



## Efekat infuzije hipertono-hiperonkotskog rastvora na perfuziju tkiva tokom operacije abdominalne aorte

Effect of hypertonic-hyperoncotic solution infusion on tissue perfusion during surgical treatment of the abdominal aorta

Ljiljana Šoškić, Lazar Davidović, Biljana Miličić, Mladen Kočica,  
Nataša Kovačević, Tijana Simić

Klinički centar Srbije, Institut za kardiovaskularne bolesti,  
Odeljenje anestezije i reanimacije, Beograd

### Apstrakt

**Uvod/Cilj.** Smanjenje arterijskog protoka ispod kritičnog nivoa dovodi do edema endotela kapilara i daljeg pogoršanja perfuzije tkiva. Infuzija hipertonnog rastvora blago i kratkotrajno povećava osmolalnost plazme, a koloidni rastvori produžuju taj efekat. Cilj rada bio je da se ispita uticaj hipertono-hiperonkotskog rastvora (HH) na perfuziju organa tokom rekonstrukcije abdominalne aorte (AA). **Metode.** Studijom je bilo obuhvaćeno 40 bolesnika podvrgnutih rekonstrukciji AA zbog aneurizme ili Leriche sindroma. Klema na aortu im je postavljena poprečno, ispod ishodišta bubrežnih arterija. Prema vrsti rastvora koji su dobijali dok je klema bila na aorti bolesnici su podeljeni u dve grupe sa po 20 bolesnika: ispitivana grupa (A) – primala je 4 ml/kg rastvora (7,2% NaCl/10% dekstran) i kontrolna grupa (B) – primala je 0,9% NaCl. Iz studije su izuzeti bolesnici čiji je preoperativni nivo kreatinina bio veći od 139  $\mu\text{mol/l}$ , a ejectiona frakcija srca manja od 40%. **Rezultati.** Saturacija mešane venske krvi kiseonikom povećala se od  $73,3 \pm 7,33\%$  do  $74,95 \pm 6,19\%$  u grupi A, dok je u grupi B opala sa  $65,35 \pm 10,39\%$  na  $62,65 \pm 10,42\%$  ( $p = 0,001$ ). Količina dopremljenog kiseonika u grupi A značajno se povećala od  $684,44 \pm 244,34 \text{ ml/min}$  na  $1362,45 \pm 2351,01 \text{ ml/min}$ , dok je u grupi B opala sa  $668,2 \pm 382,12 \text{ ml/min}$  na  $651,7 \pm 313,98 \text{ ml/min}$  ( $p = 0,016$ ). Alveolo-arterijska razlika kiseonika se u grupi A smanjila sa  $23,12 \pm 14,74 \text{ mmHg}$  na  $21,1 \pm 10 \text{ mmHg}$ , dok je u grupi B porasla od  $23,79 \pm 15,22 \text{ mmHg}$  na  $26,33 \pm 13,78 \text{ mmHg}$  ( $p = 0,05$ ). **Zaključak.** Zadovoljavajuća perfuzija organa tokom operacije na AA postiže se i HH rastvorom i izotonom rastvorom. Zbog održavanja optimalnih vrednosti minutnog volumena srca, saturacije mešane venske krvi kiseonikom i alveolo-arterijske razlike kiseonika, HH rastvor se preporučuje za reanimaciju bolesnika kod *declamping* šoka (šoka nastalog nakon skidanja kleme).

### Ključne reči:

aorta, abdominalna; hirurgija, rekonstruktivna, procedure; lečenje tečnostima; infuzije, parenteralne; rastvor natrijum hloriga, hipertonični; dekstrani.

