

## Revijalni članak

## Review article

**PRIMENA INFUZIONIH RASTVORA  
KOD KRITIČNO OBOLELIH PACIJENATA  
– PREGLED LITERATURE****USE OF INFUSION SOLUTIONS  
IN CRITICALLY ILL – LITERATURE  
REVIEW**Ana Cvetković<sup>1</sup>, Nada Popović<sup>2,3</sup>, Marina Stojanović<sup>2,3</sup>Ana Cvetković<sup>1</sup>, Nada Popović<sup>2,3</sup>, Marina Stojanović<sup>2,3</sup><sup>1</sup>Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Beograd, Srbija<sup>2</sup>Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu<sup>3</sup>Klinički centar Srbije<sup>1</sup>Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade, Serbia<sup>2</sup>School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia<sup>3</sup>Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia**Sažetak**

Lečenje kritično obolelih pacijenata podrazumeva poznavanje niza patofizioloških poremećaja koji su nastali u nekom kritičnom stanju. Gubitak cirkulatornog volumena je jedan u nizu narušenih mehanizama koji zahteva pravilnu korekciju. Uzroci gubitka cirkulatornog volumena, nastanka hemodinamske nestabilnosti i loše tkivne perfuzije su različiti: kod sepse i opekotina zbog veće propustljivosti kapilara, u traumi zbog masivnog krvarenja, itd. Infuzioni rastvori, kristaloidi i koloidi imaju svoje dobre i loše osobine i zato se moraju posmatrati kao lekovi sa svojim specifičnim indikacijama, kontraindikacijama i preporučenim dozama. Procena stadijuma bolesti, količine i vrste rastvora koji treba da se primeni ima uticaja na dalji tok bolesti. Pregledom randomizovanih studija i metaanaliza, koje porede kristaloide i koloide, uočava se umerena razlika u njihovoj efikasnosti, ali značajna razlika u sigurnosti primene. Visoka koncentracija hloridnog jona u rastvorima je od velikog kliničkog značaja. Mogućnost nastanka jatrogene bubrežne insuficijencije, metaboličke acidoze i koagulopatije zahteva oprez kod primene sintetičkih koloida i izotoničnih slanih rastvora. Fiziološki „balansirani“ kristaloidni rastvori bi mogli biti standard u lečenju kritično obolelih, dok je uloga koloida, pogotovu hidroksietilskroba, još uvek nepouzdana.

**Ključne reči:** infuzioni rastvori; kristaloidi; koloidi; kritično oboleli

**Uvod**

Narušena homeostaza telesnih tečnosti jedan je od poremećaja u nizu patofizioloških poremećaja koji postoje kod kritično obolelih. Korekcija fluidnog statusa pacijenta nakon traume, opekotina, velikih hirurških zahvata, sepse ili nekog drugog kritičnog stanja predstavlja osnovu dobrog i uspešnog zbrinjavanja obolelog. Procena stadijuma bolesti,

**Autor za korespondenciju:** dr Ana Cvetković, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Pasterova 14, 11000 Beograd, Srbija, Telefon: +38163222248, E-mail: anadjurdjic@yahoo.com

**Summary**

The treatment of critically ill patients relies upon a series of pathophysiological disorders arising in the present critical condition. Loss of circulatory volume is one in a series of disturbed mechanisms that require proper correction. Causes of circulatory volume loss, hemodynamic instability and inadequate tissue perfusion are different: in sepsis and burns due to the higher capillary permeability, in trauma because of massive bleeding, etc. Infusion solutions, crystalloids and colloids have their good and bad qualities, and therefore must be seen as agents with specific indications, contraindications and the recommended doses. Assessment of stage of the disease, the amount and type of solutions to be applied has an influence on the further course of the disease. After review of randomized studies and meta-analysis, comparing crystalloids and colloids, moderate difference in their efficacy but significant difference in their safety is observed. The high concentration of chloride ion in solutions is of great clinical importance. The possibility of iatrogenic renal failure, metabolic acidosis and coagulopathy requires caution when using synthetic colloids and isotonic saline solutions. Physiologically „balanced“ crystalloid solutions may be standard in the treatment of critically ill patients, while the role of colloids, especially Hydroxyethylstarch, is still unreliable.

**Key words:** infusion solutions; crystalloids; colloids; critically ill

količine i vrste rastvora koji treba da se primeni ima uticaja na dalji tok bolesti, uspostavljanje dobrog cirkulatornog volumena i optimalnu perfuziju organa. Infuzioni rastvori, iz tog razloga, moraju se posmatrati kao lekovi sa svojim specifičnim indikacijama, kontraindikacijama i preporučenim dozama<sup>1,2</sup>. Široki spektar infuzionih rastvora može se podeliti u dve značajne grupe: kristaloidne i koloidne rastvore. Obe vrste rastvora se daju radi povećanja intravaskularnog

**Corresponding author:** dr Ana Cvetković, Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Pasterova 14 Str., 11000 Belgrade, Serbia, Telephone: +38163222248, E-mail: anadjurdjic@yahoo.com

volumena, iako deo rastvora u manjoj ili većoj meri odlazi u intersticijalni prostor. Kristaloidi se svojim osmotskim pritiskom, koga čine elektroliti, suprotstavljaju prelasku tečnosti u intersticijum, a koloidi gradijentom onkotskog pritiska koji stvaraju. Uslovno rečeno, ekspanzija volumena krvi može biti proporcionalna toničnosti kristaloidnih rastvora ili onkotskoj snazi koloidnih rastvora<sup>3</sup>.

### **Kristaloidni i koloidni rastvori**

Idealni rastvor za nadoknadu volumena bi trebalo da izaziva predvidiv i dovoljan porast cirkulišućeg volumena, da je po sastavu sličan ekstracelularnoj tečnosti, da se potpuno metaboliše i izlučuje bez akumulacije u tkivima, da ne izaziva štetne efekte i da ima ekonomsku opravdanost primene. Trenutno ne postoji takav rastvor dostupan za kliničku upotrebu.

Kristaloidni rastvori se kratko zadržavaju, oko 30 do 60 minuta, u intravaskularnom prostoru i prelaze u intersticijum, i zato primena većih količina može dovesti do stvaranja edema u tkivima. Koloidni rastvori ostaju duže, oko dva sata, u intravaskularnom prostoru i održavaju stabilnim onkotski pritisak plazme.

Sve je veći broj dokaza da izbor tečnosti može uticati na ishod bolesti<sup>4</sup>.

