes jo neįmanoma pamatuoti. Tolesniam hidracijos palaikymui labiau tinka NaCl 0,9 proc. tirpalas. Panaši taktika tiktų ir kitomis dienomis po operacijos, jei naktį ligoniui neskiriama intraveninių skysčių. Vis dėlto kasdienėje praktikoje į šiuos ypatumus dažniausiai nekreipiama dėmesio. Tikriausiai taip yra dėl to, kad akivaizdaus skirtumo iš karto negalima nei pastebėti, nei objektyviai įvertinti. Tyrimais nustatyta, kad racionali perioperacinė skysčių terapija gerina gydymo baigtis po sunkių chirurginių intervencijų ir per metus padeda išvengti 3 000 000

pooperacinių komplikacijų ir 800 000 mirties atvejų [27]. Taigi, net ir „smulkmenos“ gali būti lemtingos. Ringerio tirpalo laktatų metabolizmo produktai veiksmingai koreguoja perioperaciniu laikotarpiu dažną metabolinę acidozę, tačiau papildomas laktatų patekimas į kraują trukdo organų hipoksijos diagnostikai pasitelkti arterinio kraujo laktatų tyrimą.

Tokio paties kraujo tūrio papildymui kristaloidais jų reikia 3–4 kartus didesnio tūrio negu koloidų, nes didžioji kristaloidų dalis išsina į audinius, taip sukelia jų tinimą. Šis lėtina žaizdų gijimą trikdydamas mikrocirkuliaciją, perfuziją ir oksigenaciją [28]. Didelė dalis skysčio kaupiasi žarnyno sienelėse [29], o tai siejama su virškinimo trakto funkcijos sutrikimais, mažesniu enterinio maitinimo toleravimu [30, 31], didesne bakterijų slinktimi iš žarnyno spindžio į sienelės ir dauginio organų disfunkcijos sindromo rizika [32, 33].

Didelis kiekis 0,9 proc. NaCl tirpalo arba jame ištirpintų koloidų gali sukelti hiperchloreminę metabolinę acidozę. Pavojingiausia yra tai, kad toks chloridų kiekio padidėjimas plazmoje pavojingai sutrikdo inkstų veiklą [14–16]. Subalansuotuose elektrolitų tirpaluose yra neorganinių jonų (kalcio, kalio arba magnio), molekulinės gliukozės ir buferio komponentų (bikarbonato arba laktato) bei mažesnė chloridų koncentracija. Dėl to jų vartojimas nesiejamas su pavojingais šarmų ir rūgščių balanso pokyčiais [15, 16] ir hemostazės sutrikimais [13, 34] bei žalojančiu poveikiu inkstams [14]. Daugėja įrodymų, kad kristaloidų sukelta hemodilucija gali paskatinti hiperkoaguliacinę būklę, tačiau šio reiškinio klinikinė reikšmė neiški [12, 13].

Koloidai

Koloidus sudaro didelės ar ultramikroskopinės molekulės. Pagal molekulių įvairovę koloidai skirstomi į polidispersinius (molekulės yra įvairaus dydžio) ir monodispersinius (vyrauja vieno dydžio molekulės) [28]. Koloidai taip pat skirstomi į natūralius žmogaus plazmos darinius (šviežiai šaldytą plazmą, žmogaus albumino, plazmos baltymų frakcijų ir imunoglobulino tirpalus) bei pusiau sintetinius (želatinas, dekstranus ir hidroksietilkrakmolus) [28]. Priešingai negu kristaloidai, koloidai greičiau ir didesniu našumu didina plazmos tūrį esant hipovolemijai, o jų tūrinis poveikis trunka ilgiau. Vis dėlto net naujausi koloidai gali sukelti alerginę

reakciją ir nuo dozės priklausomą kliniškai reikšmingą koagulopatiją bei sutrikdyti inkstų veiklą [35].