### Abstract

**Background/Aim.** Decreasing of arterial flow below the critical level leads to capillary endothelium edema and to further worsening of tissue perfusion. Hypertonic solution infusion provides mild and short plasma osmolality increasing, while colloidal solutions intensify that effect. The aim of this study was to investigate the effect of hypertonic-hyperoncotic solution (HH) on the organs perfusion during reconstructive surgical procedure on the abdominal aorta (AA). **Methods.** The study included 40 patients submitted to AA reconstruction due to aneurysm or Leriche's syndrome. A clamp was put transversally to the aorta, under the outlets of the renal arterias. According to the solution received when a clamp was on the aorta, the patients were divided into two groups containing 20 patients each: the tested group (A) which received 4 ml/kg of the solution (7.2% NaCl/10% dextran), and the control group (B) which received 0.9% NaCl. The study excluded the patients with the preoperative creatinine level more than 139  $\mu\text{mol/l}$ , and ejection heart fraction less than 40%. **Results.** The mixed venous blood oxygen saturation increased from  $73.3 \pm 7.33$  to  $74.95 \pm 6.19\%$  in the group A, while it decreased from  $65.35 \pm 10.39$  to  $62.65 \pm 10.42\%$  in the group B ( $p = 0.001$ ). The quantity of the provided oxygen in the group A increased significantly from  $684.44 \pm 244.34$  to  $1362.45 \pm 2351.01 \text{ ml/min}$ , while it decreased from  $668.2 \pm 382.12$  to  $651.7 \pm 313.98 \text{ ml/min}$  in the group B ( $p = 0.016$ ). Alveolo-arterial difference in oxygen decreased from  $23.12 \pm 14.74$  to  $21.1 \pm 10 \text{ mmHg}$  in the group A, while it increased from  $23.79 \pm 15.22$  to  $26.33 \pm 13.78 \text{ mmHg}$  in the group B ( $p = 0.05$ ). **Conclusion.** Satisfactory perfusion of organs during the AA surgery is obtained by using both HH and an isotonic solution. Due to maintaining the optimal values of the minute heart volume, saturation of vein blood blended with oxygen, and alveolo-arterial difference in oxygen, it is recommended to use HH solution for reanimation of patients in declamping shock.

### Key words:

aorta, abdominal; reconstructive surgical procedures; fluid therapy; infusions, parenteral; saline solution, hypertonic; dextrans.

## Uvod

Pad nutritivnog tkivnog protoka krvi ispod kritičnog nivoa dovodi do pada parcijalnog pritiska kiseonika u kapilarima ( $P_{CO_2}$ ), a time i do smanjenja oksidativne fosforilacije i proizvodnje adenozin trifosfata neophodnog za rad  $Na^+/K^+$  pumpe<sup>1</sup>. Ovo vodi nagomilavanju  $Na^+$  u ćelijama i stvaranju edema endotelih ćelija kapilara, čime se produbljuje već oslabljena perfuzija tkiva<sup>2</sup>. Infuzija hipertoničnog rastvora izaziva umereni i kratkotrajni porast osmolalnosti plazme (Osm), a dodavanjem koloidne komponente efekti hipertoničnog rastvora produžuju se. Ostvareni osmotski gradijent između intra i ekstraćelijskog prostora lako i brzo se uravnotežuje mobilisanjem endogene vode iz eritrocita i endotela kapilara u intravaskularni prostor<sup>1-10</sup>. Ovo povećanje volumena plazme maksimalno je na kraju infundovanja hipertoničnog rastvora i traje još oko jednog časa. Hipertonični rastvor ima pozitivno inotropno dejstvo na srce za osmolalnost do 320 mOsm/l, dok se u slučaju većih osmolalnosti kontraktilnost miokarda smanjuje. Bubrežni protok i glomerulna filtracija povećavaju se, a intrakranijumski pritisak i edem mozga smanjuju<sup>1-14</sup>.

Cilj rada bio je da se ispita uticaj hipertono-hiperonskog rastvora na perfuziju tkiva tokom rekonstrukcije abdominalne aorte.

## Metode

Prospektivnom randomizovanom studijom bilo je obuhvaćeno 40 bolesnika operisanih u Institutu za kardiovaskularne bolesti Kliničkog centra Srbije. Bolesnici su podvrgnuti rekonstrukciji abdominalne aorte, zbog aneurizme ili Leriche bolesti. Ovo podrazumeva poprečno klemovanje aorte ispod ishodišta bubrežnih arterija.

Operacija je izvođena dok je bolesnik ležao na leđima, podvrgnut opštoj endotrahejnoj anesteziji. Invazivni monitoring uključivao je umetanje kanile u radijalnu arteriju radi kontinuiranog merenja sistemskog arterijskog pritiska kao i uzimanja krvi za gasne i hematološke analize, postavljanje centralnog venskog katetera u unutrašnju jugularnu venu kao i katetera neophodnog za merenje saturacije mešane venske krvi kiseonikom ( $SvO_2$ ) u plućnu arteriju (Swan-Ganz, 7,5 F). Minutni volumen srca (CO) meren je termodilucionom metodom, a srčani ritam (HR) i puls praćeni su EKG monitorom ( $D_{II}$  i  $V_5$  odvodi).