**Kristaloidi** su rastvori jona male molekulske težine, koji mogu slobodno da prolaze kroz membrane, a koncentracija natrijuma i hlora određuje njihovu toničnost. Kristaloid može sadržati i glukozu ili može biti samo čist rastvor glukoze. Grupu kristaloidnih rastvora čine izotonični, hipotonični i hipertonični rastvori.

Dugo vremena najviše je korišćen 0,9% NaCl koji po svojim karakteristikama predstavlja hipertonični rastvor, jer ima veću koncentraciju natrijuma i hlora u odnosu na plazmu. Taj rastvor neopravdano nosi naziv fiziološki rastvor. Njegova prekomerna primena uzrokuje nastanak hiperhloremične metaboličke acidoze<sup>5</sup>, imunološka<sup>6</sup> i bubrežna oštećenja<sup>7</sup>. Opterećenje natrijumom i vodom, kao još jedan od mogućih poremećaja primene tog rastvora, dalo je ideju za novi koncept nadoknade malim volumenom.

Nadoknada malim volumenom podrazumeva primenu (3%, 5%, 7,5%) hipertoničnih rastvora u malim količinama, prilikom nadoknade volumena tečnosti. Taj koncept reanimacije nije dao kratkoročne niti dugoročne dobre ishode, pa je ubrzo napušten<sup>8</sup>.

Rastvor 3% NaCl se uglavnom koristi u korekciji teške hiponatrijemije, dok se 5% i 7,5% NaCl koriste kao jednokratna infuzija u reanimaciji hipovolemijskog šoka i u cilju kontrole intrakranijalne hipertenzije.

Po svom elektrolitnom sastavu, najbližiji plazmi je Ringerov laktat ili Hartmanov rastvor. Dodati laktati (zbog održavanja puferske snage rastvora) se metabolišu u jetri. Deo laktata se ne metaboliše (D-izo-

mer), pa može izazvati acidozu. Kod pacijenata sa visokim nivoom laktata, ne savetuje se primena tog rastvora. Međutim, Ringerov laktat nalazi se u preporukama kao tečnost izbora u inicijalnom tretmanu masivnih krvarenja.

Primena rastvora glukoze u rutinskom tretmanu nije preporučljiva, a 5% glukoza, kao hipotonični rastvor, se savetuje kod većeg gubitka vode iz tela.

Posebna grupa rastvora su tzv. balansirani rastvori u kojima je bikarbonatni jon (zbog nestabilnosti u plastičnim flašama) zamenjen laktatima, maleatima ili glukonatima. Oni su obično derivati originalnih Hartman i Ringer rastvora (npr. Plazma-Lyte A).

Balansirani rastvori spadaju u grupu relativno hipotoničnih rastvora, jer imaju nižu koncentraciju natrijuma nego ekstracelularna tečnost. Prevelika primena može izazvati hiperlaktemiju, metaboličku alkalozu, hipotoničnost i kardiotsičnost. Ti rastvori se preporučuju kao prva terapijska mera pri reanimaciji i nadoknadi cirkulišućeg volumena<sup>9</sup>.

**Koloidi** su rastvori makromolekula, polipeptida ili polisaharida, biljnog ili životinjskog porekla, koji zbog svoje veličine ne mogu slobodno da prođu semipermeabilnu membranu i ostaju u plazmi duže od kristaloida. Makromolekuli su rastvoreni u 0,9% NaCl-u ili balansiranom rastvoru sličnom Hartmanu, da bi se sprečila hemoliza. Ovoj grupi rastvora pripadaju prirodni koloidi i sintetski koloidi. Prirodni su albumin (5%, 20% i 25%) i plazma, a sintetski koloidi su želatini, dekstrani i hidroksietil starč (HES) rastvori. Povećani rizik od anafilaktičke reakcije, koagulopatije i deponovanja u tkivima značajno ih razlikuje od kristaloida i stvara brojne sumnje u opravdanost njihove kliničke primene.

Humani albumin je prirodni protein koji čini 60% proteina plazme i skoro 80% koloidno osmotskog pritiska plazme. Zbog svoje veće molekulske mase, mogu bolje zadržavati tečnost u intravaskularnom prostoru u odnosu na kristaloide. Albumini imaju brojne uloge: transport ostalih aktivnih molekula, antioksidantno dejstvo, antiinflamatorno dejstvo, inhibiciju agregacije trombocita, održavanje integriteta endotelne ćelije, održavanje acido-bazne ravnoteže.

Humani albumini (4% i 5%) smatraju se referentnim koloidnim rastvorima, dok se 20% i 25% albumini najviše koriste u supstitucionoj terapiji hipalbuminemije. Izuzetno skup proces proizvodnje i distribucije značajno je ograničio njihovu upotrebu u srednje razvijenim i nerazvijenim zemljama.

Hidroksietil starč (HES) je razgranati polimer glukoze koji ima malu solubilnost i brzo podleže metabolizmu alfa-amilaze. Da bi imao bolju solubilnost i duže se održavao u cirkulaciji, pojedine hidroksilne grupe zamenjene su hidroksietilnim reziduama. Step supstitucije predstavlja odnos između hidroksimetilanih i nezamenjenih delova molekula<sup>10</sup>. Što je

veći stepen supstitucije, molekul HES-a manje podleže dejstvu alfa-amilaze i duže ostaje u cirkulaciji. Zbog toga, broj i veličina metabolisanih molekula HES-a, koji su se zadržali u cirkulaciji, imaju značajnu ulogu u volumenu i neželjenim efektima rastvora HES<sup>11,12</sup>. Danas u kliničkoj upotrebi najveću vrednost imaju rastvori sa stepenom supstitucije 0,4 ili 0,42 (HES 130/0,4 i HES 130/0,42), koji se još nazivaju i tetrastarč rastvorima. Nekoliko studija je prikazalo da ti rastvori imaju anti-inflamatorna svojstva i ulogu u protekciji endotelnog glikokaliksa. Starija grupa koloida, poput 10% HES 200/0,5, sve manje nalazi svoje mesto u terapiji kritično obolelih, zbog štetnog dejstva na bubrege. VISEP studija, koja je poredila pentastarč (10% HES 200/0,5) sa Ringer-laktatom u akutnoj nadoknadi tečnosti kod kritično obolelih, naglo je prekinuta zbog visoke učestalosti akutne bubrežne insuficijencije i trenda porasta smrtnosti<sup>13</sup>.

Rastvori želatina i dekstrana su sve manje u upotrebi, zbog alergija koje izazivaju znatno više od drugih rastvora. Želatini se dobijaju hidrolizom goveđeg kolagena, plazma ekspanzija traje oko 90 minuta i zbog histaminoliberacije mogu izazvati čitav niz neželjenih reakcija do teške anafilakse.

