

Univerzita Karlova

1. lékařská fakulta

Studijní program: Postgraduální studium biomedicíny

Studijní obor: Experimentální chirurgie



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

MUDr. Jan Horejsek

Dynamické parametry hodnocení pozitivní reakce na podání tekutin v časném pooperačním období u kardiochirurgických nemocných

Dynamic parameters for predicting fluid responsiveness in cardiac surgical patients in the early postoperative period

Typ závěrečné práce

Dizertační

Vedoucí závěrečné práce: doc. MUDr. Michal Pořízka, Ph.D.

Praha, 2024

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 30.06.2024

JAN HOREJSEK

Podpis

Identifikační záznam:

HOREJSEK, Jan. *Dynamické parametry hodnocení pozitivní reakce na podání tekutin v časném pooperačním období u kardiochirurgických nemocných [Dynamic parameters for predicting fluid responsiveness in cardiac surgical patients in the early postoperative period]*. Praha, 2024. 88 s., 3 příl. Disertační práce (Ph.D.). Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny. Vedoucí závěrečné práce: doc. MUDr. Michal Pořízka, Ph.D.

Klíčová slova: fluid rezponzivita, end-expirační okluzní test, end-inspirační okluzní test, kolapsibilita jugulárních žil, kardiochirurgie

Key words: fluid responsiveness, end-expiratory occlusion test, end-inspiratory occlusion test, jugular vein collapsibility, cardiac surgery

Poděkování

Rád bych touto cestou poděkoval doc. MUDr. Michalovi Pořízkovi, Ph.D. za jeho čas, odborné vedení mé práce, cenné poznámky a podporu. Dále bych chtěl poděkovat všem pacientům, jejichž nezištná účast v naší studii vznik této práce umožnila, stejně jako kardiochirurgickému a anesteziologickému týmu na operačním sále i personálu na pooperačních odděleních. V neposlední řadě patří obrovský dík mé rodině, jejíž trpělivost a podpora mi umožnila tuto práci dokončit.

Obsah

Obsah	5
Seznam použitých zkratek	7
Abstrakt	9
Abstract.....	10
1. Úvod	11
2. Teoretická část – Predikce pozitivní odpovědi na podání tekutin – současný stav poznání	14
2.1. Fyziologické a patofyziologické aspekty	14
2.1.1. Žilní návrat a srdeční výdej	14
2.1.2. Interakce srdce-plíce.....	17
2.2. Statické parametry preloadu	19
2.3. Dynamické parametry a testy	22
2.3.1. PPV/SVV.....	22
2.3.2. Variace IVC a SVC.....	24
2.3.3. EEOT, EIOT	26
2.3.4. Variabilita jugulárních žil	28
2.3.5. Hepatální žily.....	31
2.3.6. Extrasystoly	34
2.3.7. Arteriální doppler	35
2.3.8. PLR.....	38
2.3.9. Tekutinová výzva a minivýzva	39
3. Speciální část – Predikce pozitivní odpovědi na podání tekutin v časném pooperačním období u kardiochirurgických pacientů	43
3.1. Hypotéza.....	43
3.2. Cíle studie	44
3.3. Metodika.....	45
3.3.1. Pacienti	45
3.3.2. Hemodynamická monitorace a sonografická vyšetření.....	46
3.3.3. Umělá plicní ventilace	47
3.3.4. Protokol 1. fáze studie (0. pooperační den).....	47
3.3.5. Protokol 2. fáze studie (1. pooperační den).....	48

3.3.6.	Statistická analýza	49
3.4.	Výsledky.....	50
	Fáze 1 – Predikce pozitivní odpovědi na podání tekutin s využitím end-expiračního a end-inspiračního okluzního testu u řízeně ventilovaných pacientů	50
3.4.1.	Charakteristika pacientů	50
3.4.2.	Hemodynamické účinky EEOT, EIOT a tekutinové výzvy.....	51
3.4.3.	Predikce fluid rezpozivity	55
	Fáze 2 – Predikce pozitivní odpovědi na podání tekutin na základě kolapsibility jugulárních žil u spontánně ventilujících pacientů.....	57
3.4.4.	Charakteristika pacientů	57
3.4.5.	Hemodynamické parametry a jugulární žíly	58
3.4.6.	Predikce fluid rezpozivity	60
3.5.	Diskuze	62
	Fáze 1 – Predikce pozitivní odpovědi na podání tekutin s využitím end-expiračního a end-inspiračního okluzního testu u řízeně ventilovaných pacientů	62
	Fáze 2 – Predikce pozitivní odpovědi na podání tekutin na základě kolapsibility jugulárních žil u spontánně ventilujících pacientů.....	66
4.	Závěr.....	70
5.	Conclusion.....	71
6.	Literatura	72
7.	Přílohy	88

Seznam použitých zkratek

- BMI – index tělesné hmotnosti (z angl. Body Mass Index)
- CBF – krevní průtok a. carotis (z angl. Carotid Blood Flow)
- CFT – karotický průtokový čas (z angl. Carotid Flow Time)
- CFTc – karotický korigovaný průtokový čas (z angl. Carotid Flow Time Corrected).
- CI – srdeční index (z angl. Cardiac Index)
- CO – srdeční výdej (z angl. Cardiac Output)
- CPAP – kontinuální přetlak v dýchacích cestách (z angl. Continuous Positive Airway Pressure)
- CVP – centrální žilní tlak (z angl. Central Venous Pressure)
- EEOT – end-expirační okluzní test (z angl. End-Expiratory Occlusion Test)
- EF LK – ejekční frakce levé komory srdeční
- EIOT – end-inspirační okluzní test (z angl. End-Inspiratory Occlusion Test)
- FAC PK – frakční změna plochy pravé komory srdeční (z angl. Fractional Area Change)
- FC – tekutinová výzva (z angl. Fluid Challenge)
- HR – tepová frekvence (z angl. Heart Rate)
- CHOPN – chronická obstrukční plicní nemoc
- IBW – ideální tělesná váha (z angl. Ideal Body Weight)
- IJV – vena jugularis interna (z angl. Internal Jugular Vein)
- IJVC – kolapsibilita vena jugularis interna (z angl. Internal Jugular Vein Collapsibility)
- IJVD – distenzibilita vena jugularis interna (z angl. Internal Jugular Vein Distensibility)
- IJVV – variabilita vena jugularis interna (z angl. Internal Jugular Vein Variability)
- IVC – dolní dutá žíla (z angl. Inferior Vena Cava)
- LK – levá komora srdeční
- LSC – minimální významná změna (z angl. Least Significant Change)
- LVOT – výtokový trakt levé komory srdeční (z angl. Left Ventricular Outflow Tract)
- MAP – střední arteriální tlak (z angl. Mean Arterial Pressure)
- MCFP – střední oběhový plnicí tlak (z angl. Mean Circulatory Filling Pressure)
- MSFP – střední systémový plnicí tlak (z angl. Mean Systemic Filling Pressure)
- MTO – mimotělní oběh
- NIV – neinvazivní ventilace
- PAOP – tlak v zaklínění (z angl. Pulmonary Artery Occlusion Pressure)
- Paw – vrcholový tlak v dýchacích cestách (z angl. Peak Airway Pressure)

PEEP – pozitivní tlak na konci výdechu (z angl. Positive End-Expiratory Pressure)
PEP – pre-ejekční perioda
PK – pravá komora srdeční
PLR – test pasivního zvednutí nohou (z angl. Passive Leg Raising)
PP – perfuzní tlak (z angl. Perfusion Pressure)
PPV – variace pulzního tlaku (z angl. Pulse Pressure Variation)
RAP – tlak v pravé síni (z angl. Right Atrial Pressure)
SGK – Swan-Ganzův katetr
SPV – variace systolického tlaku (z angl. Systolic Pressure Variation)
sTK – systolický tlak krve
SV – tepový objem (z angl. Stroke Volume)
SVC – horní dutá žíla (z angl. Superior Vena Cava)
SVV – variace tepového objemu (z angl. Stroke Volume Variation)
TEE – transezofageální echokardiografie
TTE – transtorakální echokardiografie
VTI – integrál rychlosti proudění v průběhu jeho trvání (z angl. Velocity Time Integral)
VR – žilní návrat (z angl. Venous Return)

Abstrakt

Tekutinová léčba představuje u pacientů s akutním oběhovým selháním jednu z klíčových intervencí ke zvýšení srdečního výdeje a zlepšení perfuze tkání. Pouze přibližně 50 % pacientů v intenzivní péči je však tzv. fluid responderů, tedy u nich po podání tekutin dojde k významnému vzestupu srdečního výdeje (CO). Hypervolemie je navíc u kriticky nemocných pacientů spojena se zvýšením morbidity i mortality, proto by měla být před podáním tekutin rutinně testována fluid rezpozivita, s výjimkou stavů, kde je hypovolemie zřejmá. Statické parametry preloadu, jako jsou centrální žilní tlak a tlak v zaklínění, předpovídají fluid rezpozivitu velmi nespolehlivě, ačkoli jsou v klinické praxi běžně používány. Dynamické parametry a testy, jako například variace pulzního tlaku nebo test pasivního zvedání nohou, poskytují mnohem vyšší přesnost, ale jsou zatíženy významnými limitacemi, které snižují jejich spolehlivost nebo dokonce zabraňují použití v některých klinických situacích, což podtrhuje přínos kombinace různých testů. Cílem naší studie bylo vyzkoušet některé z méně prozkoumaných parametrů k predikci fluid rezpozivity u pacientů po chirurgické revaskularizaci myokardu. V první fázi jsme hodnotili spolehlivost end-expiračního (EEOT) a end-inspiračního okluzního testu (EIOT) u sedovaných, uměle ventilovaných pacientů. Ve druhé fázi jsme se zaměřili na hodnocení rozměrů a kolapsibility vena jugularis interna (IJVC) u spontánně ventilujících pacientů pomocí ultrazvuku. V první fázi bylo zařazeno 57 pacientů, ve druhé 54 pacientů. Změny srdečního indexu (CI) byly hodnoceny pomocí nekalibrované analýzy pulzní křivky. Respirační okluzní testy i kolapsibilita IJV vykazovaly v naší studii nízké prediktivní hodnoty pro fluid rezpozivitu. Po provedení EEOT a EIOT predikoval součet změn CI nad 16,7 % fluid rezpozivitu se senzitivitou 61,8 %, specificitou 69,6 % a ROC AUC 0,59. Při hodnocení IJVC byla prahová hodnota 20 % spojena s předpovědí pozitivní odpovědi na podání tekutin se senzitivitou 76,5 %, specificitou 38,9 % a ROC AUC 0,55. Naše výsledky nepodporují rutinní aplikaci těchto testů k predikci fluid rezpozivity u pacientů po chirurgické revaskularizaci myokardu.