Svim bolesnicima je za premedikaciju dat midazolam u dozi 5 mg *im* 45 min pre uvida u anesteziju. Za uvod u anesteziju korišćen je midazolam u dozi 0,3 mg/kg, a za mišićnu relaksaciju suksinilholin hlorid u dozi 1 mg/kg. Za plućnu ventilaciju korišćena je smeša gasova  $O_2/N_2O$  (2 : 3). Anestezija je održavana fentanilom u ukupnoj dozi 1–3 mg i pankuronijum bromidom u ukupnoj dozi 10–12 mg. Kao antikoagulans davan je heparin u dozi 0,8–1 mg/kg.

Prema vrsti rastvora koji je bio dat, dok je prosečna klema bila na aorti, bolesnici su bili podeljeni u dve grupe sa po 20 bolesnika u svakoj: grupa A – ispitivana grupa primala je hipertono-hiperonski rastvor (7,2% NaCl / 10% dekstran 70; 50 : 50) kroz centralni venski kateter u dozi od 4 ml/kg, ne brže od 1 ml/kg/min i grupa B – kontrolna grupa

primala je istu količinu izotoničnog rastvora (0,9% NaCl), kroz centralni venski kateter.

Iz studije su bili izuzeti bolesnici čiji je preoperativni nivo kreatinina bio veći od 130  $\mu$ mol/l, a ežekciona frakcija srca manja od 40%.

Praćeni su sledeći parametri: HR, srednji arterijski pritisak (MAP), CO, serumski natrijum ( $Na^+$ ), osmolalnost (Osm), hemoglobin (Hb), hematokrit (Ht),  $SvO_2$ , količina dopremljenog kiseonika ( $DO_2$ ), potrošnja kiseonika ( $VO_2$ ), pH, bazni eksces (BE),  $P_{CO_2}$ , saturacija arterijske krvi kiseonikom ( $SAO_2$ ), alveolo-arterijska razlika kiseonika ( $A-aDO_2$ ) i diureza. Merenja su vršena u četiri referentna vremena:  $T_1$  – odmah posle klemovanja aorte,  $T_2$  – 5 min posle skidanja kleme sa aorte,  $T_3$  – 30 min posle i  $T_4$  – 24 h posle skidanja kleme sa aorte.

Statistička obrada podataka vršena je metodom deskriptivne statistike za opis opštih karakteristika ispitanika i rezultata dobijenih na osnovu urađenih merenja, dvofaktorskom analizom varijanse, kada je ispitivan uticaj dva faktora na rezultujuće obeležje posmatranja, a i u slučajevima sa ponovljenim merenjima s obzirom da je jedan od faktora uticaja bilo i vreme merenja, Mann-Whitney *U* testom – za posmatranje numeričkih obeležja posmatranja koja su se ponašala po tipu raspodele različite od normalne, Studentovim *t* testom – za poređenje razlike u numeričkim obeležjima posmatranja između obeležja posmatranja između dve grupe, kao i u slučajevima kada su se obeležja posmatranja ponašala po tipu normalne raspodele.

## Rezultati

Obe grupe ispitanika bile su homogene u pogledu distribucije po polu, starosti i telesnoj masi, kao i trajanju klemovanja aorte (tabela 1).

Tabela 1

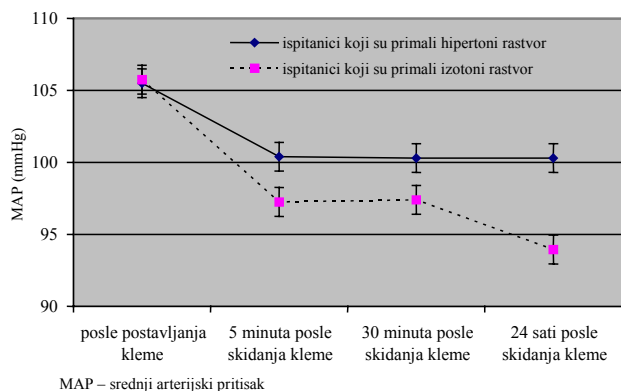
Opšte karakteristike bolesnika u posmatranim grupama

| Parametri                                        | Grupe ispitanika | Prosečne vrednosti posmatranih parametara ( $\bar{x} \pm SD$ ) |
|--------------------------------------------------|------------------|----------------------------------------------------------------|
| Starost (godine)                                 | A                | 64,2 $\pm$ 6,24                                                |
|                                                  | B                | 66,05 $\pm$ 7,37                                               |
| Telesna masa (kg)                                | A                | 73,40 $\pm$ 10,61                                              |
|                                                  | B                | 77,15 $\pm$ 7,42                                               |
| Telesna visina (cm)                              | A                | 176,05 $\pm$ 6,32                                              |
|                                                  | B                | 175,55 $\pm$ 6,84                                              |
| Vreme od postavljanja do uklanjanja kleme (min.) | A                | 23,65 $\pm$ 7,19                                               |
|                                                  | B                | 22,95 $\pm$ 6,69                                               |