Tarpusavyje koloidai skiriasi kraujo tūrio padidini-mo našumu (kokia dalis tirpalo lieka kraujotakoje in-fuzijos pabaigoje) ir trukme (kiek laiko išlieka minėtas pirminis našumas). Tas savybes lemia koloido mole-kulių išėjimo iš kraujotakos greitis ir jų metabolizmas. Netekimo per kapiliarų endotelinį barjerą ir inkstų kamuolėlius greitį lemia koloido molekulių dydis ir masė bei paviršiaus krūvio ypatumai [28]. Kraujo tūrio padidėjimo trukmė apibūdinama koloido pusinės eliminacijos laiku. Pavyzdžiui, praėjus 90 minučių po želatinos sulašinimo, tik 20 proc. jos būna likę krau-jotakoje (atitinka kristaloidų našumą), o dekstrano ir hidroksietilkrakmo (HEK) našumas siekia net 70–80 proc. [36]. Su šiomis savybėmis siejamas koloidų poveikis kraujo reologijai. Dėl hemodiliucijos mažėja kraujo klampumas ir gerėja kraujotaka bei mikrocir-kuliacija [37]. Todėl šis poveikis yra didesnis vartojant mažesnę molekulinę masę turinčius HEK ir dekstranus (130 000–150 000 daltonų). Be to, mažos molekulinės masės dekstranai (pvz., dekstranas 40), HEK ir žmo-gaus albumino tirpalai mažina eritrocitų agregaciją ir plazmos klampumą [38, 40], o tai dar labiau sustiprina praskiedimo sukeltą klampumo sumažėjimą. Didesnės molekulinės masės dekstranai (pvz., dekstranas 70) ir HEK didina plazmos klampumą ir yra linkę didinti eri-trocitų agregaciją [38], nors ir nėra aišku, ar tai kenkia kraujotakai ir audinių oksigenacijai [38, 39].

Visi pusiau sintetiniai koloidai turi įtakos hemosta-zei. Tai lemia krešėjimo faktorių atskiedimas, trombo-citų agregacijos mažėjimas ir poveikis hemostazės kom-ponentams. Pastebėta, kad didelės molekulinės masės HEK sukelia koagulopatiją ir tai susiję su didesniu kraujo netekimu po operacijos [14, 19, 21]. Vidutinės ir mažos molekulinės masės HEK preparatai sukelia pa-našų, bet silpnesnį poveikį [20, 22].

Vartojant albuminą ir visus pusiau sintetinius koloi-dus, pastebėta anafilaksija ar anafilaktoidinės reakcijos. Sunkios, gyvybei pavojingos reakcijos (pvz., šokas, ly-giųjų raumenų spazmas, širdies ar kvėpavimo sustoji-mas) yra dažnesnės vartojant želatinas (didžiausias už-fiksuotas dažnis <0,35 proc.) ir dekstranus (<0,28 proc.) nei albuminus (<0,1 proc.) arba HEK (<0,06 proc.). Dekstrano 1 hapteno vartojimas sensibilizacijai mažinti

gerokai sumažino su dekstranais susijusių anafilaksinių įvykių riziką (<0,0015 proc.) [41]. Palyginimui: sunkių reakcijų į peniciliną norma yra <0,05 proc.

Naujausios kartos HEK ilgą laiką buvo siejami su santykinai saugiu ir efektyviu perioperaciniu vartojimu, kuris padeda išvengti hipovolemijos ir užtikrina stabi-lesnę hemodinamiką. Vis dėlto paaiškėjo, kad šie HEK susiję su sunkiai sergančių pacientų didesniu mirtingu-mu ir inkstų veiklos sutrikimais [42]. Gydomo baigtys, palyginti su kitų tirpalų vartojimu, yra netgi blogesnės [43]. Ilgalais išgyvenamumas taip pat sumažėja, jei HEK vartojamas vienas (vienkomponentė terapija). Daugėjantys pranešimai apie koaguliacijos sutrikimus ir padidėjusią ūmaus inkstų nepakankamumo riziką kelia vis didesnių abejonių dėl saugumo vartoti HEK ir kitus koloidus. Šie pavojai auga didėjant koloido do-zei [44]. Todėl manoma, kad nepageidaujamo poveikio būtų galima išvengti optimizavus jų dozavimą, t. y. jei būtų skiriamas ne maksimalus gamintojų nurodomas koloido kiekis, o individualiai titruojamas tūris [45]. Tai padeda įgyvendinti sparčiai besivystanti tikslinių hemodinamikos ir kitų parametrų stebėseną vertinant atsaką į skysčių infuziją.

