

## Infusioonravi iseärasused erinevates kliinilistes situatsioonides

Vladislav Fedossov  
AS Ida-Tallinna Keskhaigla

21. mai 2015  
Vihula mõis



Kliinilised situatsioonid, mida täna vaatleme:

- Raske sepsis ja septiline šokk
- Raske äge pankreatiit
- Kongestiivne südamepuudulikkus

Teadatuntud fakt: infusioonravi optimaalne kasutamine on kesksel kohal vereringe ebastabiilsuse lahendamisel šoki korral

**Küsimused, mis vajavad vastuseid!**

1. Kas käesoleva kliinilise probleemi/situatsiooni lahendamisel võib olla kas või osaliselt kasu südame väljutuse (CO=cardiac output) suurendamisest?
2. Kas vedeliku manustamine võib osutada efektiivseks saavutamaks ↑CO eesmärki?

**Vastuste otsimine tekitab lisaküsimusi:**

Milline on meie kliinilise situatsiooni taga oleva patofüsioloogilise protsessi olemus?

Meie lähtepunkt: **esmal tuleme meelde kõnealuste seisundite peamisi patofüsioloogilisi muutusi**

Järgnevalt üritame vastata küsimustele:

- Kas infundeerida?
- Mida infundeerida (lahuse tüüp)?
- Millises koguses manustada ja kuidas ajastada?
- Kuidas monitorida vastust infusioonile ja millised on terapeutilised eesmärgid?
- Millised on riskid ja nende ohumärgid?
- Millal „keerata kraanid kinni“?

## Sepsise olemus ja raskusvormid

**Sepsis** on kahtlustatav või kinnitatud infektsioon koos organismi vastusreaktsiooni süsteemsete ilmingutega

**sepsis = infektsioon + SIRS**

**Raske sepsis** on sepsise tekkene organite düsfunktsioon või kudede hüperperfusioon

**raske sepsis = sepsis + organpuudulikkus**

**Kudede hüperperfusiooni olemasolu kliinilised determinandid:**

- Sepsisetekkene arteriaalne hüpotensioon
- Seerumi laktaadi kõrge tase (S-Lac >1 mmol/L –alarmeeriv väärtus, S-Lac > 4 mmol/L –kindlalt diagnostiline)
- Oliguuria = uriini produktsioon < 0,5 ml/kg/tunnis > 2 tj vaatamata adekvaatsel infusioonravil
- Teadvushäire esinemine = deliirium

## Mida pidada hüpotensiooniks? Millal diagnoosida septilist šokki?

### Hüpotensioon on:

süstoolne arteriaalne rõhk (SBP) < 90 mmHg  
või  
keskmise arteriaalne rõhk (MAP) < 70 mmHg  
või  
süstoolse arteriaalse rõhu langus > 40 mmHg võrreldes tavapärasega  
Hüpotensioon ei tähenda ilmingimata septilist šokki!

**Septiline šokk** on sepsise põhjustatud arteriaalne hüpotensioon, mis ei ole seletatav teiste põhjustega ning mis **püsib vaatamata adekvaatsele infusioonravile**

Šoki diagnoosimine eeldab hüpotensiooni **püsivat iseloomu juba rakendatud adekvaatse infusioonravi foonil**

Ei saa diagnoosida septilist šokki ilma patsienti infusiooni abil ravimata!

## Hüpotensiooni tekke mehhanismid septilise šoki korral:

- **Kapillaaride lekke sündroom**
- **Langenud vaskulaarne toonus**
- **Müokardi langenud kontraktiilsus**
- **Vatsakeste suurenenud venitatavus (increased ventricular compliance)**