A – ispitanici koji su primali hipertonični rastvor; B – ispitanici koji su primali izotonični rastvor

Između dve grupe ispitanika nije bilo statistički značajne razlike za HR, MAP, Ht,  $VO_2$ , BE, pH,  $P_{CO_2}$ ,  $SAO_2$  i diurezu. Statistički značajna razlika između dve grupe nađena je za: Hb,  $Na^+$ , Osm, CO,  $SvO_2$ ,  $DO_2$ , i  $A-aDO_2$ . Između posmatranih grupa nije bilo značajne statističke razlike u načinu promene MAP, ali uočena je razlika između posmatranih

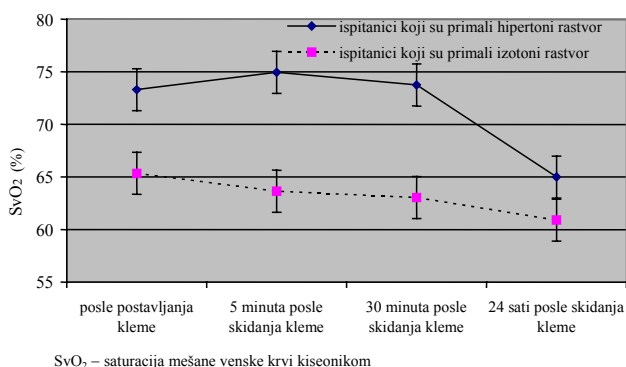
vremena merenja (slika 1). Zapažen je pad vrednosti MAP 5 min posle skidanja kleme. U ispitivanoj grupi te vrednosti su se održavale tokom sledeća 24 h, dok su u kontrolnoj grupi imale tendenciju kontinuiranog pada sve do momenta od 24 h posle skidanja kleme. Statistički značajna razlika zabeležena je za vrednosti  $\text{Na}^+$  između dve grupe. Veće vrednosti izmerene su u grupi A, sa pikom vrednosti u T<sub>2</sub>. Maksimalne vrednosti nisu prelazile 150 mEq/l, a na kraju posmatranog perioda obe grupe imale su koncentraciju  $\text{Na}^+$  u serumu u fiziološkim granicama.



**Sl. 1 – Vrednosti srednjeg arterijskog pritiska u posmatranim vremenima merenja**

Statistički značajna razlika između grupa postojala je i za vrednosti Osm. Veće vrednosti zabeležene su u ispitivanoj grupi, a maksimalne vrednosti nisu prelazile 320 mOsm/l ( $p = 0,000$ ).

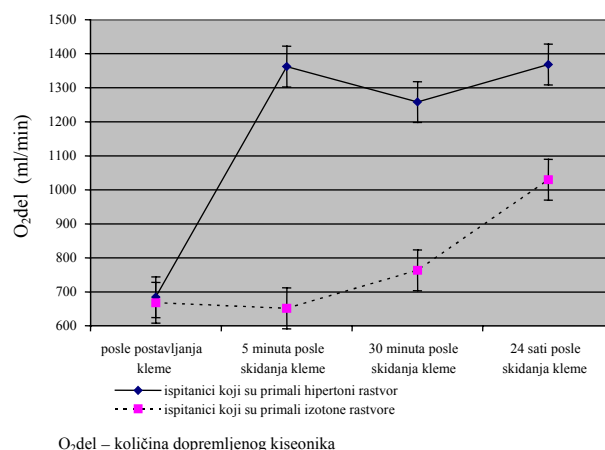
Između analiziranih grupa nađena je statistički značajna razlika u promeni vrednosti  $\text{SvO}_2$  tokom posmatranih vremena merenja ( $p = 0,02$ ). U kontrolnoj grupi postojao je kontinuirani pad vrednosti, dok se u ispitivanoj grupi uočava prvo porast vrednosti između T<sub>1</sub> i T<sub>2</sub>, a zatim pad vrednosti na one slične početnima. Statistički značajna razlika nađena je u obe grupe između vrednosti zabeleženih u različitim vremenima merenja ( $p = 0,001$ ) (slika 2).