Skysčių terapijos efektyvumo stebėseną

Sparčiai tobulėjanti ir gausėjanti infuzinei terapijai svarbių parametrų stebėseną teikia ne tik naujų gali-mybių, bet ir kelia iššūkių. Daugybės parametrų ste-bėseną vienu metu labai padidina medicinos personalo emocinę įtampą, o technologijų suteikiamos galimybės dažnai lieka neišnaudotos, nes nepakanka analitinių ir gydymo procesų automatizavimo. Dėl to tik 16 proc. sunkių pacientų taikomas „į tikslą nukreiptos“ (angl. *goal-directed*) skysčių terapijos algoritmas, nors nu-statyta, kad jis gerina gydymo baigtis [46]. Šio algo-ritmo pagrindas yra su kraujotaka susijusių parametrų pokyčio stebėseną dideliu greičiu lašinant nedidelius (2,5 ml kg⁻¹ per 2–3 min.) skysčių boliusus, kuriuos skiria 5 min. pertraukos. Toks intensyvus skysčių skyri-mas trunka tol, kol parametrai didėja pakankamai efek-tyviai (>10 proc.). Mes naudojome šį algoritmą [47] ir žinome, kad jį atlikti gali tik gydytojas, kuriam tuo metu tai yra vienintelė užduotis. Kasdienėje praktikoje tai neįmanoma. Procedūra palengvėja, jei vietoje gravi-tacinės infuzinės sistemos naudojama programuojama

didelio našumo infuzinė pompa. Visgi to nepakanka, nes būtina labai greitai analizuoti parametrų pokyčius ir nuspręsti, ar skirti kitą boliusą, ar pradėti palaikomąją infuziją. Tam reikalingas kompiuterizuotas analizės centras, ir jeigu jam suteikiama galimybė duoti nurodymus infuzinei pompai, tai tampa uždarnos grandinės sistema (UGS). Tęstinis neinvazinis būdas arteriniam kraujo spaudimui matuoti naujos kartos prietaisu CNAP™ (Draeger, Vokietija) neseniai buvo panaudotas uždarnos grandinės sistemoje arterinį kraujospūdį didinančių vaistų injekcijai [48]. Beje, UGS nėra naujiena ir infuzinėje terapijoje [49, 50]. Deja, kristaloidų infuzijomis pasiekama hemodinamikos optimizacija gali sukelti audinių tinimą (edemą). Ji kenkia gydymo eigai. Tai iš dalies paaiškina neigiamą hemodinamikos gerinimo skysčiais įtaką gydymo baigtims [51]. Koloidai edemos nesukelia, tačiau jų vartojimas ribojamas dėl kitų didelių pavojų [52]. Mūsų tyrimai rodo, kad prasidedanti audinių tinimą aprašomo skysčių skyrimo protokolo metu galima nustatyti taikant kraujo atskiedimo neinvazinę stebėseną [53] hemoglobino matavimo prietaisu „Radical 7“ (Masimo Corp., USA). Metodas yra žinomas kaip minimalus infuzinis plazmos atskiedimo

(mIPA) mėginys [45]. Naudojant šį metodą, kai hemodinamikos parametrai optimizuojami skysčiais, būtų galima nustatyti, kada kyla edemos pavojus, o paskui pereiti prie alternatyvių hemodinamikos korekcijos priemonių, pavyzdžiui, vaistų. Šio metodo naudojimą uždarnos grandinės sistemoje numatome netrukus išbandyti atlikdami perspektyvų klinikinį atsitiktinių imčių tyrimą. Perioperacinė skysčių terapija tenka chirurgams ir anesteziologams-reanimatologams, dėl to tai yra prioritetinė mūsų tyrimų komandos sritis [54]. Tikimasi, kad nauja metodika leis individualizuoti ne tik kristaloidų ir koloidų skyrimą, bet ir jų derinimą, nes jiems maišantis kraujo plazmoje keičiasi gydomasis veikimas, o ypač abiejų preparatų poveikis, susijęs su kraujo tūrio didinimu ir audinių hidracija [55].