Abstract

Fluid infusion is a critical first-line therapeutic intervention for enhancing cardiac output and organ perfusion in patients experiencing acute circulatory failure. However, only approximately 50 % of intensive care patients are fluid responsive, meaning they respond to fluid administration with a significant increase in cardiac output (CO). Additionally, hypervolemia has been shown to increase both morbidity and mortality in critically ill patients. Except in cases of clear hypovolemia, fluid responsiveness should be routinely assessed before fluid expansion. Despite their widespread use in clinical practice, static parameters of preload, such as central venous pressure or pulmonary artery occlusion pressure, predict fluid responsiveness poorly. Dynamic parameters and tests, such as pulse pressure variation or passive leg raising, provide much higher accuracy but are burdened with significant limitations that reduce their reliability or even prevent their use in many clinical settings, emphasizing the usefulness of a combination of different tests. The aim of our study was to test some of the less explored parameters for the prediction of fluid responsiveness in patients after myocardial revascularisation surgery. In the first phase, we assessed the reliability of end-expiratory (EEOT) and end-inspiratory occlusion tests (EIOT) in sedated, mechanically ventilated patients. The second phase focused on the internal jugular vein dimensions and collapsibility (IJVC) evaluated with ultrasound in spontaneously breathing patients. Fifty-seven patients were included in the first phase of the study, fifty-four in the second. The changes in cardiac index (CI) were evaluated using uncalibrated pulse contour analysis. Both respiratory occlusion tests and IJV collapsibility showed low predictive values for fluid responsiveness in our study. After a combined EEOT and EIOT, a cut-off point for CI change of 16.7% predicted fluid responsiveness with a sensitivity of 61.8%, specificity of 69.6% and ROC AUC of 0.59. As for IJVC, a cut-off point of 20 % predicted fluid responsiveness with a sensitivity of 76.5 % and specificity of 38.9 %, ROC AUC 0.55. Our results do not support the routine use of these tests for predicting fluid responsiveness in patients after myocardial revascularisation surgery.

1. Úvod

Podávání tekutin patří u pacientů se selháním oběhu k prvním terapeutickým zásahům. Hlavním cílem volumexpanze je díky vzestupu srdečního předtížení (preloadu) zvýšit tepový objem (stroke volume, SV), tím i celkový srdeční výdej (cardiac output, CO) a zprostředkovaně perfuzi tkání. Klinické hodnocení intravaskulárního objemu a potřeby tekutin je však komplexní a řízení tekutinové terapie je z překvapivě velké části empirickou disciplínou, která vychází více z klinické praxe ošetřujícího lékaře než z objektivně měřitelných parametrů. Nestabilita oběhu pacientů navíc často vyžaduje okamžité zahájení intenzivní léčby, jelikož hypoperfuze spojená s hypovolemií může vést k orgánové dysfunkci. Tento postup podporují výsledky přelomové Riversovy studie, která ukázala, že intenzivní tekutinová resuscitace pacientů v těžké sepsi a septickém šoku během prvních šesti hodin vede ke zlepšení prognózy (Rivers et al. 2001). Současně je ale také zřejmé, že nadměrné podávání tekutin může mít negativní dopady a vést k hypervolemii. Přetížení tekutinami vede k nežádoucímu zvýšení srdečních plnicích tlaků a následně k intersticiálnímu i intracelulárnímu edému (O'Connor and Prowle 2015). To má za následek rozvoj celého spektra orgánových dysfunkcí, za všechny jmenujme akutní poškození ledvin (Wang et al. 2015), často ve spojení s intraabdominálním kompartment syndromem (Mohmand and Goldfarb 2011), zhoršení oxygenace a plicní edém, enteropatii nebo edém mozku (Benes et al. 2015). Pozitivní kumulativní tekutinová bilance je také nezávislým prediktorem mortality kriticky nemocných, obzvláště v populaci pacientů se sepsí nebo septickým šokem (Acheampong and Vincent 2015; Neyra et al. 2016) či ARDS (Jozwiak et al. 2013).

Indikace podání tekutin často vychází z klinických známek tkáňové hypoperfuze, které mohou být vyjádřeny v různé míře. Klasickou trias pro hodnocení prokrvení tkání jsou prodloužený kapilární návrat, oligurie a porucha vědomí. Dalšími indikátory mohou být hypotenze, chladná kůže či její mramorování, zvýšená hladina laktátu v krvi, arteriální pH, base excess (BE) a hladina bikarbonátu (HCO_3), snížená saturace ve smíšené žilní krvi z a. pulmonalis (SvO_2) nebo zvýšený rozdíl mezi parciálním tlakem oxidu uhličitého v arteriální a centrální žilní krvi z vena cava superior (pCO_2 gap). Zvyšování srdečního výdeje u pacientů s dostatečnou tkáňovou perfuzí nejen že nevede ke snížení mortality, nýbrž může naopak aktivně škodit (Hayes et al. 1994; Gattinoni et al. 1995). Ani u pacientů s jasnými známkami hypoperfuze však není podání tekutin zárukou zlepšení prokrvení tkání. Pouze přibližně 50 %

oběhově nestabilních pacientů je fluid rezpozivních, což znamená, že zareagují na podání tekutinové výzvy zvýšením srdečního výdeje (Michard and Teboul 2002); u zbylé poloviny pacientů nedochází k žádnému zlepšení, nýbrž pouze ke zvýšení rizik spojených s hyperhydratací.

Pokud tedy není naprosto zřejmá hypovolemie pacienta, například při významném krvácení, dehydrataci nebo v iniciálních fázích septického šoku, kdy by zdržení plynoucí z testování fluid rezpozivity mohlo mít negativní dopad na výsledek léčby, měla by být tekutinová léčba individualizována a nabízena pouze pacientům, u kterých z ní lze očekávat prospěch.

K selekci pacientů s očekávaným benefitem se používá predikce fluid rezpozivity. Klasicky bylo za tímto účelem používáno mnoho statických parametrů, především centrální žilní tlak (central venous pressure, CVP), avšak v mnoha studiích byla opakovaně prokázána velmi nízká korelace mezi těmito parametry a výslednou odpovědí pacienta na podání tekutin (Marik and Cavallazzi 2013; Eskesen, Wetterslev, and Perner 2016; Rhodes et al. 2017), a to ani při použití jejich kombinace (Ait-Hamou et al. 2019). Přesto je v klinické praxi tekutinová léčba často ordinována právě na základě těchto parametrů a ve velkém procentu případů není sledován žádný konkrétní ukazatel, nýbrž je léčba řízena na základě klinické zkušenosti (Ceconi et al. 2015).

Spolehlivá predikce fluid rezpozivity je možná na základě dynamických parametrů, které jsou založeny na monitoraci změn srdečního výdeje nebo odvozených parametrů vyvolaných změnami srdečního preloadu. Ke změnám preloadu dochází bez podání tekutin díky interakci srdce-plíce nebo změnou polohy pacienta a mobilizaci krve z dolních končetin a břišního kompartmentu. Další možností je podání standardní tekutinové výzvy či minivýzvy.

Navzdory vysoké spolehlivosti jsou však dynamické parametry fluid rezpozivity zatíženy limitacemi, které znesnadňují či dokonce znemožňují jejich použití v některých klinických situacích, obzvláště u metod vycházejících z interakce srdce a plic. Nejčastějším omezením je protektivní umělá plicní ventilace s nízkými dechovými objemy, spontánní dechová aktivita či nepravidelnost srdečního rytmu. Relativním omezením je také nutnost přímo či nepřímo hodnotit změny srdečního výdeje, protože změny krevního tlaku, ačkoli jsou často pozorovány, nemají dostatečnou senzitivitu (Pierrakos et al. 2012). V klinické praxi je

proto výhodné jednotlivé metody kombinovat s ohledem na jejich limitace a stav pacienta. Za tímto účelem vznikají nové dynamické parametry fluid rezponzivity, z nichž vybrané budou dále stručně představeny, stejně jako již etablované metody.

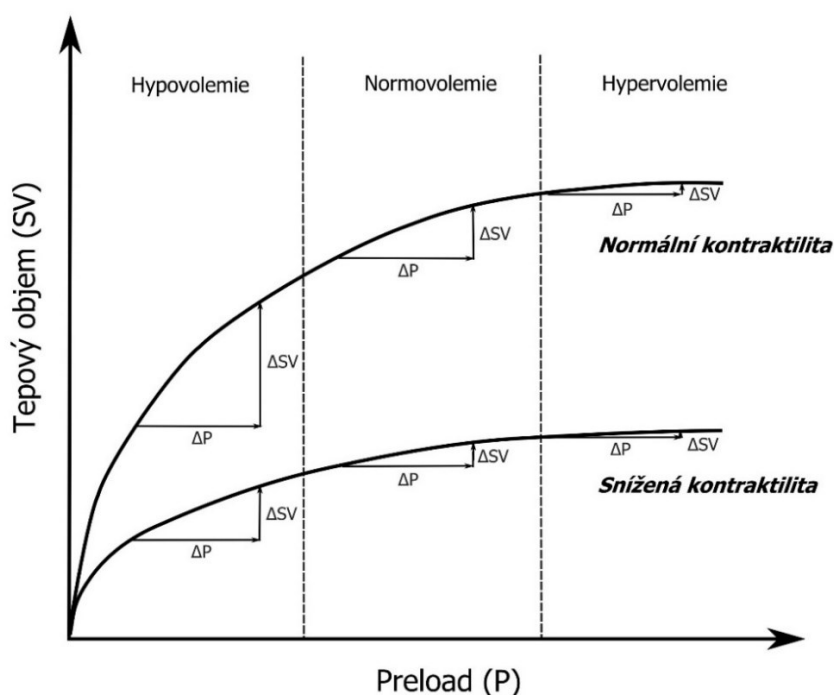
Tato dizertační práce má dvě hlavní části. První, teoretická, se zabývá stručnou patofyziologií kardiovaskulárního systému, která je relevantní pro řízení tekutinové terapie, dále statickými parametry a výběrem dynamických parametrů fluid rezponzivity se zaměřením na novější, méně rozšířené z nich. Druhá, speciální část, je dále rozdělena do dvou fází. První fáze se věnuje využití end-expiračního okluzního testu (EEOT) a end-inspiračního okluzního testu (EIOT) k predikci fluid rezponzivity u uměle ventilovaných pacientů časně po chirurgické revaskularizaci myokardu za pomoci nekalibrovaného systému analyzujícího pulzní křivku (EV1000®/FloTrac®) a srovnává hemodynamické dopady respiračních okluzních testů s efektem standardizované tekutinové výzvy. Druhá fáze popisuje predikci fluid rezponzivity na základě hodnocení rozměrů vena jugularis interna pomocí ultrazvuku ve stejné populaci již spontánně ventilujících pacientů první pooperační den, kdy je namísto tekutinové výzvy využit test pasivního zvednutí nohou (PLR). Dosud publikované výstupy vzešlé z tohoto klinického výzkumu jsou přiloženy v přílohách.