**Sl. 2 – Saturacija mešane venske krvi u posmatranim vremenima merenja**

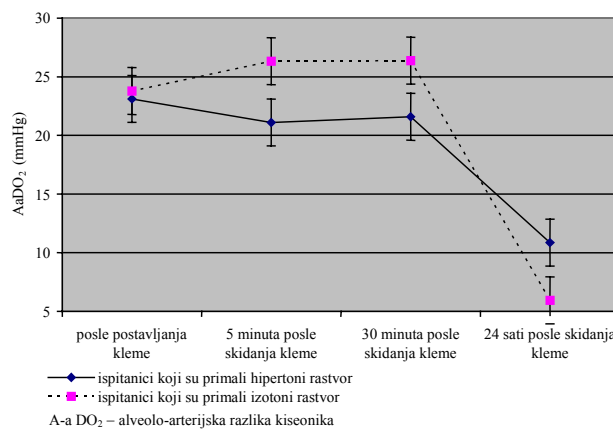
Vrednosti  $\text{DO}_2$  izmerene u različitim vremenima merenja značajno su se statistički razlikovale u obe grupe ( $p = 0,000$ ). Statistički značajna razlika u vrednostima posmatranog parametra zabeležena je i u načinu promene vred-

nosti ( $p = 0,016$ ) i kod ispitanika koji su primali hipertoni rastvor i onih koji su primali izotoni rastvor (slika 3).



**Sl. 3 – Vrednosti dotoka kiseonika u posmatranim vremenima merenja**

Vrednosti A-a $\text{DO}_2$  u obe grupe značajno su se statistički razlikovale između referentnih vremena merenja ( $p = 0,000$ ). Način promene vrednosti tokom vremena značajno se statistički razlikovao između grupa ( $p = 0,005$ ). U obe grupe došlo je do pada vrednosti parametra s tim što je pad u grupi A bio kontinuiran, dok je u grupi B u drugom i trećem referentnom vremenu merenja zabeležen porast, a zatim pad posmatranog obeležja. Pad vrednosti parametra između T<sub>3</sub> i T<sub>4</sub> uslovljen je promenom načina ventilacije bolesnika (slika 4).



**Sl. 4 – Vrednosti alveoloarterijske razlike kiseonika**

Tokom posmatranog vremena došlo je do statistički značajnog pada Hb u obe grupe ( $p = 0,000$ ). Način promene vrednosti tokom posmatranog perioda statistički se značajno razlikovao između grupa ( $p = 0,024$ ). U ispitivanoj grupi zabeležen je veći pad vrednosti nego u kontrolnoj.

## Diskusija

Od kada postoji interesovanje za primenu hipertoničnih rastvora mnoge studije su ispitivale njihov uticaj na makrocirkulaciju, mikrocirkulaciju i stopu preživljavanja<sup>5, 15-17</sup>. Ek-

sperimentne i kliničke studije analizirale su razne hipertone rastvore kao što su: NaCl, ureja, manitol,  $\text{NaHCO}_3$ ; zatim su ispitivane različite doze, 4–6 mg/kg i različite koncentracije NaCl, od 1,5–30%; putevi infundovanja, preko periferne vene, preko centralne vene ili intraoseno; ispitivano je vreme trajanja infuzije od 2–15 min<sup>18–21</sup>. Pokazalo se da koncentracije NaCl veće od 100 mg/ml (10–30% NaCl) daju neželjene efekte kao što su hemoliza, smežuravanje ćelija i spastična rigidnost mišićnih ćelija.

Koncentracije NaCl 7,0–7,5% pokazale su se bezbednije i efikasnije u poređenju sa koncentracijama 1,5%, 3%, 5%, 10%<sup>22, 23</sup>.

Primarna uloga nadoknade cirkulišućeg volumena je održavanje tkivne perfuzije. Klinički znaci koji se koriste za procenu adekvatnosti perfuzije organa su boja kože, temperatura, kapilarno punjenje, diureza, HR, BE, serumski laktati,  $\text{VO}_2$ ,  $\text{SvO}_2$  i mentalno stanje bolesnika.