## Kapillaaride leke

- Kapillaaride leke võib olla keskmiselt kuni raskelt väljendunud
- Ravi esimestel tundidel on raske aru saada lekke sündroomi raskusastest
- Kapillaaride lekke ulatus on paremini hinnatav 24 tunni möödudes, kui oleme intravaskulaarse mahu taastamiseks ja säilitamiseks kasutanud vedeliku suuri koguseid ja selle tagajärjel on kujunenud oluline kudede turse
- Vedeliku välise positiivse bilansi suurus ei ole infusioonravi adekvaatsuse näitaja sepsise ravi esimese 24 tunni jooksul

## Langenud vaskulaarne toonus

- Vasodilatatsioon on tingitud veresooni laiendavate mehhanismide patoloogilisest aktivatsioonist ja vasokonstriktorsete mehhanismide häirest
- Arterioolide resistentsuse langus võib olla isegi soodne müokardi langenud kontraktiilsuse tingimustes, kuid muutub probleemiks hüpotensiivsetel patsientidel
- Venoose süsteemi dilatatsioon tekitab „basseini“ halvendades vere juurdevoolu südameõntesse
- Mikrotsirkulatsiooni häire ja vere arteriovenoosne šunteerumine

## Müokardi langenud kontraktiilsus

- põhjustab kompensatoorse tahhükardia teket

Ülalmainitud häirete tulemuseks on:

**HÜPOVOLEEMIA**

**HÜPOTENSIOON**

**KUDEDE HÜPOPERFUSIOON**

Hüpopperfusiooni tulemusena on hapniku transpordi häire =

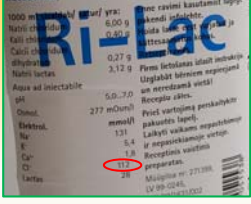
**tsirkulatoorne hüpoksia**

Sepsise omapäraks on ka hapniku utiliseerimise häire mitokondrites e. **häiritud on ka O<sub>2</sub> tarbimine**

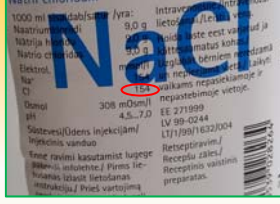
## Infusioonravi on raske sepsise korral esmase prioriteediga elupäästev interventsioon!

**Balanseeritud kristalloidlahused (Ringer-laktaat) on esimese valiku preparaadid**

**Balanseeritud** = plasmale lähedane Cl<sup>-</sup> kontsentratsioon ja puhvri (laktaat või atsetaat) olemasolu



vs.



Miks 0,9% NaCl ei sobi kristalloidlahusena?

„Füsioloogilise lahuse“ **ebafüsioloogiliselt kõrge Cl<sup>-</sup> kontsentratsioon 154 mmol/l** võib põhjustada suurtes kogustes manustatuna normaalise anioonide vahega metaboolset atsidoosi (hüperkloremiline atsidoos)

### Miks mitte kolloidid?

Uuringutega ei suudetud tõestada kolloidlahuste ühtegi eelist võrreldes kristalloididega. Samas on kolloidlahused kallimad

Sepsise ravijuhis soovib mitte kasutada 6% HES (hüdroksüetüülitärklise) lahuseid

- 5 suurt kliinilist uuringut ei suutnud tõestada HES lahuse manustamise eelist kristalloidide ees, nendest kolm uuringut on näidanud **HES lahuse manustamise seost ägeda neerude kahjustuse ja neerude asendusravi sagedasema esinemisega**

### Kuidas olla kapillaaride lekke sündroomiga ja kolloidmootse rõhu taastamisega?

**Kui on vaja, kasuta albumiini!**

- Albumiini võib kasutada täiendava vahendina lisaks kristalloididele juhul, kui viimase infusioonimaht muutub suureks (ei ole mõeldud kristalloidide asemel)
- Kristalloidide suures koguses manustamisega kaasneb paratamatult albumiini kontsentratsiooni langus ja sellega langeb ka plasma kolloidmootne rõhk = nõrgeneb jõud, mis hoiab vedelikku veresoontes
- Septilise šoki korral näeme mõnikord fenomeni, et vasopressori vajadus suureneb infusioonikiiruse vähenedes (vedelik väljub kiiresti interstiitiumi) – nähtus võib olla albumiini manustamise vajaduse märgiks!