Išvados

Straipsnyje aptarti perioperacinio kristaloidų ir koloidų vartojimo ypatumai. Nors nė viena iš tirpalų rūšių nėra neabejotinai pranašesnė už kitą, galimybė racionalizuoti jų vartojimą ir pagerinti gydymo baigtis yra patikimų ir patogių naudoti technologijų bei kvalifikuoto gydytojo rankose.

LITERATŪRA

1. Hamilton MA, Cecconi M, Rhodes A. A systematic review and meta-analysis on the use of preemptive hemodynamic intervention to improve postoperative outcomes in moderate and high-risk surgical patients. *Anesth Analg* 2011; 112: 1392–402.
2. Jacob M, Chappell D, Rehm M. Clinical update: perioperative fluid management. *The Lancet* 2007; 369: 1984–986.
3. Svensén CH, Waldrop KS, Edsberg L, Hahn RG. *J Surg Res* 2003 Jul; 113(1): 6–12.
4. Svensen CH, Rodhe PM, Prough DS. Pharmacokinetic aspects of fluid therapy. *Best Practice & Research* 2009; 23: 213–24.
5. Hahn RG. Volume effect of Ringer's solution in the blood during general anaesthesia. *EJA* 1998; 15: 427–32.
6. Holte K, Sharrock NE, Kehlet H. Pathophysiology and clinical implications of perioperative fluid excess. *Br J Anaesth* 2002; 89: 622–32.
7. Moss GS, Lowe RJ, Jilek J, Levine HD. Colloid or crystalloid in the resuscitation of hemorrhagic shock: a controlled clinical trial. *Surgery* 1981; 89: 434–8.
8. Lowe RJ, Moss GS, Jilek J, Levine HD. Crystalloid vs colloid in the etiology of pulmonary failure after trauma: a randomized trial in man. *Surgery* 1977; 81: 676–83.
9. Hauser CJ, Shoemaker WC, Turpin I, et al. Oxygen transport responses to colloids and crystalloids in critically ill surgical patients. *Surg Gynecol Obstet* 1980; 150: 811–16.
10. Hankeln K, Radel C, Beez M, et al. Comparison of hydroxyethyl starch and lactated ringer's solution on hemodynamics and oxygen transport of critically ill patients in prospective crossover studies. *Crit Care Med* 1989; 17: 133–35.
11. Ruttman TG, James MFM, Viljoen JF. Haemodilution induces a hypercoagulable state. *Br J Anaesth* 1996; 76: 412–14.
12. Ruttman TG, James MF, Viljoen JF. Haemodilution induces a hypercoagulable state. *Br J Anaesth* 1996; 76: 412–4.
13. Martin G, Bennett-Guerrero E, Wakeling H, Mythen MG, el-Moalem H, Robertson K, Kucmeroski D, Gan TJ. A prospective, randomized comparison of thromboelastographic coagulation profile in patients receiving lactated Ringer's solution, 6% hetastarch in a balanced-saline vehicle, or 6% hetastarch in saline during major surgery. *Journal of Cardiothoracic & Vascular Anesthesia* 2002; 16: 441–6.
14. Wilkes NJ, Woolf R, Mutch M, Mallett SV, Peachey T, Stephens R, Mythen MG. The effects of balanced versus saline-based hetastarch and crystalloid solutions on acid-base and

electrolyte status and gastric mucosal perfusion in elderly surgical patients. *Anesthesia & Analgesia* 2001; 93: 811–6.

15. McFarlane C, Lee A. A comparison of Plasmalyte 148 and 0.9% saline for intra-operative fluid replacement. *Anaesthesia* 1994; 49: 779–81.

16. Scheingraber S, Rehm M, Sehmisch C, Finsterer U. Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery. *Anesthesiology* 1999; 90: 1265–70.

17. Stephens R, Mythen M. Optimizing intraoperative fluid therapy. *Curr Opin Anaesthesiol* 2003; 16: 385–92.

18. Kozek-Langenecker SA, Scharbert G. Effects of starches on hemostasis. *TATM* 2007; 9(3): 173–81.

19. De Jonge E, Levi M. Effects of different plasma substitutes on blood coagulation: a comparative review. *Crit Care Med* 2001; 29: 1261–7.