Sa porastom Osm pojačava se i jonska aktivnost na nivou ćelijske opne. Usled ćelijske dehidracije raste aktivnost intraćelijskog natrijuma koju prati povećanje aktivnosti kalcijuma<sup>1</sup>. To povećanje aktivnosti nije paralelno. Povećanu aktivnost natrijuma ne prati linearno povećanje aktivnosti kalcijuma, zbog toga što ćelije nisu perfektni osmometri. Aktivnost intraćelijskog kalcijuma mnogo je veća nego aktivnost natrijuma. Dolazi do pojačanog preuzimanja kalcijuma od strane sarkoplazmatskog retikuluma i pojačanog oslobađanja kalcijuma tokom mišićne kontrakcije. Kaskadno povećanje Osm praćeno je linearnim povećanjem kontrakcije mišića zavisno od koncentracije kalcijuma samo do određenih osmolalnosti. Osmolalnost veća od 320 mOsm/l jako povećava koncentraciju kalcijuma u ćelijama miokarda i izaziva srčani zastoj u sistoli.

Infuzija male količine hipertonomog rastvora dovodi do povećanja intravaskularnog volumena na račun korpuskularnih elemenata krvi, do smanjenja otpora protoku krvi usled hemodilucije i smanjenja edema endotela kapilara i eritrocita, tj. dolazi do optimalizovanja odnosa vaskularni lumen/eritrocit<sup>24–26</sup>.

Vrednosti osmolalnosti u studiji nisu prelazile 320 mOsm/l, a vrednosti serumskog  $\text{Na}^+$  nisu bile veće od 150 mEq/l. Veće vrednosti koje su zabeležene u ispitivanoj grupi kratko su trajale i nisu imale neželjenih efekata. Ovi nalazi su slični nalazima Shackforda i sar.<sup>27</sup>, Aulera i sar.<sup>28</sup>, Albrechta i sar.<sup>29</sup>, Ellingera i sar.<sup>30</sup>, Boldta i sar.<sup>31</sup> i Jarvela i sar.<sup>32, 33</sup>, koji su poredili efekte 7,5% NaCl sa izotonim NaCl.

Značajno manje vrednosti količine Hb u ispitivanoj grupi, počev od  $T_2$  pa do kraja ispitivanog perioda, objašnjavaju se obilnijim krvarenjem bolesnika u ispitivanoj grupi u postoperativnom periodu, na račun hirurških uzroka krvarenja. Naime, kod dva bolesnika urađena je reintervencija zbog krvarenja.

Nema podataka da infuzija hipertono-hiperonkotskog rastvora utiče na hemostazu iako umereno produžava protrombinsko vreme i smanjuje agregaciju trombocita, a dekstran je pridodat smeši u malim količinama da bi imao efekat<sup>34, 35</sup>. Shackford i sar.<sup>27</sup> i Auler i sar.<sup>28</sup> uočili su smanjenje količine Hb u ispitivanoj grupi, ali između grupa nije bilo

statistički značajne razlike. Ovo su objasnili hemodilucijom usled ekspanzije volumena plazme i hirurškim uzrocima krvarenja.

Nađene razlike u vrednostima  $\text{DO}_2$  do tkiva i  $\text{SvO}_2$  između grupa objašnjavaju se većim porastom CO i povećanjem kontraktilnosti miokarda uprkos smanjenoj količini Hb u ispitivanoj grupi, s obzirom da u vrednostima  $\text{SaO}_2$ , parcijalnom pritisku kiseonika u arterijskoj krvi  $\text{PaO}_2$ , i  $\text{VO}_2$  nije bilo statistički značajne razlike između grupa.

Vrednosti A-a $\text{DO}_2$  značajno su se razlikovale između grupa. Niže vrednosti nađene su u ispitivanoj grupi. Porast vrednosti A-a $\text{DO}_2$  ukazuje na povećanje intrapulmonalnog šanta, tj. povećanje perfuzije u delovima pluća u kojima je ventilaciono-perfuzioni odnos bio nizak. Pokazatelj efikasnosti oksigenacije je A-a $\text{DO}_2$ . On zavisi od ventilaciono-perfuzionog odnosa u plućima, CO,  $\text{VO}_2$ , i  $\text{SaO}_2$ . Značajno niže vrednosti zabeležene su u ispitivanoj grupi A što se slaže sa nalazima Shackforda i sar.<sup>27</sup>.