2. Teoretická část – Predikce pozitivní odpovědi na podání tekutin – současný stav poznání

2.1. Fyziologické a patofyziologické aspekty

2.1.1. Žilní návrat a srdeční výdej

Srdeční výdej (CO) je v učebnicích fyziologie definován jako objem krve vypuzený z levé komory srdeční do aorty za jednotku času a lze jej vypočítat jako součin tepového objemu (SV) a tepové frekvence (HR). Práce Franka a Starlinga, která popisuje závislost síly svalové kontrakce na výchozí délce srdečních vláken, tedy závislost tepového objemu na preloadu, však poukazuje na přímý vliv žilního návratu na srdeční výdej. Tvar křivky se může u konkrétního pacienta měnit v průběhu onemocnění v závislosti na afterloadu, inotropii a diastolické poddajnosti srdeční svaloviny, a tak stejná změna preloadu může u různých pacientů (nebo u stejných pacientů při změně některého z těchto faktorů) vést k různě velkým změnám tepového objemu (obr. 1).



Obrázek 1 Frank-Starlingovy křivky Ilustrativní Frank-Starlingovy křivky popisující závislost tepového objemu na preloadu komory při normální a snížené kontraktilitě myokardu. Adaptováno z (Horejšek et al. 2022)

Guyton vytvořil model srdečního výdeje, podle kterého je CO určen především třemi faktory: funkcí srdce jako pumpy, rezistencí vůči krevnímu toku v periferní cirkulaci a náplní oběhu krve (Guyton 1968). Pro pochopení srdečního výdeje podle Guytona je zásadní tlak v pravé síni (right atrial pressure, RAP) a střední cirkulační plnicí tlak (mean circulatory filling pressure, MCFP). MCFP lze definovat jako tlak, kterého by bylo po ekvilibraci dosaženo v celém krevním řečišti při absenci toku krve a je mírou elastické zpětné síly uložené ve stěnách celého cévního systému. Často zaměňovanou veličinou je střední systémový plnicí tlak (mean systemic filling pressure, MSFP), což je analogicky tlak, kterého by bylo po ekvilibraci dosaženo při absenci toku krve v celém systémovém řečišti. Rozdíly mezi hodnotami MCFP a MSFP jsou malé a v praxi jsou tyto pojmy často zaměňovány, ale pro žilní návrat do pravé síně je určující MSFP.

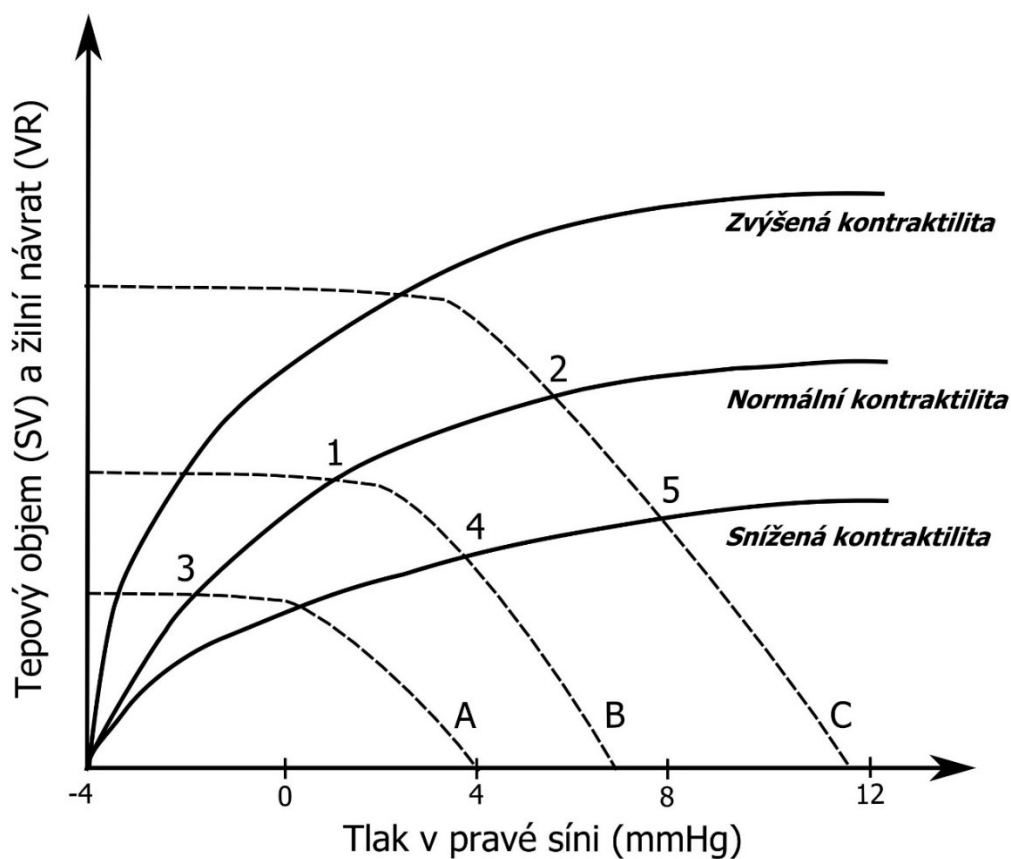
Hlavními determinantami MSFP jsou tonus hladkého svalstva cév systémového řečiště a náplň oběhového systému. Celková náplň oběhového systému se dělí na tzv. unstressed volume (netlakovaný objem) a stressed volume (tlakovaný objem); jedná se o hypotetické konstrukty, které však mají velký význam pro pochopení Guytonova modelu. Netlakovaný objem krve je takový, který vyplňuje cévy, ale nevytváří transmurální tlakový gradient, tedy vede k nulovému MSFP a neovlivňuje žilní návrat. Tlakovaný objem krve je takový objem nad rámec netlakovaného, který vytváří transmurální tlakový gradient. Tlakovaný objem je určující pro hodnotu MSFP a je proto zásadní také pro gradient žilního návratu. Odhaduje se, že netlakovaný objem tvoří přibližně 70 % celkového objemu krve, takže pouze 30 % objemu je tlakovaného a podílí se na MSFP (Magder 2016).

Podle Guytonova modelu není za tok krve do pravé síně zodpovědný systémový arteriální tlak, nýbrž právě MSFP, který zároveň překonává žilní rezistenci. Žilní návrat do pravé síně (venous return, VR) je přímo úměrný rozdílu mezi MSFP a RAP a nepřímo úměrný žilní rezistenci (R). Tuto závislost lze vyjádřit následujícím vzorcem:

$$VR = \frac{MSFP - RAP}{R}$$

Z tohoto vzorce vyplývá, že k toku krve do pravé síně dochází pouze tehdy, pokud je MSFP vyšší než RAP, který lze aproximovat jako centrální žilní tlak. V ustáleném stavu je srdeční výdej roven žilnímu návratu a srdeční výdej tak lze vztahovat přímo k determinantám

žilního návratu. Ke znázornění vzájemné závislosti RAP, MSFP, žilního návratu a srdečního výdeje Guyton do grafu Frank-Starlingových křivek přidal křivky žilního návratu (obr. 2).



Obrázek 2 Frank-Starlingovy a Guytonovy křivky Integrace Guytonových křivek žilního návratu do grafu Frank-Starlingových křivek srdečního výdeje. Frank-Starlingovy křivky pro různou kontraktilitu myokardu jsou znázorněny plnou čarou. Guytonovy křivky žilního návratu pro různou úroveň MSFP (A – snížená, B – normální, C – zvýšená) jsou znázorněny přerušovanou čarou. Upraveno podle (Guyton et al. 1957) a (Henderson et al. 2010)

U pacienta v normálním stavu se křivka žilního návratu (B) a srdečního výdeje při normální kontraktilitě protíná v bodě 1. Podáním infuze dojde k vzestupu MSFP, což generuje novou křivku žilního návratu (C), která protne křivku srdečního výdeje v bodě 2, kde je hodnota CO vyšší. Při akutní ztrátě intravaskulárního objemu naopak klesá MSFP a vzniká nová křivka žilního návratu (A), která protne křivku srdečního výdeje v bodě 3 s nižším CO. U pacienta se srdečním selháním je situace odlišná. Snížená kontraktilita znamená, že při stejném MSFP je dosaženo nižšího CO (bod 4). Řešením je dle modelu buď zvýšit MSFP (volumexpanzi nebo

podáním venokonstrikčních léků) nebo zlepšit srdeční funkci (podáním inotropik či zavedením mechanické podpory srdeční) a tím obnovit normální srdeční výdej (bod 5, resp. bod 1).

Guytonův model nabízí zjednodušené schéma kardiovaskulárního systému a znázorňuje vztahy mezi veličinami, které jej popisují, čímž umožňuje velmi dobré predikce chování oběhového systému při změnách jednotlivých parametrů. Navzdory svému širokému přijetí ve vědeckých pracích i učebnicích je však zatížen několika limitacemi, které se týkají především aplikovatelnosti v reálných klinických stavech, kde vzájemné interakce jednotlivých parametrů činí jakékoli predikce na základě tohoto modelu obtížnými. Detailnější rozbor těchto aspektů a nedostatků původních Guytonových experimentů je nad rámec této kapitoly, byl však podrobně popsán v jiných pracích (Beard and Feigl 2011; Henderson et al. 2010).

2.1.2. Interakce srdce-plíce

Základním východiskem interakce srdce-plíce je poloha srdce v hrudníku, díky které cyklické změny nitrohruďního tlaku (intrathoracic pressure, ITP) během ventilace vedou k cyklickým změnám také v preloadu a afterloadu obou srdečních komor, a dochází tak ke změnám tepového objemu v průběhu respiračního cyklu. Tyto dynamické variace tepového objemu lze využít k predikci fluid rezpozivity a jsou fyziologickým podkladem několika metod, které budou popsány v následujících kapitolách.

Velkou část hemodynamického dopadu, který je výsledkem interakce srdce a plic, lze přičíst změnám žilního návratu. Vzestup nitrohruďního tlaku vede k vzestupu tlaku v pravé síni (RAP), zatímco pokles ITP analogicky k poklesu RAP. Protože velikost žilního návratu je přímo úměrná rozdílu mezi středním systémovým plicním tlakem (MSFP) a RAP, vedou tyto změny RAP během ventilace k cyklickým změnám žilního návratu. Během umělé plicní ventilace při nádechu vzrůstá pleurální tlak, který je částečně přenášen na pravou síň, proto roste i RAP a klesá žilní návrat. Při spontánní ventilaci s nádechem naopak pleurální tlak klesá a zároveň kontrakcí bránice roste intraabdominální tlak, což vede k poklesu RAP a vzestupu žilního návratu. Vzestup žilního návratu při spontánní ventilaci je však omezen, protože pokud ITP klesne pod úroveň atmosférického tlaku, RAP také dosáhne negativních hodnot, což zapříčiní kolaps velkých žil při vstupu do hrudníku a žilní návrat dosáhne plateau (Guyton et al. 1957).