Eritrotsüütide suspensiooni manustamist ei peeta infusioonraviks

### Millises koguses manustada?

- Soovitatakse vähemalt **30 ml/kg** kristalloidide esialgset boolust
- Osa sellest võib olla asendatud albumiiniga
- Esialgse booluse väga kindlaid ajalisi raame ei ole toodud (60 – 90 min jooksul)
- Mõned patsiendid vajavad veel kiiremat ja veelgi suuremas koguses infusiooni
- Soovitatakse kasutada **vedeliku booluse tehnikat = fluid challenge**
- Booluseid manustatakse kuni on olemas positiivne efekt tsirkulatsiooni stabiliseerumise näol või kõrvaltoimete avaldumiseni

**Booluse tehnika – väiksem kogus** vedelikku manustatakse **lühikese aja jooksul** (näiteks 500 ml < 30 min), et hinnata selle poolt tekitatava efekti olemasolu

### Kuidas monitoorida vastust infusioonile ja millised on terapeutilised eesmärgid?

**Saavutada paranemine kudede hüperperfusiooni näitajate osas:**  
Klassikalised „staatiliselt“ parameetrid – arteriaalse vererõhu ↑ ja südamesageduse ↓ on head märgid

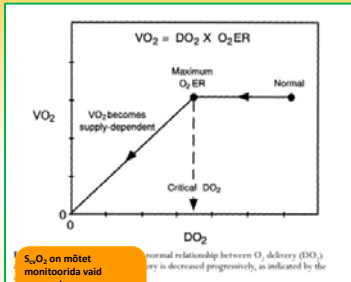
**Arteriaalse vererõhu väärtuse eesmärk?**

- Individaalne lähenemine
- Paljude sepsisega patsientide puhul MAP ≥ 65 mmHg on sobilik
- Kõrgemad vererõhu väärtused on soovitatavad arteriaalse hüpertensiooni anamneesiga patsientidel ja nendel, kes kulgevad paremini kõrgemate väärtustega

Uriini produktsioon > 0,5 ml/kg/tunnis

### S<sub>cv</sub>O<sub>2</sub> monitooring

- Kontseptsiooni taga on kudede võime suurendada O<sub>2</sub> ekstraktsiooni tarbimisele mittevastava transpordi korral
- $DO_2 = CO \times CaO_2 \times 10$   
 $CaO_2 = (Hb \times 1.39 \times SaO_2) + (PaO_2 \times 0.003)$   
CaO<sub>2</sub> on arteriaalse vere O<sub>2</sub> sisaldus
- S<sub>cv</sub>O<sub>2</sub> < 70% on püsiva hüperperfusiooni indikaator
- Oluline on teadustada, et S<sub>cv</sub>O<sub>2</sub> ≥ 70% ei pruugi tähendada, et hüperperfusioon on lahenenud, seda eriti jätkuvalt tõusnud laktaadi kontsentratsiooni korral
- Sepsise korral mõtte mikrotsirkulatsiooni häirele ja vere arteriovenossele šunteerimisele, samuti O<sub>2</sub> tarbimise häirele mitokondrites → eeldused selleks, et S<sub>cv</sub>O<sub>2</sub> püsib normaalse või isegi tõusuna jätkuva tsirkulatoorse häire korral



VO<sub>2</sub> = DO<sub>2</sub> × O<sub>2</sub>ER

VO<sub>2</sub> becomes supply-dependent

Maximum O<sub>2</sub>ER

Normal

Critical DO<sub>2</sub>

normal relationship between O<sub>2</sub> delivery (DO<sub>2</sub>) and oxygen consumption (VO<sub>2</sub>) is decreased progressively, as indicated by the

S<sub>cv</sub>O<sub>2</sub> on mõtet monitoorida vaid normaalse oksügenatsiooni korral = puudub arteriaalne hüpoosemia!