Nije bilo statistički značajne razlike u vrednostima diureze između dve grupe, ni tokom operacije, ni u postoperativnom periodu. Veće vrednosti diureze zabeležene su u ispitivanoj grupi A. Ovaj trend porasta vrednosti ukazuje da bi se mogla očekivati i statistički značajna razlika između grupa da se radilo o većem broju bolesnika. Albrecht i sar.<sup>29</sup> pokazali su da posle infuzije hipertonomog rastvora dolazi do porasta vrednosti humanog atrijskog natriuretičkog faktora i cikličnog gvanozin monofosfata usled širenja atrijuma tokom povećanja volumena plazme. Hipertoni rastvor uzrokuje osmotsku diurezu putem direktne bubrežne vazodilatacije i povećanja glomerularne filtracije<sup>36</sup>. Pri ovome dolazi do smanjenja lučenja aldosterona, povećanja ekskrecije natrijuma i nešto slabijeg izlučivanja kalijuma<sup>37</sup>. Sve ovo uzrokuje blagi porast Ht.

Kliničke studije pokazale su da infuzija hipertonomog slanog rastvora popravlja hemodinamski odgovor u hemoragičkom šoku i hipovolemiji, kardiogenom šoku i stanjima posle skidanja klemle sa aorte, u lečenju povreda glave, kao i u sep-<sup>25, 26, 38</sup>.

Jarvela i sar.<sup>33</sup> su ispitivali uticaj 7,5% NaCl kod operacija aortokoronarnog premoščavanja. Potvrđena je efikasnost hipertonomog rastvora na poboljšanje krvnog pritiska i minutnog volumena srca. Dejstvo je trajalo jedan sat.

Takođe, pokazano je da hipertoni rastvor smanjuje interakciju neutrofil-endotel i tako utiče na propustljivost zida kapilara<sup>39</sup>.

### Zaključak

Zadovoljavajuća perfuzija organa tokom operacije abdominalne aorte se postiže primenom i hipertono-hiperonkotskog (7,2% NaCl / 10% dekstran 70) i izotonog rastvora (0,9% NaCl). Zbog održavanja optimalnih vrednosti minutnog volumena srca, količine dopremljenog kiseonika i alveolo-arterijske razlike kiseonika hipertono-hiperonkotski rastvori se preporučuju za reanimaciju bolesnika kod *declamping* šoka (šoka nastalog nakon skidanja klemle).