Nežádoucí účinky přetlakové ventilace na žilní návrat lze podle Guytonova modelu minimalizovat podáním tekutin ke zvýšení MSFP nebo snahou o dosažení co nejnižšího ITP a změn objemu plic během ventilace. Negativní dopad umělé ventilace na žilní návrat je částečně zmírněn zvýšením intraabdominálního tlaku díky přenosu přes bránici, což vytváří tlak na kapacitní intraabdominální řečiště, zvyšuje MSFP a tím i gradient žilního návratu (Takata, Wise, and Robotham 1990).

Pravá komora (PK) pumpuje krev do plicního řečiště, které je nízkotlaké, vysoce poddajné a zcela lokalizované v hrudní dutině. Vzestup ITP při umělé plicní ventilaci sice působí snížení transmurálního tlaku PK v systole, dominuje však výrazný nárůst plicní rezistence a tím afterloadu PK, který vede k poklesu jejího výdeje. Zvláště u jedinců s preexistující dysfunkcí PK či při agresivní umělé plicní ventilaci může dojít k nadměrnému vzestupu afterloadu a následně selhání PK (Vieillard-Baron et al. 1999). Při spontánní ventilaci je nádech naopak spojen s poklesem afterloadu PK a zvýšením jejího výdeje.

Levá komora (LK) pumpuje krev do systémového řečiště, které je vysokotlaké, méně poddajné a z většiny lokalizované mimo hrudní dutinu. Vzestup ITP při umělé plicní ventilaci působí analogicky snížení transmurálního tlaku LK, afterload však vzhledem k lokalizaci tepenného systému mimo hrudník sumárně klesá a dochází ke zvýšení výdeje LK. Při klidné spontánní ventilaci nejsou změny nitrohrudního tlaku natolik velké, aby měly významný vliv na afterload LK. Jiná situace však nastává při dušnosti, kdy zvýšené dechové úsilí vede k nárůstu afterloadu a poklesu výdeje LK, někdy až pod obrazem plicního edému a akutního srdečního selhání. Aplikace kontinuálního pozitivního přetlaku (continuous positive airway pressure, CPAP) nebo neinvazivní ventilace (NIV) je proto klíčovou intervencí u spontánně ventilujících pacientů s akutní dekompenzací LK, podobně jako přetlak v dýchacích cestách při umělé plicní ventilaci.

Fyziologické změny kardiovaskulárního systému vlivem cyklických změn ITP jsou komplexní, pro použití v klinické praxi je lze s mírným zjednodušením shrnout následovně: pokles ITP vede k poklesu RAP a tím ke zvýšení žilního návratu do pravé síně, zároveň dochází k vzestupu transmurálního tlaku levé komory a tím k poklesu jejího výdeje. Vzestup ITP naopak způsobí vzestup RAP a pokles žilního návratu do pravé síně, ale také pokles transmurálního tlaku LK a tím vzestup jejího výdeje. ITP klesá při spontánním nádechu, zatímco při umělé plicní ventilaci vede nádech naopak k vzestupu ITP. Při umělé (přetlakové) plicní

ventilaci dochází díky těmto komplexním změnám k dosažení maximálního tepového objemu levé komory na vrcholu inspira a minima během expira. Při spontánní ventilaci jsou výsledné změny opačné.

Pro úplnost dodejme, že srdce a plíce interagují několika dalšími způsoby. Jedním z nich je spotřeba energie při spontánní ventilaci, čímž dochází ke zvýšení srdečního výdeje, spotřeby kyslíku a produkce oxidu uhličitého; spontánní ventilaci tak lze považovat za formu cvičení. Dalším způsobem interakce je zvýšení objemu hrudníku a plic nad klidovou end-expirační úroveň při nádechu; tyto změny objemu mají vliv na hemodynamiku samy o sobě. Samostatnou kapitolou jsou neurohumorální interakce.

2.2. Statické parametry preloadu

Centrální žilní tlak (central venous pressure, CVP) je tlak měřený ve vena cava v blízkosti pravé síně srdeční. Podle této veličiny byla tradičně řízena tekutinová terapie a v klinické praxi si toto postavení na mnoha pracovištích stále drží. Dle studie FENICE, která monitorovala praxi podávání tekutin na jednotkách intenzivní péče na celém světě, bylo k predikci fluid responzivity nejčastěji použito právě CVP (Cecconi et al. 2015). Podkladem pro použití CVP k řízení tekutinové terapie je předpoklad, že jeho hodnota odráží intravaskulární náplň, a tak nízké CVP značí hypovolemii, zatímco vysoké CVP značí hypervolemii.

Ukazuje se však, že řízení tekutinové terapie podle CVP nebo jeho změn nemá oporu v evidenci. V metaanalýze zahrnující 43 studií z prostředí intenzivní péče i operačních sálů predikovala hodnota CVP fluid responzivitě s ROC AUC 0,56 a korelační koeficient mezi výchozím CVP a změnou srdečního výdeje po podání tekutinové výzvy byl 0,18 (Marik and Cavallazzi 2013). Podobných závěrů dosáhl také pozdější systematický přehled (Eskesen, Wetterslev, and Perner 2016)

Důvody, proč CVP nepředpovídá pozitivní odpověď na podání tekutin, vychází z fyziologie krevního oběhu. CVP přibližně odpovídá tlaku v pravé síni, což je klíčová determinanta pro plnění pravé komory. Je tedy předpoklad korelace mezi CVP a preloadem pravé komory. Preload pravé komory teoreticky přímo ovlivňuje její výdej a tím určuje preload

levé komory. Mezi plnicími tlaky komor a jejich end-diastolickým objemem (tj. preloadem) však existuje jen velmi nízká korelace, což je dáno mimo jiné změnami v compliance a geometrii obou komor, změnami nitrohruďního a nitrobřišního tlaku či žilního tonu u kriticky nemocných pacientů. End-diastolický objem navíc nevyovídá o pozici pacienta na Frank-Starlingově křivce ani jejím tvaru (Marik, Monnet, and Teboul 2011). Analogické limitace platí také pro další statické parametry, například tlak v zaklínění (pulmonary artery occlusion pressure, PAOP) nebo globální end-diastolický objem (global end-diastolic volume, GEDV).

I přes tato omezení však může mít monitorace CVP významný klinický přínos, zvláště v kontextu komplexnějšího hodnocení stavu pacienta a jeho reakce na terapeutické intervence.

Centrální žilní tlak je jednou z klíčových determinant orgánové perfuze, resp. perfuzního tlaku (perfusion pressure, PP), který lze aritmeticky určit ze vztahu:

$$PP = MAP - CVP$$

Vysoké hodnoty CVP tedy mohou snižovat perfuzi orgánů a zvyšovat tak riziko renální či jaterní dysfunkce, ale také periferních otoků nebo ascitu (Chen et al. 2016; Legrand et al. 2013); rozvoj plicního edému lépe predikuje tlak v zaklínění v plicní tepně (pulmonary artery occlusion pressure, PAOP). Vzhledem k asociaci zvýšené morbidity s vyššími hodnotami CVP, avšak nízké prediktivní hodnotě pro fluid rezpozivitu, lze na CVP pohlížet jako na bezpečnostní parametr, který však musí být pro každého pacienta nastaven individuálně s přihlédnutím k jeho komorbiditám a riziku hypo- a hypervolémie. Neexistuje univerzálně bezpečná ani nebezpečná hodnota CVP, ale vzhledem k vlivu na orgánovou perfuzi lze doporučit držet hodnotu centrálního žilního tlaku co nejnižší (De Backer and Vincent 2018). Vysoké CVP pooperačně při přijetí na JIP bylo v kohortách kardiokirurgických pacientů nezávislým prediktorem morbidity i mortality (Schiefenhövel et al. 2021; Li et al. 2022).

Koncept řízení tekutinové terapie podle CVP lze najít v mnoha učebnicích. V minulosti bylo popularizováno pravidlo „5-2“, podle kterého byly bolusy tekutin dávkovány dle výchozího CVP a vzestupu CVP během tekutinové výzvy nebo po ní (Weil and Henning 1979). Podle tohoto pravidla je při výchozím CVP < 8 cmH₂O podán bolus 200 ml tekutin během 10 minut, při CVP ≤ 14 cmH₂O je podáno pouze 100 ml a při CVP > 14 cmH₂O se podává 50 ml tekutin. Pokud se během infuze daného objemu tekutin zvýší hodnota CVP o > 5 cmH₂O, je

podávání ukončeno. Pokud po skončení infuze vzroste CVP o 2-5 cmH₂O, nejsou podávány další bolusy tekutin. V případě, že CVP vzroste o < 2 cmH₂O, je pacient považován za fluid responzivního a podávání tekutin pokračuje.

Změny CVP během infuzní terapie jsou však bez současného měření srdečního výdeje obtížně hodnotitelné. Vzestup CVP následkem podání tekutinové výzvy může znamenat efektivní vzestup preloadu a zlepšení srdečního výdeje, ale také může vypovídat o snížené tekutinové toleranci a minimálním vzestupu CO. Srdeční výdej odpovídá žilnímu návratu, který je určen gradientem mezi středním systérovým plicním tlakem (MSFP) a CVP. K vzestupu žilního návratu a tím i srdečního výdeje tedy dochází pouze v případě, že MSFP vzroste více než CVP.

Zvláštní místo má měření CVP v perioperační péči o kardiochirurgické pacienty. Vysoké CVP může jako součást Beckovy triády (spolu s hypotenzí a oslabenými srdečními ozvami) poukazovat na rozvoj významného perikardiálního výpotku až tamponády a nutnost promptní intervence. Specifická změna křivky CVP může také poukazovat například na poruchy rytmu (vymizení vlny a u fibrilace síní, vysoká vlna a při junkčním rytmu či komorovém pacingu), trikuspidální regurgitaci (zvýšení a fúze vlny c a v) nebo plicní hypertenzi (akcentovaná vlna a). PAOP umožňuje odlišit kardiální a nekardiální příčiny plicního edému, a je také užitečný při diagnostice plicní hypertenze nebo hodnocení vyprazdňování levé komory při zavedené mechanické podpoře srdeční, např. V-A ECMO.

V neposlední řadě, při interpretaci dané hodnoty CVP je nutné vzít v úvahu další faktory vyjma preloadu, které CVP ovlivňují. Významný vliv na hodnotu CVP má umístění distálního konce centrálního žilního katetru, správná kalibrace, intenzita spontánní ventilace nebo nastavení umělé plicní ventilace, a je třeba dbát také na správnou výšku tlakových převodníků. I malá změna polohy převodníku nebo pacienta v lůžku může vést k významné změně hodnoty CVP. Pacienti mají různé výchozí hodnoty CVP nezávisle na své aktuální volémii nebo na tom, jak budou reagovat na podání tekutin, takže i pacienti s nízkým CVP mohou být fluid non-responzivní a pacienti s vysokým CVP naopak fluid responzivní (Osman et al. 2007).