20. Strauss RG, Pennell BJ, Stump DC. A randomized, blinded trial comparing the hemostatic effects of pentastarch versus hetastarch. *Transfusion* 2002; 42: 27–36.

21. Knutson JE, Deering JA, Hall FW, Nuttall GA, Schroeder DR, White RD, Mullany CJ. Does intraoperative hetastarch administration increase blood loss and transfusion requirements after cardiac surgery? *Anesthesia & Analgesia* 2000; 90: 801–7.

22. Langeron O, Doelberg M, Ang ET, Bonnet F, Capdevila X, Coriat P. Voluven, a lower substituted novel hydroxyethyl starch (HES 130/0.4), causes fewer effects on coagulation in major orthopedic surgery than HES 200/0.5. *Anesthesia & Analgesia* 2001; 92: 855–62.

23. Spahn DR, Rossaint R. Coagulopathy and blood component transfusion in trauma. *BJA* 2005; 95(2):130–39.

24. Hahn RG. Fluid therapy might be more difficult than you think. *Editorial. Anesth. Analg.*, 2007; 105(2): 304–5.

25. Bergeck C, Zdosek JH, Hahn RG. The bias of measuring haemoglobin concentration by pulse oximetry is dependent on whether a crystalloid or a colloid fluid is infused. *Eur J Anaesthesiol* 2012; 29: 586–92.

26. Holte K, Kehlet H. Compensatory fluid administration for preoperative dehydration – does it improve outcome? *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46:1089–93.

27. Michard F. Thinking outside the (cardiac output) box. *Critical Care Medicine* 2012 April; 40 (4): 1361–2.

28. Andrijauskas A, Sakavičiūtė I, Ivaškevičius J, Porvaneckas N, Kvederas G, Činčikas D, Mažunaitis J, Marmaitė U, Sakalaitė L, Andrijauskas P, Sakalauskaitė G. Perioperacinė skysčių terapija: senos problemos, nauji sprendimai. *Chirurgija* 2012; 10 (1–2): 7–20.

29. Prien T, Backhaus N, Pelste, F, Pircher W, Bue H, Lawin P. Effect of intraoperative fluid administration and colloid osmotic pressure on the formation of intestinal edema during gastrointestinal surgery. *J Clin Anesth* 1990; 2: 317–23.

30. Moss GS. Plasma albumin and postoperative ileus. *Surg Forum* 1967; 18: 333–6.

31. Falk JL. Fluid resuscitation and colloid-crystalloid controversy: New thoughts on an old debate. *Crit Care Med* 1991; 19: 451–53.

32. Baker JW, Deitch ED, Ma LM, et al. Hemorrhagic shock induces bacterial translocation from the gut. *J Trauma* 1988; 28: 896–906.

33. Wilmore DW, Smith RJ, O'Dwyer ST, et al. The gut – a central organ following surgical stress. *Surgery* 1988; 104: 917–23.

34. Gan TJ, Bennett-Guerrero E, Phillips-Bute B, Wakeling H, Moskowitz DM, Olufolabi Y, Konstadt SN, Bradford C, Glass PS, Machin SJ, Mythen MG. Hextend, a physiologically balanced plasma expander for large volume use in major surgery: a randomized phase III clinical trial. Hextend Study Group. *Anesthesia & Analgesia* 1999; 88: 992–8.

35. Westphal M, James MF, Kozek-Langenecker S, et al. Hydroxyethyl starches: different products – different effects. *Anesthesiology* 2009; 111: 187–202.

36. Lamke LO, Liljedahl SO. Plasma volume changes after infusion of various plasma expanders. *Resuscitation* 1976; 5: 93–102.

37. Audibert G, Donner M, Lefevre JC, Stoltz JF, Laxenaire MC. Rheologic effects of plasma substitutes used for preoperative hemodilution. *Anesthesia & Analgesia* 1994; 78: 740–5.

38. Freyburger G, Dubreuil M, Boisseau MR, Janvier G. Rheological properties of commonly used plasma substitutes during preoperative normovolaemic acute haemodilution. *British Journal of Anaesthesia* 1996; 76: 519–25.