## L I T E R A T U R A

- Kramer GC, Perron PR, Lindsey DC, Ho HS, Gunther RA, Boyle WA, et al. Small-volume resuscitation with hypertonic saline dextran solution. *Surgery* 1986; 100(2): 239–47.
- 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): H1411–6.
- Mazzoni MC, Intaglietta M, Cragoe EJ Jr, Arfors KE. Amiloride-sensitive Na<sup>+</sup> pathways in capillary endothelial cell swelling during hemorrhagic shock. *J Appl Physiol* 1992; 73(4): 1467–73.
- Lehr HA, Frei B, Arfors KE. Vitamin C prevents cigarette smoke-induced leukocyte aggregation and adhesion to endothelium in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91(16): 7688–92.
- 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): 482–91.
- Olsson J, Svensen CH. The use of hypertonic solutions in prehospital care in Scandinavia. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2004; 12: 78–85.
- Sterns RH, Riggs JE, Schochet SS Jr. Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia. *N Engl J Med* 1986; 314(24): 1535–42.
- Finberg L, Luttrell C, Redd H. Pathogenesis of lesions in the nervous system in hypernatremic states. II. Experimental studies of gross anatomic changes and alterations of chemical composition of the tissues. *Pediatrics* 1959; 23(1 Part 1): 46–53.
- Kramer GC, Eljjo GI, Poli de Figueiredo LF, Wade C. Hyperosmotic Hyperoncotic solutions. *Ballieres Clin Anesthesiol* 1997; 11: 143–61.
- Mazzoni MC, Borgstrom P, Arfors KE, Intaglietta M. Dynamic fluid redistribution in hyperosmotic resuscitation of hypovolemic hemorrhage. *Am J Physiol* 1988; 255(3 Pt 2): H629–37.
- Selkurt EE, Post RS. Renal clearance of sodium in the dog: effect of increasing sodium load on reabsorptive mechanism. *Am J Physiol* 1950; 162(3): 639–48.
- Shackford SR, Norton CH, Todd MM. Renal, cerebral, and pulmonary effects of hypertonic resuscitation in a porcine model of hemorrhagic shock. *Surgery* 1988; 104(3): 553–60.
- Sondeen JL, Gonzalado GA, Loveday JA, Rodkey WG, Wade CE. Hypertonic saline/dextran improves renal function after hemorrhage in conscious swine. *Resuscitation* 1990; 20(3): 231–41.
- Chesnut RM. Secondary brain insults after head injury: clinical perspectives. *New Horiz* 1995; 3(3): 366–75.
- Committee on Fluid Resuscitation for Combat Casualties. Executive summary. Fluid Resuscitation, State of the science for treating combat casualties and civilian injuries. Washington: National Academy Press; 1999.
- Younes RN, Aun F, Accioly CO, Casale LP, Szajnbock I, Birolini D. Hypertonic solutions in the treatment of hypovolemic shock: a prospective, randomized study in patients admitted to the emergency room. *Surgery* 1992; 111(4): 380–5.
- 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): 1309–15.
- Monafo WW. The treatment of burn shock by the intravenous and oral administration of hypertonic lactated saline solution. *J Trauma* 1970; 10(7): 575–86.
- Kreimeier U, Frey L, Messmer K. Small-volume resuscitation. *Curr Opin Anesth* 1993; 6: 400–8.
- Schmetta 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.
- 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): 517–24.
- Velasco IT, Pontieri V, Rocha e Silva M Jr, Lopes OU. Hyperosmotic NaCl and severe hemorrhagic shock. *Am J Physiol* 1980; 239(5): H664–73.
- de Felipe 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; 2(8202): 1002–4.
- Wolf MB. Plasma volume dynamics after hypertonic fluid infusions in nephrectomized dogs. *Am J Physiol* 1971; 221(5): 1392–5.
- Cruz RJ Jr, Yada-Langui MM, de Figueiredo LF, Sinosaki S, Rocha e Silva M. The synergistic effects of pentoxifylline on systemic and regional perfusion after hemorrhage and hypertonic resuscitation. *Anesth Analg* 2006; 102(5): 1518–24.
- Rocha-e-Silva M, Poli de Figueiredo LF. Small volume hypertonic resuscitation of circulatory shock. *Clinics* 2005; 60(2): 159–72.
- 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.
- Auler JO Jr, Pereira MH, Gomide-Amaral RV, Stolf NG, Jatene AD, Rocha e Silva M. Hemodynamic effects of hypertonic sodium chloride during surgical treatment of aortic aneurysms. *Surgery* 1987; 101(5): 594–601.
- Albrecht MD, Schroth M, Fabnle M, Ellinger K. Effects of hypertonic-hyperoncotic infusion on the human atrial natriuretic factor in a standardized clinical trial. *Shock* 1995; 3(2): 152–6.
- Ellinger K, Fabnle M, Schroth M, Albrecht DM. Optimal preoperative titrated dosage of hypertonic-hyperoncotic solutions in cardiac risk patients. *Shock* 1995; 3(3): 167–72.
- Boldt J, Hammermann H, Hempelmann G. Colloidal hypertonic solutions in cardiac surgery. *Zentralbl Chir* 1993; 118(5): 250–6. (German)
- Jarvela K, Kaukinen S. Hypertonic saline (7.5%) after coronary artery bypass grafting. *Eur J Anaesthesiol* 2001; 18(2): 100–7.
- 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 anesthesia. *Anesth Analg* 2000; 91(6): 1461–5.
- Hess JR, Dubick MA, Summary JJ, Bangal NR, Wade CE. The effects of 7.5% NaCl/6% dextran 70 on coagulation and platelet aggregation in humans. *J Trauma* 1992; 32(1): 40–4.
- Reed RL 2nd, Johnston TD, Chen Y, Fischer RP. Hypertonic saline alters plasma clotting times and platelet aggregation. *J Trauma* 1991; 31(1): 8–14.
- 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(4): 653–63.
- Drummer C, Gerzer R, Heer M, Molz B, Bie P, Schlossberger M, et al. Effects of an acute saline infusion on fluid and electrolyte metabolism in humans. *Am J Physiol* 1992; 262(5 Pt 2): F744–54.
- Garrido A, Poli de Figueiredo L, Rocha e Silva M. Experimental models of sepsis and septic shock: an overview. *Acta Cir Bras* 2004; 19(2): 82–8.
- Pascual JL, Ferri LE, Seely AJ, Campisi G, Chaudhury P, Giannias B, et al. Hypertonic saline resuscitation of hemorrhagic shock diminishes neutrophil rolling and adherence to endothelium and reduces in vivo vascular leakage. *Ann Surg* 2002; 236(5): 634–42.

Rad je primljen 14. V 2007.