Statické parametry fluid responzivity nepřinášejí odpověď na otázku, zda bude odpověď pacienta na podání tekutin pozitivní, mohou však pomoci lépe vyhodnotit celkový stav pacienta a průběh onemocnění a mohou také sloužit jako bezpečnostní parametr tekutinové léčby, proto

by bylo chybou na jejich monitoraci rezignovat. V perioperační kardiologické péči nebo v intervenční kardiologii nabývají tyto parametry ještě většího významu.

2.3. Dynamické parametry a testy

2.3.1. PPV/SVV

Variace pulzního tlaku (pulse pressure variation, PPV) a odvozené parametry, jako jsou variace tepového objemu (stroke volume variation, SVV) nebo variace systolického tlaku (systolic pressure variation, SPV), vyvolané cyklickými změnami nitrohruďního tlaku během umělé plicní ventilace, byly prvními dynamickými parametry využívanými k hodnocení fluid rezpozivity (Michard et al. 1999). Podobně jako u jiných parametrů založených na interakci srdce-plíce spočívá základní princip v poklesu žilního návratu a tím preloadu pravé komory v inspiriu u uměle ventilovaných pacientů, který je následně přenesen na levou komoru. Pokud dojde ke změně tepového objemu, respektive srdečního výdeje levé komory, znamená to, že jsou obě komory preload dependentní a pacient tedy bude na podání tekutin reagovat zvýšením CO, přičemž amplituda změn bude záviset na tom, na jak strmé části Frank-Starlingovy křivky se obě srdeční komory nacházejí. PPV lze vypočítat podle následujícího vzorce:

$$\text{PPV (\%)} = \frac{\text{PP}_{\text{max}} - \text{PP}_{\text{min}}}{(\text{PP}_{\text{max}} + \text{PP}_{\text{min}}) / 2} \times 100$$

PPV je z ukazatelů fluid rezpozivity podpořen největším množstvím evidence (Yang and Du 2014; Marik et al. 2009); v metaanalýze z roku 2014, ve které bylo zahrnuto 22 studií a 807 pacientů, predikovala PPV při prahové hodnotě 12 % pozitivní odpověď na podání tekutin se senzitivitou 88 % a specificitou 89 %, ROC AUC 0,94 (Yang and Du 2014). Prahová hodnota 12 % byla v zahrnutých studiích mediánem, avšak hodnoty PPV mezi 9 a 13 % jsou často nahlíženy perspektivou „analýzy šedé zóny“, neboť bylo prokázáno, že právě v tomto rozmezí je senzitivita a specificita PPV snížena; v šedé zóně se v klinické praxi pohybuje přibližně 24 % všech hodnot PPV (Cannesson et al. 2011).

Využití PPV, SVV i SPV je ztíženo několika limitacemi, které vycházejí z principu těchto metod a jsou shrnuty v tab. 1. Jednou z nejvýznamnějších je vzhledem k variabilitě

dechového úsilí pacientů spontánní dechová aktivita, a to i u pacientů uměle ventilovaných v podpůrném režimu (Heenen, De Backer, and Vincent 2006). Ventilace nízkými dechovými objemy ($V_T < 8$ ml/kg) vede, podobně jako nízká plicní poddajnost, k menším změnám nitrohrudního tlaku a tím k falešně negativním výsledkům (De Backer et al. 2005; Monnet, Bleibtreu, et al. 2012). Tuto limitaci je možné obejít aplikací „dechové objemové výzvy“, kdy je dechový objem přechodně zvýšen na 8 ml/kg a absolutní vzestup PPV $\geq 3,5$ % nebo SVV $\geq 2,5$ % predikuje fluid rezpozivitu s vysokou spolehlivostí (Myatra et al. 2017). Dalšími limitacemi jsou vysoká dechová frekvence v poměru k tepové frekvenci (De Backer et al. 2009), otevřený hrudník (Rex et al. 2007), srdeční arytmie (Wyffels et al. 2016) a zvýšený intraabdominální tlak (Díaz et al. 2015). Pravostranná srdeční dysfunkce není tradiční součástí výčtu limitací PPV (Michard, Chemla, and Teboul 2015), avšak některé práce poukazují na možný vztah mezi dysfunkcí pravé komory srdeční a falešnou pozitivitou PPV (Fischer et al. 2013; Wyler von Ballmoos et al. 2010). Tato omezení spolu se změnami v rutinní péči o kriticky nemocné pacienty, především protektivní ventilace a tendence k nižší úrovni sedace, vedou k nízké aplikovatelnosti PPV a odvozených parametrů v populaci kriticky nemocných, která se v literatuře pohybuje mezi 2 (Mahjoub et al. 2014) a 17 % (Preau et al. 2016). Vyšší aplikovatelnost lze předpokládat na operačním sále či v časném pooperačním období, kde je velká část z těchto limitací snadno překonatelná.

Tabulka 1 Přehled nejběžnějších limitací a jejich vlivu na hodnoty PPV a SVV Upraveno podle (Michard, Chemla, and Teboul 2015) a (Yang and Du 2014)

	Falešně pozitivní	Falešně negativní
Spontánní dechová aktivita	•	•
Vysoká dechová frekvence (HR/RR < 3,6)		•
Ventilace nízkými objemy/snížená plicní poddajnost		•
Otevřený hrudník		•
Srdeční arytmie	•	
Zvýšený intraabdominální tlak	•	
Pravostranná srdeční dysfunkce	(•) ¹	

2.3.2. Respirační variabilita IVC a SVC

Respirační variabilita průměru dolní duté žíly (inferior vena cava, IVC) a horní duté žíly (superior vena cava, SVC) jsou podobně jako další dynamické parametry fluid rezponzivity založeny na interakci srdce-plíce, tedy na cyklických změnách nitrohruďního tlaku v průběhu dechového cyklu a s tím spojených změnách preloadu. Protože mezi pravou síní a IVC ani SVC není žádná chlopeň, náplň těchto žil pravděpodobně koreluje s tlakem v pravé síní (RAP) (Rudski et al. 2010; Huguet et al. 2018). Při umělé plicní ventilaci vede zvýšení nitrohruďního tlaku při nádechu k poklesu žilního návratu a stagnaci krve v žilním systému, což se projeví zvýšením průsvitu (distenzí) dutých žil. U spontánně ventilujících pacientů dochází při nádechu naopak k nárůstu žilního návratu a snížení průsvitu (až kolapsu) dutých žil. Čím jsou změny preloadu větší, tím větší je i variabilita průměru IVC a SVC. Při popisu variability IVC a SVC se terminologicky standardně rozlišuje mezi distenzibilitou u uměle ventilovaných pacientů a kolapsibilitou u spontánně ventilujících, ačkoli tato praxe není zcela jednotná (Marik, Monnet, and Teboul 2011; Vieillard-Baron et al. 2004). Distenzibilita a kolapsibilita se vypočítají dle následujících vzorců:

¹ Pravostranná srdeční dysfunkce nepatří k široce přijímaným limitacím PPV/SVV, ale její vliv na výpovědní hodnotu těchto faktorů je v několika pracích diskutován.

$$\text{distenzibilita IVC či SVC (\%)} = \frac{D_{\max} - D_{\min}}{D_{\min}} \times 100$$

$$\text{kolapsibilita IVC či SVC (\%)} = \frac{D_{\max} - D_{\min}}{D_{\max}} \times 100$$

Vzhledem k nutnosti zavést jícnovou echokardiografickou sondu k hodnocení SVC je v klinické praxi více rozšířeno hodnocení IVC. Vyšetření variability IVC se provádí u pacientů poloze na zádech ze subkostální projekce phased-array ultrazvukovou sondou. Přesný bod měření se v dostupných studiích liší, ale umisťuje se distálně od jaterních žil, obvykle do 2 cm od jejich vtoku do IVC (Kim et al. 2021).

Distenzibilita a kolapsibilita IVC jsou v klinické praxi často používány k hodnocení fluid reaktivitu, avšak dostupné práce dosahují konfliktních závěrů ohledně spolehlivosti těchto parametrů. V recentní metaanalýze zahrnující 30 studií předpovídala variabilita IVC fluid reaktivitu se senzitivitou 75 %, specificitou 83 %, ROC AUC 86 %, přičemž bylo podobných výsledků dosaženo jak v populacích uměle ventilovaných pacientů, tak u spontánně ventilujících. Diagnostický práh se však v zařazených studiích pohyboval od 11,1 do 49 % a není zřejmé, jaká prahová hodnota diskriminuje mezi fluid respondery a non-respondery v různých populacích (Kim et al. 2021). Distenzibilita IVC pravděpodobně vykazuje vyšší spolehlivost u pacientů ventilovaných s PEEP \leq 5 cm H₂O a V_T \geq 8 ml/kg (Si et al. 2018).

Limitace variability IVC a SVC by teoreticky měly být stejné jako limitace PPV a SVV, s výjimkou srdečních arytmií (Monnet, Marik, and Teboul 2016a). Závěry dostupných studií se však zcela neshodují (Kim et al. 2021) a některé práce poukazují na další potenciálně limitující faktory (Via, Tavazzi, and Price 2016). Dalšími limitacemi jsou, podobně jako u ostatních metod založených na ultrazvukovém vyšetření, relativní časová náročnost a závislost na subjektivním zhodnocení vyšetřujícího. Variabilita IVC a SVC pravděpodobně přináší největší benefit v hodnocení fluid reaktivitu na extrémních koncích spektra, ale u většinové populace kriticky nemocných se jejich hodnoty pohybují v šedé zóně a neumožňují jednoznačná rozhodnutí o řízení tekutinové léčby.

2.3.3. EEOT, EIOT

End-expirační okluzní test (EEOT) byl poprvé popsán Monnetem et al. v roce 2009 jako jeden z dynamických parametrů fluid rezpozivity založený na interakci srdce-plíce (Monnet et al. 2009). Periodická insuflace hrudníku během umělé plicní ventilace zvyšuje nithorudní tlak, což vede ke snížení žilního návratu a tím preloadu pravé a následně i levé komory, které má v závislosti na fluid rezpozivitě pacientů vliv také na srdeční výdej. Pokud je dechový cyklus přerušen ve výdechové fázi, kdy je tlak v dýchacích cestách na úrovni pozitivního end-expiračního tlaku (positive end-expiratory pressure, PEEP), měl by snížený nitrohruční tlak vést ke zvýšení preloadu obou komor a tím napodobit tekutinovou výzvu. U fluid rezpozivního pacienta povede tento vzestup preloadu k signifikantnímu nárůstu CO.