Paul L. Marino The ICU Book

### Laktaadi kontsentratsiooni määramine (selle kliirensi dünaamika)

- Hüperlaktateemia kui kudede hüperperfusiooni näitaja (anaeroobse glükolüüsi tagajärjel)
- Hüperlaktateemia kui suremuse oluline prognostiline faktor septilise šoki korral (eriti püsivalt kõrgete väärtuste korral)
- Soovitav on dünaamiline jälgimine: esimesed 8 tundi iga 2 tunni järel, edasi pikemate intervallidega

Eesmärgiks on laktaadi kontsentratsiooni võimalikult kiire normaliseerumine või languse trendi saavutamine

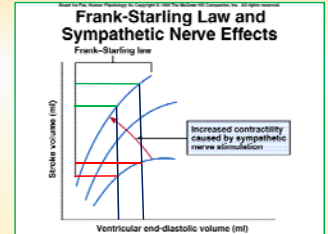
- Laktaat – „tsirkulatoorse ebastabiilsuse troponiin“?
- Laktatsidoos?
- Kas ma saan manustada Ringer-Lac?

Kuidas aru saada, et edasine infusioon võiks veel tuua kasu?

### „Fluid responsiveness“ kontseptsioon

**Fluid responsiveness** = võime vastata eelkoormuse suurenemisele (= vedeliku manustamisele) südame löögimahu ja sellega südameväljutuse suurenemisega ( $CO = fr \times SV$ , stroke volume)

- „Fluid responsive patient“ ei tähenda alati „patient needs fluid“!



### Dünaamilised parameetrid: SVV, PPV

Tehnikad baseeruvad südame löögimahu variaablusel muutuva eelkoormuse tingimustes

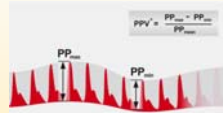
- löögimahu variaablus, SVV (normis <10%)

$$SV \text{ variaablus} = \frac{SV_{\max} - SV_{\min}}{SV_{\text{mean}}}$$

- pulsirõhu variaablus, PPV (normis <13%), pulsirõhk on löögimahu surrogaatnäitaja
- süstoolse arteriaalse rõhu variaablus (normis <10 mmHg), samuti SV surrogaatnäitaja

Vajalikud tingimused:

1. mehaanilisel ventilatsioonil ja kontrollitud hingamisega = spontaanselt mitte hingav patsient
2. siinusrütmi olemasolu

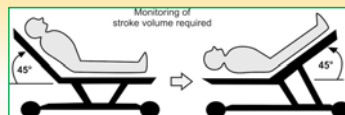


Vedeliku booluse manustamine ja SV või CO mõõtmine

- Patsient on „fluid responsive“, kui SV (CO) muutub  $\geq 10 - 15\%$
- Vedeliku boolust ei saa tagasi võtta!

### Jalgade passiivse tõstmise katse = passive leg raising (PLR)

- Virtuaalne vedeliku boolus
- Sobib spontaanselt hingavale patsiendile
- Efekt on hinnatav 60 – 90 sekundi pärast



Xavier Monnet et al. Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill. Crit Care Med 2006 Vol. 34, No. 5  
 „CONCLUSION: We demonstrated that the changes in aortic blood flow induced by PLR are highly predictive of preload responsiveness in ventilated patients, even in the presence of spontaneous respiratory efforts or arrhythmias. This simple observation greatly extends the spectrum of patients in whom a relatively noninvasive dynamic index might be used as a guide to fluid resuscitation.“

### Kus on CVP, PAOP, LVEDV, GEDV?

- Eelkoormuse rõhu- (CVP, PAOP) ja mahu (LVEDV, GEDV) surrogaatnäitajad ei võimalda piisavalt täpselt eristada patsiente, kes võiksid reageerida positiivselt vedeliku manustamisele
- Infusioonravi ei soovitata läbi viia orienteerudes vaid nende parameetritele!
- Ei ole ühtegi täitumisrõhkude väärtust, mida tuleks sihtida juhtides vedeliku manustamist