Dekstrani su polimeri glukoze, a mogu se mešati sa hipertoničnim rastvorima. Imaju svojstva plazma ekspandera i to dejstvo može trajati i do šest sati. U kliničkom radu se koriste dekstran 40 i 70. Nisu stekli veliku popularnost zbog mogućnosti akumulacije u tubulima bubrega i nastanka akutne bubrežne insuficijencije. Snažne hipersenzitivne reakcije mogu nastati kao posledica stvaranja dekstranskih antitela.

### **Neželjena dejstva kristaloida**

Brojni podaci iz studija sve više sugerišu štetnost rastvora koji sadrže hlor. Visoka koncentracija hlora i niska jonska razlika rastvora, u poređenju sa plazmom, direktno doprinose jatrogenoj hiperhloremičnoj metaboličkoj acidozi, koja može da maskira, simulira i/ili izazove štetne posledice<sup>14,15</sup>. Kod zdravih volontera, davanje 2 L 0,9% rastvora izazvalo je značajno smanjenje renalnog protoka krvi i renalne kortikalne perfuzije u poređenju sa plazma lajtom. Upotreba slanog rastvora dovodi do povećane incidence akutne bubrežne insuficijencije<sup>15</sup>.

Ringerov laktat menja leukocitnu funkciju i remeti imunološki odgovor organizma, potencira migraciju neutrofila, deluje proinflamatorno i povećava stvaranje kiseoničnih supstanci.

### **Neželjena dejstva koloida**

Poznato je da stariji preparati HES-a (10% HES 200/0,5) imaju loš uticaj na bubrežnu funkciju. Noviji rastvori tetrastarča (HES 130/0,4 i HES 130/0,42)

podležu bržem metabolizmu, ali i oni mogu da povećaju rizik nastanka bubrežnog oštećenja. Pretpostavlja se da kod pacijenata u sepsi postoji narušena funkcija alfa amilaze, ključne u metabolisanju HES-a, što doprinosi štetnom nakupljanju molekula u tkivima<sup>10</sup>. Dodatno treba da se razmotre i oni preparati HES-a rastvoreni u 0,9% NaCl-u, zbog štetnog dejstva koje pravi jon hlora.

Ti rastvori mogu biti uzrok niza poremećaja koagulacije, poput dilucije koagulacionih faktora, vezivanja i inaktivacije faktora VIII i von Willebrand faktora, inhibicije glikoproteinskih receptora IIb/IIIa na površini trombocita, inhibicije vezivanja GP IIb/IIIa i von Willebrand faktora ili fibrinogena, ubrzanja degradacije fibrina. Stalno prisustvo molekula HES-a u cirkulaciji može biti odgovorno za nastanak koagulopatija.

Pošto je prisustvo dovoljne količine jonizovanog kalcijuma važno za koagulacioni sistem, prisustvo kalcijuma u rastvorima nosačima HES-a može smanjiti negativan uticaj na koagulaciju<sup>16</sup>.

U CHEST (Crystalloid Hydroxy-ethyl Starch Trial) studiji<sup>29</sup>, pruritus i anafilaksa, usled veličine molekula u rastvoru, češće nastaju kod primene starih rastvora HES-a nego kod primene tetrastarč rastvora.

### **Doze i volumeni rastvora**

Potrebna količina rastvora u terapiji kritično obolelih je individualna i zahteva praćenje brojnih parametara u cilju bolje procene. Na žalost, ne postoje jasna fiziološka ili biohemijska merenja koja bi dala tačan uvid gubitka telesnih tečnosti ili procenila dobar odgovor organizma na izvršenu nadoknadu. U kliničkoj praksi, uglavnom, prisustvo hipotenzije i oligurije predstavlja pokazatelje ozbiljnog gubitka cirkulišućeg volumena. Hipovolemija se može utvrditi pomoću fluid testa (fluid challenge), pacijentu se daje 200–1000 ml rastvora i procenjuje se porast arterijskog pritiska i diureze. Primena ezofagealnog dopler monitoringa postaje sve učestalija. Veliki broj studija potvrdio je da ciljana i individualizovana nadoknada tečnosti (goal directed therapy) daje najbolje ishode kod pacijenata u perioperativnom periodu, kao i u terapiji kritično obolelih<sup>17,18,19</sup>. Individualizovana nadoknada se zasniva na postizanju optimalnog udarnog volumena. Na dodavanje iste količine, najčešće 100 do 200 ml tečnosti, tj. istog povećanja end-dijastolnog volumena, udarni volumen (UV) „praznog“ pacijenta će porasti preko 10%, dok će UV volumenski optimizovanog pacijenta porasti za manje od 10%. U fazi kada je pacijent „pun“, UV se neće dalje povećavati.

Fiziološke potrebe, tokom različitih faza kritične bolesti ili cirkulatornog šoka, mogu da se svrstaju u četiri faze, koje se mogu primeniti u kliničkoj praksi i koje se odnose na doziranje volumena tečnosti:

*Inicijalna (spasavajuća) faza* – početni stadijum kada se terapija tečnostima koristi kao reanimaciona mera, sprovodi se prema trenutno dostupnom monitoringu krvnog pritiska i srčane frekvence.

*Optimizaciona faza* – oslanja se na prošireni monitoring, sa ciljem postizanja optimalnog dopremanja kiseonika u tkiva, a uspeh se potvrđuje vrednostima laktata u arterijskoj krvi i saturacijom kiseonika venske krvi.

*Stabilizaciona faza* – ima za cilj da smanji jatrogena oštećenja nastala prekomernim davanjem tečnosti i da održi dobro snabdevanje tkiva kiseonikom, opreznije davanje tečnosti.

*Deeskalaciona faza* – na početku rezolucije kritične bolesti, ima za cilj smanjenje upotrebe vazoaktivnih supstanci i postizanje negativnog bilansa fluida<sup>20</sup>.

### **Odnos kristaloida i koloida**

Tradicionalni koncept odnosa kristaloida i koloida, prema kome je neophodno dati tri puta veću količinu kristaloida u odnosu na koloid, u cilju postizanja istog hemodinamskog efekta, zasnivao se na pretpostavci da se kristaloidni rastvori, ubrzo nakon davanja, distribuiraju u ekstracelularni prostor, dok koloidi ostaju u intravaskularnom prostoru, zbog velike molekulske mase. Studije novijeg datuma pokazuju da se taj odnos kristaloida i koloida gotovo izjednačio i iznosi 1:1,4 ili 1:1,8<sup>21,24</sup>. Potrebne su mnogo manje količine kristaloida, tj. 1,4 ili 1,8 puta veće u odnosu na koloid, da bi se postigla ista optimalna hemodinamika kod kritično obolelih.