EEOT se provádí u ventilovaných pacientů přerušením dechového cyklu na konci výdechu. Toho lze dosáhnout použitím funkce „Expiratory hold“, která se standardně používá k měření intrinsického PEEP, nebo přepnutím ventilátoru do režimu CPAP. Trvání end-expirační okluze je ve většině prací 15 vteřin (Beurton et al. 2021; Depret et al. 2019; Jozwiak et al. 2017; Monnet, Bleibtreu, et al. 2012; Monnet et al. 2009; Silva et al. 2013; Myatra et al. 2017; Monnet, Dres, et al. 2012), ale jsou popsány také okluze trvající 12 vteřin (Georges et al. 2018) nebo 30 vteřin (Biais, Larghi, et al. 2017; Messina, Dell'Anna, et al. 2019; Xu et al. 2019). Recentní metaanalýza neprokázala diagnostický benefit pro end-expirační okluze trvající déle než 15 vteřin (Gavelli et al. 2020). Důležitým poznatkem jsou relativně nízké amplitudy změn CO, které EEOT vyvolává (Si et al. 2020). Ke spolehlivému zhodnocení efektu EEOT je doporučeno měřit srdeční výdej buď přímo, nebo některou z nepřímých technik, například echokardiografickým měřením VTI (velocity time integral) ve výtokovém traktu levé komory (left ventricular outflow tract, LVOT) (Si et al. 2020). Maximum hemodynamických změn vyvolaných EEOT lze pravděpodobně pozorovat v posledních 5 vteřinách testu a k návratu k výchozím hodnotám dochází během 1 minuty (Monnet et al. 2009), takže musí zvolená monitorovací metoda umožňovat dostatečně rychlé a přesné měření CO. Ve většině studií byla proto zvolena metoda kalibrované analýzy pulzní křivky (Monnet, Bleibtreu, et al. 2012; Monnet et al. 2009; Silva et al. 2013; Myatra et al. 2017; Yonis et al. 2017; Monnet, Dres, et al. 2012), ale vyhovující přesnost byla prokázána také u metod nekalibrované analýzy pulzní křivky (Biais, Larghi, et al. 2017; Messina, Montagnini, et al. 2019), echokardiografie (Jozwiak et al. 2017; Georges et al. 2018; Xu et al. 2019), jícnového doppleru (Guinot et al. 2014; Depret

et al. 2019), odhadu CO na základě pletysmografie (Beurton et al. 2021) či změn pulzního tlaku (Monnet et al. 2009). Nevhodnou se naopak jeví nepřímá monitorace CO prostřednictvím změn v CO₂ ve vydechovaném vzduchu (Monnet and Teboul 2015a).

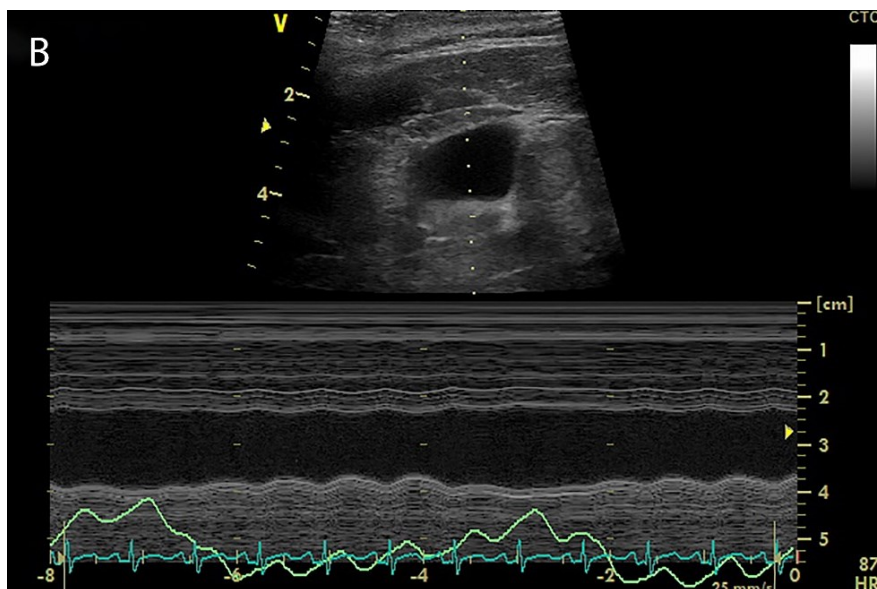
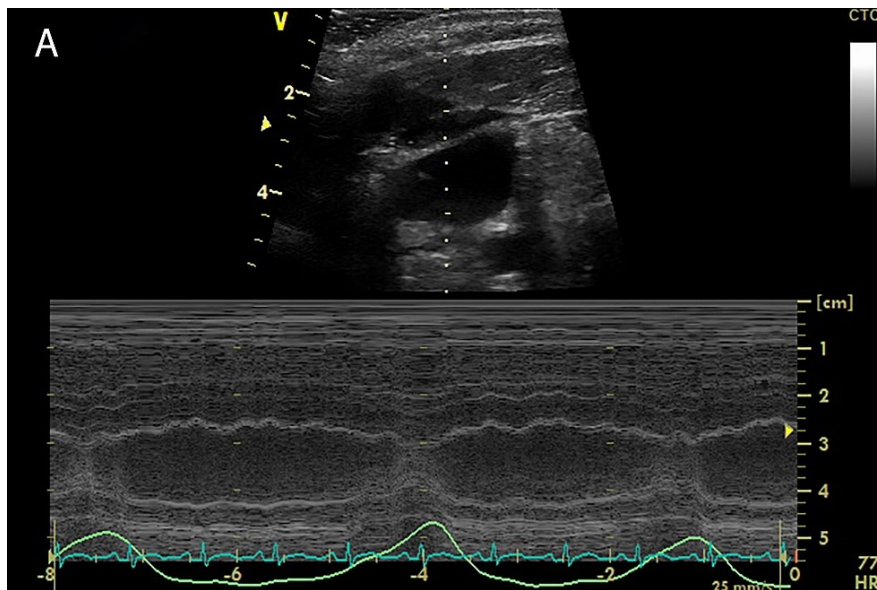
V původní studii Monneta et al. v populaci septických pacientů v intenzivní péči umožňoval vzestup CO během EEOT o 5 % excelentní predikci fluid responsivity (senzitivita 91 %, specificita 100 %, ROC AUC 0,972) (Monnet et al. 2009). Podobných výsledků bylo dosaženo v populacích chirurgických i neselektovaných pacientů na jednotkách intenzivní péče jak s použitím kalibrovaných (Jozwiak et al. 2017; Monnet, Bleibtreu, et al. 2012; Myatra et al. 2017; Silva et al. 2013) tak nekalibrovaných (Biais, Larghi, et al. 2017; Messina, Montagnini, et al. 2019) metod analýzy pulzní křivky. Nízké amplitudy změn CO během EEOT však mohou představovat významnou limitaci především pro měření CO s využitím ultrazvuku. Ve studii s využitím jícnového doppleru byl práh změn CO pro předpověď pozitivní odpovědi na podání tekutin v jedné studii 2,3 % (Guinot et al. 2014) a v další 4 % (Depret et al. 2019). Echokardiografické hodnocení VTI v LVOT predikovalo fluid responsivitu při vzestupu VTI o 5 % při transezofageálním měření (transesophageal echocardiography, TEE) (Xu et al. 2019), při transthorakálním přístupu (transthoracic echocardiography, TTE) předpovídal pozitivní odpověď na podání tekutin vzestup VTI o 5-9 % (Jozwiak et al. 2017; Georges et al. 2018). Tyto hodnoty jsou však v obou případech nižší než nejmenší signifikantní změna (least significant change, LSC), tedy minimální rozdíl mezi dvěma měřeními, který lze považovat za významný. LSC pro měření VTI v LVOT pomocí TTE bylo vypočteno na 11 % (Jozwiak et al. 2019) a pro měření pomocí jícnového doppleru na 7 % (Depret et al. 2019).

Nízká amplituda změn CO během EEOT byla impulzem k doplnění komplementárního end-inspiračního okluzního testu (EIOT), který měl za cíl zvýšit celkovou změnu CO a tím také diagnostickou spolehlivost testu. Princip EIOT je analogický EEOT; dechový cyklus je přerušen ve fázi nádechu, což vede k vyššímu nitrohručnímu tlaku a tím ke snížení preloadu. Sečtením absolutních hodnot změn CO během EEOT a EIOT dosáhli Jozwiak et al. při měření analýzou pulzní křivky zvýšení diagnostického prahu ze 4 na 11 % (Jozwiak et al. 2017). Podobného efektu bylo dosaženo také při měření CO pomocí TTE, kde byl popsán vzestup prahového VTI z 5 na 13 % (Jozwiak et al. 2017), a jícnového doppleru, kde prahová změna CI stoupla ze 4 na 9 % (Depret et al. 2019).

Hlavní limitací EEOT a EIOT je možnost provedení pouze u uměle ventilovaných pacientů bez spontánní dechové aktivity, která by znemožňovala 15vteřinové pozastavení dechového cyklu. Úroveň PEEP mezi 5 a 15 cm H₂O neměla na diagnostickou přesnost testu vliv (Silva et al. 2013), stejně jako velikost dechových objemů nebo trvání EEOT (Gavelli et al. 2020). Přesto se zdá, že použití dechových objemů ≈ 6 ml/kg snižuje přesnost testu (Myatra et al. 2017; Messina, Montagnini, et al. 2019), stejně jako použití pronační polohy (Yonis et al. 2017). Velkou výhodou respiračních okluzních testů je možnost jejich rychlého provedení i na operačním sále, kde jsou ostatní testy fluid rezpozivity často nepraktické.

2.3.4. Variabilita jugulárních žil

Respirační variabilita vnitřních jugulárních žil (IJV) představuje další potenciálně přínosný dynamický parametr fluid rezpozivity, který je hodnocen pomocí ultrazvuku. Terminologicky se rozlišuje mezi distenzibilitou či variabilitou jugulárních žil (IJVD, resp. IJVV) u uměle ventilovaných pacientů, u spontánně ventilujících hovoříme o kolapsibilitě jugulárních žil (IJVC) či o jugulárním indexu (IJVI). Podobně jako distenzibilita horní a dolní duté žíly je i tento parametr založen na interakci srdce-plíce, tedy na cyklických změnách žilního návratu vyvolaných variací nitrohruďního tlaku během řízené i spontánní ventilace (obr. 3A, 3B). Stejně jako u dutých žil vede zvýšení nitrohruďního tlaku při nádechu během umělé plicní ventilace k poklesu žilního návratu a stagnaci krve v žilním systému, což se projeví zvýšením průsvitu (distenzí) jugulárních žil. U spontánně ventilujících pacientů je situace opačná, při nádechu dochází naopak k nárůstu žilního návratu a snížení průsvitu (až kolapsu) jugulárních žil.