**Vedeliku manustamist soovitatakse juhtida tuginedes rohkem kui ühele hemodünaamika parameetrile, samuti kliinilisele leiule/laboratoorsele markerite dünaamikale!**

## Infusioonraviga kaasnevad riskid

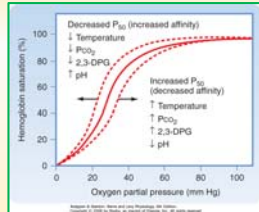
### Vedeliku ülekoormus

Kõige tundlikumad kohad turse tekke suhtes – gaasivahetus ja kindla ruumalaga õõnes paiknevad organid – aju (oluline ajukahjustuse korral) ja kõhuõõne organid

### Tunnused

- Kopsude auskultatoorne leid
- Tahhüpnöe
- Hüpokeemia (eelista  $P_aO_2$  monitoringut
- IAP ↑, ACS

**CVP on endiselt omal kohal  
ohutusparameetrina!**



## Millal „keerata kraanid kinni“?

- Niipea, kui esmane stabiliseerumine on saavutatud – jätkata pigem konservatiivselt, kompenseerides vaid jätkuvaid kadusid
- Kui patsient ei reageeri enam positiivselt vedeliku manustamisele = infusioonravi ei ole kõikvõimas (peame aktsepteerima fakti, et meil ei õnnestu kõiki patsiente šokist „terveks uputada“)
- Peale hemodünaamika stabiliseerumise, **peame mõtlema organismile tervikuna: massiivse infusiooniga iga hinna eest vasopressori doosi alandamine on väär praktika** (tulemuseks on ARDS, ACS ja rida teiste organsüsteemide puudulikkusi)
- Esimesel võimalusel võtta eesmärgiks negatiivne vedeliku väline bilanss (raskelt saavutatav!) – diureesi forsseerimine, neerude funktsiooni häire korral liberaalsem CVVH, CVVHDF rakendamine

**„A positive fluid balance is associated with a worse outcome!“**

## Äge pankreatiit ja selle raskusvormid

Raskusastmete klassifikatsiooni võtmeküsimus on organpuudulikkuse olemasolu ja selle kestvus:

- **Kerge äge pankreatiit** – ei esine organpuudulikkust ega lokaalseid või süsteemseid tüsistusi, enamasti kerge kuluga ja iseparanev haigus kestvusega < 7 p
- **Mõõdukalt raske äge pankreatiit** – lokaalsed või süsteemsed tüsistused on seotud organpuudulikkusega, mis laheneb 48 tunniga
- **Raske äge pankreatiit** – organpuudulikkus püsib üle 48 tundi. Seda vormi iseloomustab kõrge suremus (15-20% kuni 30-40%)

## Kuidas ennustada, millist kulgu haigus võtab?

Erinevad skooringsüsteemid: APACHE II, Ransoni kriteeriumid, modifitseeritud Glasgow skoor, Balthazari skoor (aluseks CT leid)

Hiljuti tutvustatud BISAP = Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis

Prognostilised väärtused võrdlemise sarnased: hea negatiivne ennustav väärtus, kuid puudulik positiivne ennustav väärtus. Probleemiks on ka see, et enamus skooore va BISAP nõuavad täitmiseks 48 t ajaperioodi

Samas sageli organpuudulikkuse väljakujunemise aken on 12-24 t - varasema interventsiooni vajadus!