### **Značaj kapilarnog tkiva i endotelnog glikokaliksa u dinamici fluida**

Vaskularni endotel predstavlja ključnu barijeru za prolazak telesnih tečnosti i rastvora, pa zbog toga patofiziološke promene (usled delovanja ishemije, hipoksije, inflamatornih citokina, atrijskog natriuretskog peptida) na njemu utiču na promene u distribuciji infuzionih rastvora. Bolje poznavanje mikrovaskularne fiziologije daje objašnjenja o postojanju diskrepance između kliničkog nalaza nakon terapije tečnostima i originalnog Starlingovog zakona<sup>25</sup>.

Nova saznanja o strukturi endotela i njegovom uticaju na prolazak vode i ostalih materija uticala su na formiranje modifikovanog Starlingovog zakona. Vaskularni endotel čini jedan sloj endotelnih ćelija na bazalnoj membrani, između kojih se nalaze pukotine povezane čvrstim vezama. Na vaskularnoj strani tih ćelija nalazi se sloj endotelnog glikokaliksa, koga čine glikoaminoglikani, proteoglikani i glikoproteini. Voda i elektroliti slobodno prolaze, dok protein i ostali veliki molekuli ne mogu proći kroz

intaktni endotelni glikokaliks. Zbog toga se stvara veliki koncentracioni gradijent proteina, odnosno veliki onkotski gradijent između plazme i subglikokaliksnog prostora. Taj visoki gradijent onkotskog pritiska se suprotstavlja gradijentu hidrostatskog pritiska na arterijskom kraju kapilara i time smanjuje količinu vode i elektrolita koji se filtriraju iz kapilara<sup>2</sup>.

Filtracija tečnosti je određena i veličinom transendotelne razlike pritiska, koloidno-osmotskom razlikom plazma subglikokaliksnog pritiska i koloidno-osmotskim pritiskom intersticijuma. Pri subnormalnim vrednostima kapilarnog pritiska, transkapilarni protok je gotovo jednak nuli. Pri supranormalnim vrednostima pritiska, koloidno osmotski pritisak je veliki, a filtracija tečnosti je zavisna od transendotelijalne razlike pritiska. Davanjem koloida, u toj situaciji, povećava se hidrostatski pritisak i održava onkotski pritisak, što dovodi do veće filtracije tečnosti. Davanjem kristaloida, dolazi do smanjenja onkotskog pritiska i porasta hidrostatskog pritiska, zbog čega je filtracija još veća. Taj model podržava stav da je primena koloida opravdana kod euvolemičnih i hipervolemičnih pacijenata. Kada je kapilarni pritisak mali, oba tipa tečnosti se zadržavaju u vaskularnom prostoru, dok ne dođe do porasta pritiska koji je dovoljan za uspostavljanje filtracije. U tom slučaju, opravdanija je upotreba kristaloida<sup>26</sup>.

### **Distribucija kristaloidnih rastvora**

Telesna distribucija rastvora zavisi u velikoj meri i od sastava samih rastvora. Nakon davanja 5% glukoze, sva glukoza se metaboliše u jetri, a ostaje voda koja se raspoređuje po ekstra i intracelularnim odeljcima, shodno datom volumenu tečnosti. Nakon davanja izotonog slanog rastvora, distribucija rastvora se odigrava u ekstracelularnom prostoru, pošto natrijum ne prolazi membranu i ne ulazi u intracelularni prostor. Pošto vaskularni prostor zauzima 20% ekstracelularnog prostora (ECP), toliko će se i rastvora od ukupno datog zadržati u plazmi.

### **Distribucija koloidnih rastvora**

Prisustvo makromolekula u tim rastvorima omogućava da se oni zadržavaju u vaskularnom prostoru duže i da se zato koriste kao plazma ekspanderi.

Molekuli hidroksietilskroba, kao i koloidni rastvori uopšte, reaguju sa endotelnim glikokaliksom na poseban način. Za razliku od molekula fiziološkog rastvora i Ringer-laktata, molekuli HES-a se vezuju za endotelnu glikokaliksnu površinu, formirajući mehaničku barijeru preko površine endotelnih ćelija, tako da je transkapilarni protok tečnosti nezavisan od njihovog dejstva na koloidno-osmotski pritisak<sup>27</sup>.

## **Nadoknada tečnosti kod kritično obolelih**

Nadoknada tečnosti je osnovna i najvažnija terapijska mera u lečenju cirkulatornog šoka, koji postoji u osnovi kritičnih stanja poput sepse, traume, opekotinskih bolesti i svih ostalih kritičnih stanja sa kompromitovanom cirkulacijom.

Cirkulatorni šok je životno ugrožavajuće stanje koje zahteva brzo i odgovarajuće zbrinjavanje<sup>28</sup>. Nezavisno od etiologije bolesti, u njenoj osnovi je nedovoljan udarni volumen, izmenjen periferni vaskularni tonus i/ili gubitak cirkulatornog volumena i posledično nedovoljno dopremanje i potrošnja kiseonika u tkivima. Nastala hipotenzija, hipoperfuzija i ćelijska hipoksija dalje vode do popuštanje organa, organskih sistema i smrti.

Studija koja je obuhvatila 391 jedinicu intenzivnog lečenja u 25 zemalja pokazuje da se u 48% slučajeva koristila inicijalna terapija koloidima u akutnoj fazi nadoknade tečnosti, dok su kristaloidi i krvni derivati korišćeni kao inicijalna terapijska mera kod 33%, odnosno kod 28% pacijenata<sup>29</sup>. Vrsta tečnosti koja se daje pacijentima značajno se razlikuje među zemljama, što ukazuje da lokalni protokoli i marketing imaju značajnu ulogu u izboru tečnosti.