Obrázek 3A, 3B Kolapsibilita v. jugularis interna M-mode zobrazení v. jugularis interna v M-mode znázorňuje rozdíly v předozadním průměru žíly u fluid rezpozivních (A) a non-rezpozivních (B) uměle ventilovaných pacientů. Převzato z (Horejsek et al. 2022)

Ultrazvukové vyšetření jugulárních žil probíhá u pacientů buď v supinní poloze (Akilli et al. 2012; Unluer and Kara 2013; Dai et al. 2022; Elsaed et al. 2022) nebo s elevací horní poloviny těla o 30 stupňů (Guarracino et al. 2014; Broilo, Meregalli, and Friedman 2015; Ma et al. 2018; Megahed, Elsayed, and Mostafa 2020; Shrestha et al. 2022). Volba polohy často závisela na způsobu ventilace. Ve studiích s uměle ventilovanými pacienta převažovala poloha s elevací trupu o 30 stupňů, pravděpodobně jakou součást rutinních opatření k prevenci aspirace žaludečního obsahu, zatímco spontánně ventilující pacienti byli většinou vyšetřováni v poloze

na zádech, podobně jako při ultrazvukovém vyšetření dolní duté žíly. Lineární ultrazvuková sonda se umísťuje kolmo na kůži v úrovni krikoidní chrupavky. Následně je za použití barevného doppleru a komprese identifikována IJV. Během samotného vyšetření je však klíčové minimalizovat jakýkoli externí tlak na žílu. Rozměr IJV se měří v M-mode během jednoho dechového cyklu a je zaznamenána nejvyšší (D_{\max}) a nejnižší (D_{\min}) hodnota. Nejčastěji se měří předozadní průměr IJV (Guarracino et al. 2014; Ma et al. 2018; Haliloglu et al. 2017; Thudium et al. 2016), ačkoli příčný průměr pravděpodobně vede k podobným výsledkům (Akilli et al. 2012).

Kolapsibilita jugulárních žil (IJVC), u spontánně ventilujících pacientů, se vypočítá podle následujícího vzorce:

$$\text{IJVC (\%)} = \frac{D_{\max} - D_{\min}}{D_{\max}} \times 100$$

V případě uměle ventilovaných pacientů hovoříme o distenzibilitě jugulárních žil (IJVD), která se vypočítá podle následujícího vzorce:

$$\text{IJVD (\%)} = \frac{D_{\max} - D_{\min}}{D_{\min}} \times 100$$

U uměle ventilovaných pacientů se lze setkat také s parametrem variabilita jugulárních žil (IJVV), který ve své studii použil Ma et al. a vypočítá se dle následujícího vzorce (Ma et al. 2018):

$$\text{IJVV (\%)} = \frac{D_{\max} - D_{\min}}{(D_{\max} + D_{\min}) / 2} \times 100$$

Ve studii s 50 pacienty na umělé ventilaci v septickém šoku predikovala distenzibilita jugulárních žil (IJVD) vzestup srdečního výdeje o $\geq 15\%$ po podání tekutinové výzvy s prahem 18% se senzitivitou 80% , specificitou 95% a ROC AUC $0,915$ (Guarracino et al. 2014). V další studii se 70 uměle ventilovanými kardiochirurgickými pacienty předpovídala variabilita jugulárních žil (IJVV) $> 12,99\%$ vzestup tepového objemu o $\geq 15\%$ po podání tekutinové výzvy (Ma et al. 2018).

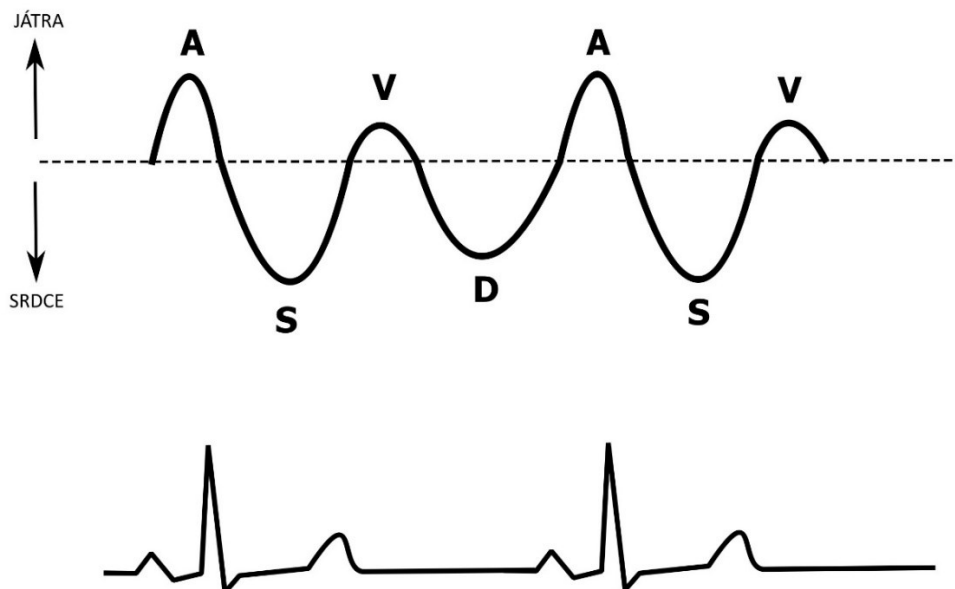
Pro spontánně ventilující pacienty existuje méně dat. V populaci spontánně ventilujících pacientů se sepsí predikovala kolapsibilita jugulárních žil (IJVC) $\geq 36\%$ vzestup CO o $\geq 15\%$ v reakci na provedení PLR se senzitivitou 78 %, specificitou 85 % a ROC AUC 0,872 (Haliloglu et al. 2017). V jiné experimentální práci byl pozorován významný rozdíl v kolapsibilitě IJV u zdravých dobrovolníků po odběru 450 ml krve, nebyl však nijak měřen CO (Akilli et al. 2012).

Respirační variabilita jugulárních žil má oproti variabilitě dolní duté žíly výhodu v nižší technické náročnosti, což je zvláště výhodné u pacientů s obezitou, ascitem či intraabdominální hypertenzí. Tento aspekt zvláště vynikne ve srovnání s hodnocením variability horní duté žíly, které vyžaduje zavedení jícnové echokardiografické sondy a klade vyšší nároky na kvalifikaci vyšetřujícího. K hodnocení variace jugulárních žil naopak stačí lineární ultrazvuková sonda a základní zkušenost s ultrazvukem, což činí toto vyšetření mnohem dostupnějším. Předpokládanými hlavními limitacemi IJVC/IJVD jsou nízká poddajnost plic, srdeční arytmie a trombóza jugulárních žil. Vliv na přesnost testu bude mít pravděpodobně také ventilace nízkými dechovými objemy. Guarracino et al. ve své studii používali dechové objemy 6-8 ml/kg s dobrými výsledky, ale k potvrzení těchto závěrů budou potřeba další práce. Rychlé a neinvazivní provedení bez nutnosti nákladného a těžko dostupného vybavení činí z IJVC/IJVD potenciálně slibný parametr fluid rezpozivity, jehož širšímu uplatnění v klinické praxi musí předcházet robustnější opora v publikovaných výsledcích.

2.3.5. Hepatální žíly

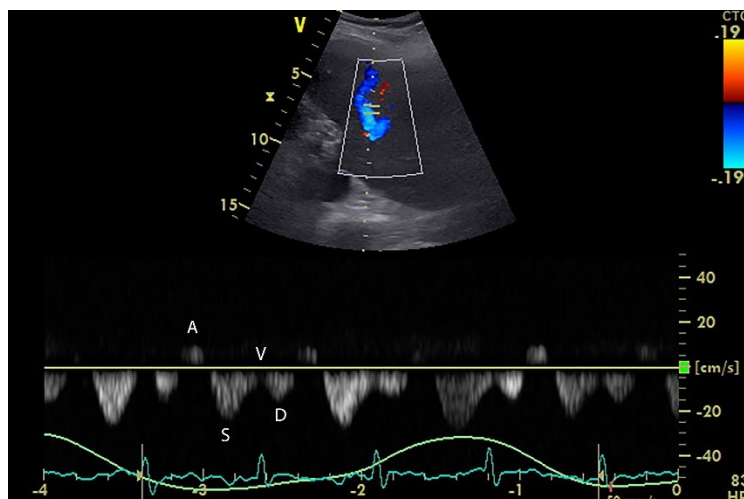
Respirační variabilita dolní duté žíly (IVC) je široce využívána jako spolehlivý prediktor fluid rezpozivity, ačkoli její diagnostická přesnost byla v posledních letech často zpochybňována, především u spontánně ventilujících pacientů (Long et al. 2017; Orso et al. 2020). Existuje hypotéza, že měření průtoku krve IVC by mohlo být spolehlivějším indikátorem fluid rezpozivity než sledování variace jejího průměru. Tato teorie však v praxi naráží na anatomický průběh IVC, která je při vyšetření v subkostálním okně téměř kolmá k ultrazvukovým vlnám, což znemožňuje přesné dopplerovské měření rychlosti toku krve. Cestu k překonání této limitace by mohlo nabízet měření rychlosti toku krve v jaterních žilách, jejichž průběh umožňuje snazší vyšetření ultrazvukem. Vzhledem k těsné blízkosti vyústění jaterních žil do IVC a pravé síně by tok krve v jaterních žilách mohl teoreticky korelovat se

systémovým žilním návratem. Dopplerovská křivka toku krve v jaterní žíle fyziologicky sestává ze čtyř vln (dvou antegrádních, S a D, jedné retrográdní, A, a jedné přechodové, V), obr. 4 a 5 (Scheinfeld, Bilali, and Koenigsberg 2009).



Obrázek 4 Normální průtok krve v jaterní žíle Schéma dopplerovské křivky normálního toku krve ve střední jaterní žíle (middle hepatic vein, MHV) a jeho korelace s EKG záznamem. Během srdečního cyklu vzniká na křivce několik vln, které je možno identifikovat. Vlna A: retrográdní tok krve (směrem k játrům) při systole síní; vlna S: antegrádní tok krve vyvolaný pohybem trikuspidální chlopně směrem k apexu během systoly komor; vlna V: retrográdní tok krve při návratu trikuspidální chlopně do výchozí pozice; vlna D: antegrádní tok krve během časného diastolického plnění pravé komory srdeční. (Scheinfeld, Bilali, and Koenigsberg 2009). Adaptováno z (Horejsek et al. 2022)

Dopplerovská křivka toku krve v jaterních žilách může při patologických stavech vykazovat různé abnormality. Jedná se například o nepravidelnost při arytmiích, změnu směru toku krve při uzávěru jaterní žíly, mono-/bifázický tvar při infiltraci jater, jaterní cirhóze nebo intraabdominální hypertenzi, či dominanci vlny D při trikuspidální regurgitaci nebo pravostranném srdečním selhání (Scheinfeld, Bilali, and Koenigsberg 2009).