## Peamised patofüsioloogilised mehhanismid:

- kontrollimatu põletikuline vastus → endoteeli funktsiooni häire: vasodilatatsioon, kapillaaride leke ja oluline tursesündroom
- oksendamine, dünaamiline iileus, astsiidi teke koos vaskulaarse häirega põhjustavad peamise tsirkulatoorse häire → **hüpvoleemia**
- hüpvoleemia omakorda võib põhjustada hüpoteensiooni ja organite hüpoperfusiooni
- hüpoperfusioonist kõhunäärme täiendav **isheemiline kahjustus**, ekstrapancreaatiliste kudede ja kaugorganite kahjustus – organpuudulikkus (tsirkulatoorne šokk, äge hingamispuudulikkus, äge neerude kahjustus, KNS äge düsfunktsioon = deliirium, gastrointestinaalne puudulikkus)
- sageli kaasnev tüsistus on **intraabdominaalne hüpertensioon** (IAH = IAP ≥ 12 mmHg kinnitatuna vähemalt kahe mõõtmisega ajaintervalliga 1-6 tundi) ja **abdominaalne kompartmentsündroom** (ACS = püsiv IAP > 20 mmHg kinnitatuna minimaalselt kahe mõõtmisega ajaintervalliga 1-6 tundi ja „uue“ organpuudulikkuse teke)

**Isheemilise kahjustus!**  
Me ei saa mõjutada esmast atakki, kuid võime üritada vältida/vähendada sekundaarset kahjustust

## Vedeliku tüübi valik

- Ei ole veenvat tõendus põhjust infot
- Inimuuringutes on olnud paremad tulemused kristalloididega
- Ideoloogiliselt ei tohiks soovitus erineda raske sepsise ravijuhise soovistest
- **Ringer-Lac on esimene valik**
- **Albumiini manustamine** – kas võiks isegi olla liberaalsem mõeldes IAH ja ACS võimalusele?

## Kogus ja ajastamine?

Aakash Aggarwal et al. **Fluid resuscitation in acute pancreatitis**. World J Gastroenterol 2014 December 28; 20(48):  
„Early fluid therapy is the cornerstone of treatment and is universally recommended“

- „Varajane agressiivne infusioonravi“
- Kui agressiivne peab olema „agressiivne“? Kas peab üldse olema agressiivne?

Kirjanduses leitavad soovitusused:

250 – 500 ml/t 48 tunni jooksul (Tanner et al). **12000 ml/24 t???**

**Does one-size fit all?**

## Individuaalne ja kontrollitud lähenemine!

- Ilmse hüpovoleemia korral alustada sarnaselt raske sepsise tekke hüpoperfusiooni ravile (20 -30 ml/kg esialgne boolus)
- Edasi boolusinfusiooni tehnika ja „volume responsiveness“ hindamine
- **Jalgade passiivse tõstmise katse ei tööta usaldusväärset IAH tingimustes – suur valenegatiivsete tulemuste tõenäosus**
- Lisaks teistele parameetritele hematokriti normaliseerumise kiirus (kuni soovitusliku Hct = 35 - 44%)

**NB!**

**Ligine vedelik võib antud patoloogia korral olla selgelt kahjulik: hüpokseemia, ACS, äge neerude kahjustus!**

## Kongestiivne südamepuudulikkus

Isoleeritud südamepuudulikkus ilma kaasuva teise patoloogiata

1. Kas võib olla kasu südameväljutuse suurendamisest? **JAH!**
2. Kas vedeliku manustamine võib osutada efektiivseks saavutamaks eesmärki? **EI**

Patsiendid ei vaja enamasti infusioonravi!

• Puuduliku kontraktilisusega patsientidel soovitatakse inotropset toetust vaid hüpotensiooni/ebastabiilise hemodünaamika korral



Sepsise / ägeda pankreatiidiga patsient, kellel kaasuvalt südame paispuudulikkus / kontraktilisuse oluline langus

Volumeni staatuse mõttes on nende patsientide lähtepunkt sama, mis terve südamega patsientidel!

**Patsiendid vajavad sarnases mahus esialgselt volumeni taastamist!**

- Edasine taktika – palju ettevaatlikum, sagedasem dünaamiline hindamine
- **Boolusinfusiooni mahud väiksemad (100 -250 ml?)**
- Vedeliku ülekoormuse kõrvalnähtude proaktiivne monitoring

Täna!