Metaanaliza, koja je poredila upotrebu kristaloida u odnosu na koloidne kod kritično obolelih pacijenata (posledica traume, opekotina, hitnog hirurškog lečenja, komplikacije sepse), pokazala je da postoji prednost kristaloida u odnosu na HES u svim važnim ishodima, uključujući i mortalitet<sup>30</sup>. Štetnost HES-a podržale su i druge metaanalize, naročito ukazujući na mogućnost oštećenja bubrežne funkcije i potrebe za dodatnom terapijom<sup>31</sup>. Povećanu upotrebu terapije u cilju popravljavanja bubrežne funkcije, kao i pojavu drugih neželjenih događaja, pogotovu pruritusa, nakon upotrebe HES-a, pokazala je i velika randomizovana studija<sup>41</sup>, koja je obuhvatala 7000 kritično obolelih pacijenata, poredivši upotrebu 0,9% NaCl sa 6% HES-om 130/0,4. Nasuprot tim rezultatima, CRISTAL studija<sup>33</sup> koja ima visok rizik greške, nije pokazala značajne razlike u mortalitetu unutar 28 dana, ali je postojao niži mortalitet u koloidnoj grupi unutar 90 dana. Pacijenti u koloidnoj grupi brže su postizali hemodinamsku stabilnost, bez potrebe za mehaničkom ventilacijom, upotrebom potporne terapije i bez narušavanja bubrežne funkcije<sup>33</sup>.

Primena albumina, takođe, nije dobila veliku podršku u metaanalizi<sup>30</sup>, koju je svojim rezultatima podržala i velika, randomizovana, visoko kvalitetna SAFE studija<sup>32</sup>. SAFE studija je poredila 4% albumin sa 0,9% NaCl-om na 7000 kritično obolelih pacijenata i nije pokazala značajne razlike u mortalitetu, upotrebi terapije koja podržava bubrežnu funkciju, kao ni dužini ostanka pacijenata u bolnici<sup>34</sup>. Obzirom na cenu tog krvnog produkta i njegove ograničene ko-

ličine, upotreba albumina ne smatra se racionalnom kod kritično obolelih.

Primena želatina, kao i kod albumina, nije dala razlike u mortalitetu u poređenju sa kristaloidima<sup>30</sup>. U nekoliko studija pokazalo se da njihova primena može biti udružena sa povećanim rizikom od akutnog oštećenja bubrega i krvarenja, stoga su neophodne jače preporuke koje bi te tvrdnje podržale.

## **Nadoknada tečnosti kod pacijenata u sepsi**

Sepsa je čest životno ugrožavajući zdravstveni problem. Na godišnjem nivou, širom sveta, 19 miliona ljudi oboli od teške forme sepse sa mortalitetom od 20% do 30%, koji raste i do 50% kada se razvije septični šok<sup>35,36</sup>. Smatra se da je sepsa jedan od vodećih uzroka smrti kod hospitalizovanih pacijenata u nekoronarnim jedinicama intenzivnog lečenja.

Rana terapija tečnostima, kao ključna mera u lečenju obolelih od sepse, je širom prihvaćena u kliničkoj praksi. Zakasnela hemodinamska stabilizacija i loš inicijalni tretman kod obolelih od teške sepse je udružen sa visokim rizikom od smrtnog ishoda<sup>37</sup>.

Poznata je činjenica da koloidi značajno smanjuju količinu potrebne tečnosti do postizanja hemodinamske stabilnosti. Štetno dejstvo hiperonkotskih koloida, naročito na bubrežnu funkciju kod pacijenata u septičnom šoku<sup>13,38</sup>, bacila je senku na njihovu dalju upotrebu. CRISTAL studija je nastala kao potreba da se pokaže da treća generacija HES-a, tzv. tetrastarč rastvor, zbog male molekulske mase, ima veću sigurnost i bezbednost primene. To je bila prva multicentrična studija koja se bavila primenom te vrste rastvora kod teške sepse. Rezultati su ukazivali da nema razlike u ishodima među grupama HES i 0,9% NaCl. Primena HES-a 130/0,4 nije dovela do oštećenja bubrežne funkcije, kao ni do poremećaja koagulacije. Nasuprot tome, pojava brojnih studija koje su ispitivale koja vrsta rastvora ima prednost kod septičnih pacijenata, pokazala je da HES narušava bubrežnu funkciju<sup>39,40</sup>, funkciju jetre<sup>41</sup>, izaziva svrab kože<sup>41</sup>. Jedno od objašnjenja tih pojava je da se HES dugotrajno akumulira u tkivima<sup>42</sup>. Sistematski pregled kliničkih studija na 635 pacijenata pokazuje zapanjujuće rezultate. Akumulacija HES-a je prisutna u svim tkivima, a naročito u bubrežnom i to i do deset godina. Pored toga, HES izaziva poremećaj koagulacije i verovatno povećan stepen krvarenja i potrebu za transfuzijom krvi<sup>41</sup>. Zbog gore navedenih poremećaja, koji nastaju u prvih 90 dana, nastale su preporuke koje su se odnosile na izbegavanje upotrebe HES-a i primenu kristaloida u inicijalnoj nadoknadi tečnosti kod septičnih pacijenata<sup>28</sup>. Studija koja je prva pratila dugotrajni ishod primene HES-a kod septičnih pacijenata, koji su bili randomizovani u grupu HES 130/0,42 ili grupu Ringer-acetat,

pokazala je da postoji statistički visoko značajan mortalitet u HES grupi u prvih 90 dana, ali ne i posle 6 meseci i godinu dana nakon randomizacije. Zaključak je bio da HES deluje štetno u ranom periodu nakon davanja i da nema koristi od primene u dugotrajnom periodu praćenja. Ograničenje upotrebe dobija na snazi sa pojavom ESCIM (European Society of Intensive Care Medicine) preporuka<sup>43</sup> da produkte koji sadrže HES ne treba koristiti kod septičnih pacijenata (1B), drugih kritično obolelih pacijenata sa rizikom od akutnog bubrežnog oštećenja (1C) ili kod pacijenata sa povredama glave i intrakranijalnim krvarenjem (1C). Ako se uzmu u obzir i rezultati jednogodišnje post hoc analize, 6S studije<sup>44</sup> u kojoj su pacijenti iz HES grupe imali lošiji kvalitet života u poređenju sa pacijentima iz Ringer-acetat grupe, može se smatrati da HES nije doneo poboljšanje pacijentima sa teškom sepsom.

Prednost primene albumina u sepsi je potvrđena analizom podgrupe u SAFE studiji<sup>34</sup>, ali nalazi ALBIOS studije<sup>45</sup> su bili kontradiktorni. ALBIOS studija nije pokazala postojanje koristi od albumina u preživljavanju u periodu od 28 i 90 dana, uprkos poboljšanju hemodinamike. Za razliku od SAFE studije, tu je davana manja količina 20% albumina u cilju korekcije hipoalbuminemije, a ne korekcije intravaskularnog volumena. Nije pronađena ni prednost niti štetnost primene albumina u poređenju sa kristaloidima.