39. Krieter H, Bruckner UB, Kefalianakis F, Messmer K. Does colloid-induced plasma hyperviscosity in haemodilution jeopardize perfusion and oxygenation of vital organs? *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 39: 236–44.

40. Treib J, Haass A, Pindur G. Hetastarch Coagulopathy. *Journal of Neurosurgery* 1996; 85: 367–8; discussion 368.

41. Ljungstrom KG. Safety of dextran in relation to other colloids – ten years experience with haptan inhibition. *Infusionsther Transfusionsmed* 1993; 20: 206–10.

42. Schierhout G, Roberts I. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomised trials. *BMJ* 1998; 316: 961–4.

43. Velanovich V. Crystalloid versus colloid fluid resuscitation: a meta-analysis of mortality. *Surgery* 1989; 105: 65–71.

44. Andrijauskas A, Svensen CH, Ivaškevičius J, Porvaneckas N, Kvederas G, Marmaitė U. Goal Directed Fluid Therapy Revised: Indirect Monitoring of Interstitial Fluid Accumulation During Mini Fluid Challenges with Crystalloids. *The Open Conference Proceedings Journal* 2012; 3: 42–51.

45. Miller TE, Roche AM, and Gan TJ. Poor Adoption of Hemodynamic Optimization During Major Surgery:

Are we Practicing Substandard Care? *Anesthesia & Analgesia*, 2012; 113: 281–9. <http://www.anesthesia-analgesia.org/content/112/6/1274>

46. Sial ATH, Tan HS, Sng BL. Closed-loop double-vasopressor automated system to treat hypotension during spinal anaesthesia for caesarean section: a preliminary study. *Anaesthesia* 2012; 7: 1348–55.

47. Kvederas G, Porvaneckas N, Andrijauskas A, Svensen ChH, Ivaskėvicius J, Mazunaitis J, Marmaite U, Andrijauskas P. A randomized double-blind clinical trial of tourniquet application strategies for total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* (September 28, 2012) (in press) doi: 10.1007/s00167-012-2221-1.

48. Kramer GC, Kinsky MP, Prough DS, Salinas J, Sonden JL, Hazel-Scerbo ML, Mitchell CE. Closed-loop control of fluid therapy for treatment of hypovolemia. *J Trauma* 2008 Apr; 64(4 Suppl): S333–41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18385585>

49. Rinehart J, Liu N, Brenton A, and Cannesson M. Review Article: Closed-Loop Systems in Anesthesia: Is There a Potential for Closed-Loop Fluid Management and Hemodynamic Optimization? *Anesthesia & Analgesia*, January 2012; 114: 130–43.

50. Challand C, Struthers R, Sneyd JR, Erasmus PD, Mellor N, Hosie KB, Minto G. Randomized controlled trial of intraoperative goal-directed fluid therapy in aerobically fit and unfit patients having major colorectal surgery. *Br J Anaesth* 2012 Jan; 108(1): 53–62.

51. Morris C, Rogerson D. What is the optimal type of fluid to be used for peri-operative fluid optimisation directed by oesophageal Doppler monitoring? *Anaesthesia* 2011; 66: 819–27.

52. Grudev GG, Grudev G, Ilies C, Haake N, Bein B, Steinfath MR, Hanss R. Continuous blood pressure readings in intensive care patients, comparison of a continuous non-invasive pressure device and invasive recording by means of an arterial line. *EJA* 2012; 29 (Suppl-45): 3AP3–9.

53. Svensen C, Drobin D, Olsson J, Hahn RG. Stability of the interstitial matrix after crystalloid fluid loading studied by volume kinetic analysis. *Br J Anaesth* 1999; 82: 496–502.

54. Borup T, Hahn RG, Holte K, Ravn L, Kehlet H. Intra-operative colloid administration increases the clearance of a post-operative fluid load. *Acta. Anaesthesiol. Scand.*, 2009; 53: 311–317.

55. Mahajan RP, Reilly CS. Setting research priorities in anaesthesia. (2012) 108(1): NP oi:10.1093/bja/aer445