Korist ili štetnost primene želatina je nepoznata u adultnoj populaciji pacijenata sa sepsom. Primena želatina još uvek ne može pouzdano da se preporuči, jer ne postoje randomizovane studije koje su poredile želatine i kristaloide<sup>46</sup>.

### ***Nadoknada tečnosti kod neseptičnih pacijenata***

Ipak, postojanje drugih kritično obolelih, neseptičnih pacijenata, koji zahtevaju nadoknadu tečnosti (hipovolemije usled traume, krvarenja ili operacija), kao i činjenica da HES nije izazvao porast smrtnosti i upotrebu terapije u cilju potpore bubrežne funkcije, za razliku od septičnih pacijenata, probudile su ideju da bi njegova upotreba kod neseptičnih, kritično obolelih pacijenata dala koristi. Patofiziološke promene u sepsi su drugačije i sama sepsa stvara značajan rizik od nastanka akutne bubrežne insuficijencije. Promene na endotelnom glikokaliksnu u sepsi su teže nego kod pacijenata nakon velike abdominalne hirurgije<sup>47</sup>. U cilju procene uticaja 6% HES-a na smrtnost, upotrebu terapije u cilju potpore bubrežne funkcije, krvarenja, potrebe za transfuzijom krvi i nadoknadom tečnosti kod neseptičnih pacijenata, nastala je meta analiza koja je obuhvatila 22 kliničke randomizovane studije. Glavni rezultati te studije pokazuju da ukupna smrtnost i upotreba terapije u

cilju potpore bubrežne funkcije nisu bile pogoršane primenom HES-a<sup>48</sup>.

### ***Nadoknada tečnosti kod pacijenata sa opekotinama***

U osnovi nastanka opekotinske bolesti je masivni sistemski inflamatorni odgovor, usled oslobađanja brojnih medijatora, i veliko oštećenje kapilarne membrane sa gubitkom tečnosti u intersticijumu.

Patofiziološke mikrovaskularne promene, kako lokalne, tako i sistemske, veoma su kompleksne. Edem koji se razvija posle opekotinske povrede predstavlja ekspanziju intersticijalnog volumena. Njegov razvoj je odgovoran za veliki gubitak intravaskularnog volumena. Oko 50% ekstracelularnih edema, koji nastaju nakon velikih opekotina, predstavljaju edeme neopečenih regija<sup>49</sup>. Masivni tkivni edem nastaje usled curenja proteina plazme u ekstravaskularni prostor i obično se dešava nekoliko sati nakon trauma. Smatra se da kapilarni gubitak tečnosti (capillary leak) prestaje unutar 8 do 24 sata, jer se propustljivost kapilara smanjuje u tom periodu.

Adekvatna primena rastvora je veoma bitna. Nedovoljno ili prekomerno davanje rastvora pogoršava opšte stanje i smrtnost pacijenata. Terminom „fluid creep“ (pacijent izobličenog lica) se najbolje opisuje prekomerna nadoknada cirkulatornog volumena<sup>49</sup>.

U proceni količine tečnosti najčešće se koristi Parklandova formula: 4 ml/kg / %OP (opečene površine) i modifikovana Brukova formula: 2 ml/kg / %OP, kod davanja Ringer-laktata. Kada se uključe koloidi u upotrebu, može se koristiti Evansova formula: 0,9% NaCl 1 ml/kg / %OP, koloidni rastvor 1 ml/kg / %OP i 2000 ml 5% glukoze za 24 sata ili Brukova formula: Ringer-laktat 1,5 ml/kg / %OP, koloidni rastvor 0,5 ml/kg / %OP i 2000 ml 5% glukoza za 24 sata.

Preporuke o vrsti tečnosti koja bi se ordinirala kod opekotina još uvek nisu jasno definisane. U inicijalnoj fazi mogu se ordinirati hipertoni rastvori, naročito kod pacijenata sa velikim opekotinama, inhalacionim povredama ili cirkumferentnim opekotinama<sup>49</sup>. Iako postoje studije koje su ukazivale da primena hipertoničnih rastvora kod opečenih može biti udružena sa fatalnim ishodom<sup>50</sup>, skorija randomizovana studija dala je drugačije rezultate. Pacijenti koji su pored Hartmanovog rastvora dobijali i HES 200/0,6 (6%), zahtevali su mnogo manje tečnosti u inicijalnoj reanimaciji i imali su manje intersticijalnog edema u odnosu na pacijente koji su dobijali samo Hartmanov rastvor<sup>51</sup>. Naravno, uvek postoji sumnja da primena hipertoničnih rastvora HES-a može biti udružena sa većom učestalošću bubrežne insuficijencije i ukupne smrtnosti kod teško opečenih pacijenata<sup>50</sup>. Za novije generacije HES-a 130/0,4 vezuje se stav da su manje štetne za bubrege i koagulaciju, pa je urađena studija<sup>52</sup> koja je pokušala da utvrdi da li

ta vrsta HES-a, data unutar 24 sata od nastanka opekotina, može smanjiti potrebu za davanjem velike količine tečnosti. Nije postojala razlika između HES grupe i Ringer-laktat grupe u smislu manjeg davanja tečnosti, kao što nije postojala razlika ni u nastanku bubrežne insuficijencije, ARDS-a (akutnog respiratornog distres sindroma), dužine ostanka u jedinici intenzivnog lečenja i smrtnosti unutar 28 dana.

Preporuke su da formulom izračunate količine tečnosti za nadoknadu treba da budu samo vodič u inicijalnoj fazi reanimacije, a da je najbitnija oprezna titracija infuzija u cilju postizanja zadovoljavajuće diureze. Ako su potrebe za kristaloidima veće za 50% od izračunatih vrednosti, mogu se dati koloidi. Iako će deo datih koloida izaći iz intravaskularnog prostora u oštećena tkiva, oni su efikasniji u održavanju intravaskularnog volumena i prouzrokuju manji plućni i periferni edem u neopćenim delovima tela<sup>49</sup>.

### **Nadoknada tečnosti kod pacijenata sa teškom traumom**

Traumatske povrede su vodeći uzrok smrti u populaciji između 1. i 40. godine života<sup>53</sup>. Procenjeno je da se od 10% do 20% smrtnih ishoda može sprečiti<sup>54</sup> prevencijom krvarenja unutar 6 sati od povrede<sup>53</sup>. Pacijenti sa teškom traumom imaju visoku smrtnost u prvim satima od povrede, jer nastaje nekontrolisano koagulopatsko krvarenje i razvoj teškog hemoragijskog šoka<sup>55</sup>.

Nadoknada volumena, kod pacijenata sa teškom traumom, usmerena je na najraniju moguću hemodinamsku stabilizaciju. Studije na animalnom modelu nekontrolisanog krvarenja su pokazale da agresivna nadoknada gubitaka vodi u produženo krvarenje, zbog dilucione koagulopatije, smanjenja viskoziteta krvi i porasta krvnog pritiska. Da bi se izbegli još veći gubici krvi, preporuka je da se sprovodi hipotenzivna reanimacija<sup>56,57</sup>. Cilj te mere je da se uspostavi puls nad arterijom radijalis, da se uspostavi sistolni pritisak do 80 mmHg i hirurška kontrola krvarenja.

Prema preporukama<sup>46</sup> koje daju skandinavski istraživači, primena kristaloida ima prednost nad koloidima. Na osnovu njihove metaanalize, koloidi daju veću smrtnost kod pacijenata sa traumom.

U CRISTAL studiji, koja ipak nije bila usmerena samo na davanje HES rastvora, 70% pacijenata sa hipovolemijskim šokom dobilo je HES 130/0,4 i pokazalo se da nije postojala razlika u smrtnosti između koloidne i kristaloidne grupe, a i drugi praćeni ishodi bili su bolji u koloidnoj grupi.

Još uvek nije moguće dati definitivnu preporuku o prednostima jedne vrste rastvora, koji se koriste za zbrinjavanje pacijenata sa traumom, u odnosu na drugu. Preporučuje se primena kristaloidnih rastvora u inicijalnoj reanimaciji hemoragijskog šoka. Kri-

staloidi su ipak slabi plazma ekspanđeri, jer 20% infundovanog volumena ostane u vaskularnom koritu. Brzo i masivno infundovanje kristaloidnih rastvora, u cilju korekcije akutnog intravaskularnog deficita, dovodi do stvaranja tkivnog edema. Pored toga, neki od sintetskih koloida, osim efikasne korekcije plazma volumena, imaju i povoljne efekte na regionalni protok i mikrocirkulaciju<sup>27</sup>.

### **Zaključak**

Uprkos širokoj primeni različitih vrsta rastvora u terapiji kritično obolelih, nema potpuno jasnih stavova u vezi sa sigurnošću primene kristaloida i koloida. Rastvori se moraju posmatrati kao lekovi koji se moraju ordinirati i dozirati prema nastalim i postojećim poremećajima kod svakog pojedinačnog pacijenta.

Razlike u trenutnoj efikasnosti rastvora su male, ali postaju značajne u dužem period praćenja pacijenata.

Štetnost koloida (čak i onih sa malom molekulskom masom) i izotoničnih slanosti rastvora zahteva opreznost pri davanju. Značajnu razliku među rastvorima kristaloida u koncentraciji hlora i jonskoj razlici je važno poznavati u kliničkoj praksi.

Primena fiziološki balansiranih kristaloida bi mogla da bude najpodesnija za akutno lečenje kritično obolelih pacijenata, dok je uloga koloida još uvek nedovoljno ispitana.

### **Literatura:**

1. Myburgh JA, Mythen MG. Resuscitation fluids. *N Engl J Med* 2013; 369:1243–51.
2. Mark RE, Mythen MG. Fluid therapy in critical illness. *Extreme Physiology & Medicine* 2014; 3:16.
3. American Thoracic Society. Evidence-based colloid use in the critically ill: American Thoracic Society Consensus Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170(11):1247–1259.
4. Johan AM, Michael GM. Resuscitation fluids. *N Engl J Med* 2013; 369:1243–1251.
5. Morgan TJ, Venkatesh B, Hall J. Crystalloid strong ion difference determines metabolic acid-base change during acute normovolaemic haemodilution. *Intensive Care Med* 2004; 30:1432–1437.
6. Kellum JA, Song M, Li J. Science review: extracellular acidosis and the immuneresponse: clinical and physiologic implications. *Crit Care* 2004; 8:331–336.
7. Hadimioglu N, Saadawy I, Saglam T, Ertug Z, Dinckan A. The effect of different crystalloid solutions on acid-base balance and early kidney function after kidney transplantation. *Anesth Analg* 2008; 107:264–269.
8. Cooper DJ, Myles PS, McDermott FT, et al. Prehospital hypertonic saline resuscitation of patients with hypotension and severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:1350–1357.

9. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36:296–327. [Erratum, *Crit Care Med* 2008; 36:1394–1396.]
10. Toyoda D, Shinoda S, Kotaki S. Pros and cons of tetrastarch solution for critically ill patients. *Journal of Intensive Care* 2014; 2:23.
11. Jungheinrich C, Scharpf R, Wargenau M, et al. The pharmacokinetics and tolerability of an intravenous infusion of the new hydroxyethyl starch 130/0.4 (6%, 500ml) in mild-to-severe renal impairment. *Anesth Analg* 2002; 95:544–551.
12. Yamakage M, Bepperling F. Pharmacokinetics and safety of 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 in healthy male volunteers of Japanese ethnicity after single infusion of 500 ml solution. *J Anesth* 2012; 26:851–857.
13. Brunkhorst F, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358:125–39.
14. Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, et al. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA* 2012; 308:1566–1572.
15. Yunos NM, Kim IB, Bellomo R, et al. The biochemical effects of restricting chloride-rich fluids in intensive care. *Crit Care Med* 2011; 39: 2419–2424.
16. Deusch E, Thaler U, Kozek-Langerecker SA. The effects of high molecular weight hydroxyethyl starch solutions on platelets. *Anesth Analg* 2004; 99:665–668.
17. Challand CS, Struthers R, Sneyd JR, et al. Randomized controlled trial of intraoperative goal-directed fluid therapy in aerobically fit and unfit patients having major colorectal surgery. *Br J Anaesth* 2012; 108:53–62.
18. Srinivasa S, Taylor MH, Sammour T, et al. Randomized clinical trial of goal-directed fluid therapy within an enhanced recovery protocol for elective colectomy. *Br J Surg* 2013; 100:66–74.
19. Zakhaleva J, Tam J, Denoya PI, Bishawi M, Bergamaschi R. The impact of intravenous fluid administration on complication rates in bowel surgery within an enhanced recovery protocol: a randomized controlled trial. *Colorectal Dis* 2013; 15:892–899.
20. Malbrain M, Marik PE, Witters I, et al. Fluid overload, de-resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients: a systematic review with suggestions for clinical practice. *Anesthesiology Intensive Therapy* 2014; 46:361–380.
21. Guidet B, Martinet O, Boulain T et al: Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: The CRYSTMAS study. *Crit Care* 2012; 16:94.
22. Bayer O, Reinhart K, Kohl M, et al: Effects of fluid resuscitation with synthetic colloids or crystalloids alone on shock reversal, fluid balance, and patient outcomes in patients with severe sepsis: A prospective sequential analysis. *Crit Care Med* 2012; 40:2543–2551.
23. Bark BP, Persson J, Grande PO: Importance of the infusion rate for the plasma expanding effect of 5% albumin, 6% HES 130/0.4, 4% gelatin, and 0.9% NaCl in the septic rat. *Crit Care Med* 2013; 41:857–866.
24. Bayer O, Schwarzkopf D, Doenst T, et al. Perioperative fluid therapy with tetrastarch and gelatin in cardiac surgery – a prospective sequential analysis\*. *Crit Care Med* 2013; 41:2532–2542.
25. Woodcock TE, Woodcock TM. Revised Starling equation and glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *Br J Anaesth* 2012; 108:384–394.
26. Doherty M, Buggy DJ. Intraoperative fluids: how much is too much? *Br J Anaesth* 2012; 109:69–79.
27. Stefanović B. Infuzioni rastvori u traumi. U: Popović N. (ed). *Anestezija u traumi*. Wind press, Beograd, 2010:241–257.
28. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2012; 39: 165–228.
29. Finfer S, Liu B, Taylor C, et al. Resuscitation fluid use in critically ill adults: an international cross-sectional study in 391 intensive care units. *Crit Care* 2010; 14: R185.
30. Perel P, Roberts I, Ker K, et al. Colloids vs crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (2):CD000567.
31. Gattas DJ, Dan A, Myburgh J, et al. Fluid resuscitation with 6% hydroxyethyl starch (130/0.4 and 130/0.42) in acutely ill patients: systematic review of effects on mortality and treatment with renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 2013; 39:558–568.
32. Boyce N. The Saline vs. Albumin Fluid Evaluation (SAFE) Study Rationale and Development of a Multicenter, Blinded Randomized Controlled Trial of Intravenous Fluid Resuscitation in Critically Ill Patients. *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine*. 2003; 5:18–19.
33. Annane D, Siami S, Jaber S, et al. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. *JAMA* 2013; 310:1809–1817.
34. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004; 350:2247–2256.
35. Angus DC, Van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2013; 369:2063.
36. Karakala N, Raghunathan K, Shaw AD. Intravenous fluids in sepsis: what to use and what to avoid. *Curr Opin Crit Care* 2013; 19:537–543.
37. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Intensive Care Med* 2010; 36:222–231.
38. Schortgen F, Girou E, Deye N, Brochard L, CRYCO Study Group. The risk associated with hyperoncotic colloids in patients with shock. *Intensive Care Med* 2008; 34:2157–2168.
39. Dart AB, Mutter TC, Ruth CA, Taback SP. Hydroxyethyl starch (HES) versus other fluid therapies: effects on kidney function. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 7:CD007594.
40. Citerio G, Bakker J, Bassetti M, et al. Year in review in Intensive Care Medicine 2013: I. acute kidney injury, ultrasound, hemodynamics, cardiac arrest, transfusion, neurocritical care, and nutrition. *Intensive Care Med* 2014; 40:147–159.
41. Myburgh JA, et al. Hydroxyethylstarch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 2012; 367:1901–1911.

42. Wiedermann CJ, Joannidis M. Accumulation of hydroxyethylstarch in human and animal tissues: a systematic review. *Intensive Care Med* 2014; 40:160–170.
43. Reinhart K, Perner A, Sprung CL, et al. Consensus statement of the ESICM task force on colloid volume therapy in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2012; 38:368–383.
44. Wittbrodt P, Haase N, Butowska D, et al. Quality of life and pruritus in patients with severe sepsis resuscitated with hydroxyethyl starch long-term follow up of randomized trial. *Crit Care* 2013; 17:R58.
45. Caironi P, Tagnoni G, Masson S, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med* 2014; 370:1412–21.
46. Perner A, Junttila E, Haney M, et al. Scandinavian clinical practice guideline on choice of fluid in resuscitation of critically ill patients with acute circulatory failure. *Acta Anaesthesiol Scand* 2015; 59:274–85.
47. Stepan J, Hoffer S, Funke B, et al. Sepsis and major abdominal surgery lead to flaking of the endothelial glycocalyx. *J Surg Res* 2011; 65:136–141.
48. He B, Xu B, Xu X, et al. Hydroxyethyl starch versus other fluids for non-septic patients in the intensive care unit: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Critical Care* 2015; 19:92–103.
49. Popović N, Novaković M. Opekotine. U: Popović N. (ed). *Anestezija u traumi*. Wind press, Beograd, 2010:769–801.
50. Bechir M, Puhan MA, Neff SB, et al. Early fluid resuscitation with hyperoncotic hydroxyethyl starch 200/05 (10%) in severe burn injury. *Crit Care* 2010; 14:R123.
51. Vlachou E, Gosling P, Moiemens NS, et al. Hydroxyethylstarch supplementation in burn resuscitation – a prospective randomized controlled trial. *Burns* 2010; 36:984–991.
52. Bechir M, Puhan MA, Fasshauer M, Schuepbach RA, Stocker R, Neff TA. Early fluid resuscitation with hydroxyethyl starch 130/0.4 (6%) in severe burn injury: a randomized, controlled, double blind clinical trial. *Crit Care* 2013; 17:R299.
53. Holcomb JB, McMullin NR, Pearse L, et al. Causes of death in U.S. Special Operations Forces in the global war on terrorism: 2001–2004. *Ann Surg* 2007; 245:986–991.
54. Gruen RL, Jurkovich GJ, McIntyre LK, et al. Patterns of errors contributing to trauma mortality: lessons learned from 2,594 deaths. *Ann Surg* 2006; 244:371–80.
55. Popović N, Vučelić D. *Transfuziona terapija u traumi*. U: Popović N. (ed). *Anestezija u traumi*. Wind press, Beograd, 2010:257–287.
56. Dutton RP, Mackenzie CF, Scalea TM. Hypotensive resuscitation during active hemorrhage: impact on in-hospital mortality. *J Trauma* 2002; 52:1141–1146.
57. Dutton RP. Fluid management in the trauma patient. *Crit Care Pain* 2006; 6:144–47.