Obrázek 5 Průtok krve jaterní žilou u ventilovaného pacienta Dopplerovská křivka toku krve ve střední jaterní žíle u ventilovaného pacienta. Vlna V nebyla v tomto záznamu zachycena, označeno je její očekávané umístění. Převzato z (Horejsek et al. 2022)

V současnosti je dostupná pouze jedna práce zaměřující se na vztah toku krve v jaterních žilách a fluid reaktivitu (Du et al. 2017). V této prospektivní studii, do níž byli zařazováni uměle ventilovaní pacienti v septickém šoku, byla v subkostálním ultrazvukovém okně vždy nejprve identifikována IVC a následně střední jaterní žíla (MHV). Tok krve v MHV byl zhodnocen pomocí pulzního doppleru a byly zaznamenány vrcholové rychlosti každé ze 4 vln. Změna rychlosti vlny D (Δ MHV D) po podání tekutinové výzvy (FC) byla vypočtena podle následujícího vzorce:

$$\Delta\text{MHV D (\%)} = \frac{(\text{MHV D}_{\text{po FC}} - \text{MHV D}_{\text{výchozí}})}{\text{MHV D}_{\text{výchozí}}} \times 100$$

Žádný ze sledovaných parametrů nebylo možné využít k predikci fluid reaktivitu. Vzestup Δ MHV D \geq 21 % po podání tekutinové výzvy byl však silně asociován s fluid non-reaktivitou (senzitivita 100 %, specificita 71 %, ROC AUC 0,92). Podání tekutinové výzvy bylo u responderů také asociováno s významným vzestupem rychlosti vlny S, zatímco ve skupině non-responderů zůstala rychlost neměnná, což by mohlo poukazovat na korelaci mezi rychlostí vlny S a srdečním výdejem.

Dostupná data naznačují, že ultrazvukové vyšetření jaterních žil může nabízet nepřímý ukazatel změn srdečního výdeje a ukazovat na dostatečnou tekutinovou resuscitaci. Výhodou vyšetření jaterních žil je jeho nižší technická náročnost a potenciální dostupnost u pacientů, u

nichž nebylo možné dosáhnout uspokojivých projekcí při standardním echokardiografickém vyšetření. Hlavními limitacemi jsou patologické stavy popsané výše, které mohou tok krve v jaterních žilách ovlivnit bez ohledu na tekutinovou resuscitaci. Většímu rozšíření této metody v klinické praxi brání především velmi omezené množství dostupných dat, která by pomohla ukotvit její roli v péči o kriticky nemocné pacienty a hodnocení jejich odpovědi na podání tekutin.

2.3.6. Extrasystoly

V současnosti jsou ke zhodnocení fluid rezpozivity nejčastěji využívány metody měření srdečního výdeje. Tyto metody však nemusí být u všech kriticky nemocných pacientů dostupné, navíc představují dodatečné náklady. Ve snaze snížit nároky na dodatečnou monitoraci navrhl Vistisen et al. jiný mechanismus k modifikaci preloadu, extrasystoly, jejichž hemodynamický efekt lze hodnotit za použití standardní monitorace EKG a invazivně měřeného tlaku krve (Vistisen et al. 2014). Tato hypotéza je založena na skutečnosti, že předčasné neboli ektopické stahy jsou spojeny s nižším plněním srdečních komor. Následná postektopická kontrakce je pak díky předcházející kompenzatorní pauze spojena s vyšším preloadem, a tak může u fluid rezpozivního pacienta vést k vzestupu tepového objemu (Vistisen et al. 2014). Extrasystoly vhodné k detekci fluid rezpozivity musejí splňovat dvě kritéria: prvním je alespoň deset předcházejících sinusových stahů, druhým vazebný interval kratší než 80 % délky přecházejícího sinusového stahu.

Veličiny, které je při použití této metody nutné monitorovat, zahrnují postektopický systolický krevní tlak (sTK) a pre-ejekční periodu (PEP), definovanou jako časový interval mezi vlnou R na EKG a začátkem systoly na křivce arteriálního tlaku. Obě hodnoty jsou porovnávány s mediánem deseti předchozích sinusových stahů. V případě detekce vyššího počtu extrasystol splňujících kritéria je ke kalkulaci použit medián jejich hodnot (Vistisen 2017).

Ve studii Vistisena et al. byly extrasystoly analyzovány u 41 pacientů v intenzivní péči během 30 minut před plánovanou tekutinovou výzvou (Vistisen et al. 2018). Extrasystoly splňující výše uvedená kritéria byly identifikovány u 63 % pacientů. Postektopický vzestup

systolického tlaku krve o 5 % a vzestup PEP o 7,5 ms predikovaly fluid rezpozivitu, definovanou jako vzestup SV o ≥ 10 % dle neinvazivní monitorace CO, s dobrou přesností (ROC AUC 0,79 pro sTK a 0,75 pro PEP). Podobných výsledků bylo dosaženo i v dřívější studii stejné výzkumné skupiny v kohortě 49 pacientů po kardiochirurgických výkonech; významnou limitací byl však počet extrasystol vhodných k analýze, které byly detekovány u 61 % pacientů (Vistisen 2017). Ve studii prováděné u kardiochirurgických pacientů na operačním sále byly vhodné extrasystoly detekovány pouze ve 41 %, resp. 46 % případů při dvou analýzách během operace. Zároveň bylo v této práci dosaženo horších výsledků stran predikce pozitivní odpovědi na podání tekutin. Pro sTK byl při dvou analýzách ROC AUC 0,5, respektive 0,59, pro PEP byl ROC AUC 0,56, respektive 0,62 (Vistisen et al. 2019).

Výhoda využití extrasystol k predikci fluid rezpozivity spočívá v nízkých nárocích na úroveň použité monitorace, která zahrnuje pouze EKG a invazivně měřený arteriální tlak. Hodnocení extrasystol by tak teoreticky bylo možné rutinně provádět u velkého počtu pacientů. Většímu rozšíření metody však brání několik limitací. Nejzásadnější z nich je časový faktor, neboť je klinik při rozhodování o podání či nepodání tekutin nucen vyčkávat na extrasystoly splňující daná kritéria, které navíc přibližně u 47 % pacientů nemusí v daném 30minutovém časovém okně nastat (Enevoldsen et al. 2018). Vhodné je také využití monitorovacího systému s možností post-hoc analýzy a vybaveného vhodným algoritmem, bez něhož je nutné extrasystoly identifikovat trvalou observací pacientovy EKG křivky. Omezením je také uplatnění pouze u pacientů se sinusovým rytmem. Další limitací je nedostupnost dat ozřejmujících vliv načasování extrasystol ve vztahu k dechového cyklu (Vistisen et al. 2018). V neposlední řadě, všechny dostupné studie byly výsledkem jediné výzkumné skupiny a zahrnovaly nízké množství pacientů.

2.3.7. Arteriální doppler

Cenné informace o stavu cirkulace pacienta a jeho srdečním výdeji lze zjistit nepřímou a zcela neinvazivně pomocí dopplerovského vyšetření tepen. Jednou z metod je jícnový doppler, který umožňuje měřit srdeční výdej a další hemodynamické parametry, přičemž jeho výsledky jsou srovnatelné s termodilučním měřením pomocí plicnicového katetru (Baillard et al. 1999). Jícnový doppler lze využít také k měření korigovaného průtokového času (flow time corrected,

FTc), jehož hodnoty korelují s intravaskulární náplní (Dark and Singer 2004). FTc lze popsat jako systolickou část srdečního cyklu s korekcí pro tepovou frekvenci pomocí Bazettova vzorce, tedy dělením druhou odmocninou trvání srdečního cyklu:

$$FTc = \frac{\text{průtokový čas}}{\sqrt{\text{trvání srdečního cyklu}}}$$

Některé studie namísto FTc sledovaly arteriální průtok krve (blood flow, BF), vypočtený podle následujícího vzorce:

$$BF = \pi \times \frac{(\text{průměr tepny})^2}{4} \times \text{velocity time integral (VTI)} \times \text{tepová frekvence}$$

Limitací výpočtu systémového BF je nutnost využití jícnového doppleru, který není u všech pacientů dostupný. Cestou k překonání této limitace by mohlo být vyšetření tepen, které jsou snáze dostupné pro ultrazvukové vyšetření. Dostupné studie popisovaly vyšetření FTc v brachiálních (Monge Garcia, Gil Cano, and Diaz Monroe 2009; Brennan et al. 2007), femorálních (Luzi et al. 2013; Preau et al. 2010) či splenických tepnách (Corradi et al. 2012; Brusasco et al. 2018), přičemž nejvíce dat je k dispozici pro arteria carotis.

První publikovaná data týkající se změn průtoku krve v arteria carotis (carotid blood flow, CBF) pochází ze studie Marika et al., který v populaci oběhově nestabilních pacientů v septickém šoku prokázal, že 20% vzestup CBF při testu pasivního zvedání nohou (passive leg raising, PLR) predikuje pozitivní odpověď na podání tekutin s vysokou přesností (senzitivita 94 %, specificita 86 %) (Marik et al. 2013). Současně zaznamenávaný průtok krve brachiální tepnou však rostl mnohem menší měrou, což vedlo k nižšímu diagnostickému přínosu tohoto testu. Sami autoři spekulují, že by tato diskrepance mohla být způsobena redistribucí toku krve při distribučním šoku. Blehar et al. testovali ve své observační studii hypotézu, že u klinicky dehydratovaných pacientů dojde po podání tekutin k vzestupu karotického korigovaného průtokového času (carotid flow time corrected, CFTc). V této populaci pacientů, u nichž byla hypovolemie diagnostikována na základě klinického vyšetření a anamnézy, se po podání bolusu tekutin CFTc zvýšil z 299 na 340 ms, zatímco HR a MAP zůstaly nezměněné, avšak nebyly zaznamenány další hemodynamické parametry jako CO (Blehar, Glazier, and Gaspari 2014). Podobné změny CFTc byly popsány v populaci dárců krve (Mackenzie et al. 2015), pacientů s terminálním renálním selháním na dialýze (Hosseini-Nejad et al. 2015; Chebl et al. 2019) nebo

u zdravých dobrovolníků po protražovaném půstu (Shokoohi et al. 2017), ve všech případech však bez rozšířené hemodynamické monitorace a možnosti korelace změn v CFTc se změnami v CO. Barjaktarevic et al. ve své práci sledoval u pacientů v nediferencovaném šoku změny srdečního výdeje pomocí systému založeného na bioreaktanci. Vzestup CFTc o 7 ms po provedení PLR předpovídal pozitivní odpověď na podání tekutin s vysokou diagnostickou přesností (ROC AUC 0,88) (Barjaktarevic et al. 2018). Naproti tomu Judson et al. uvádějí, že u pacientů v septickém šoku se CFTc po podání tekutin nezměnilo, přestože došlo ke zvýšení MAP (Judson et al. 2021).



Obrázek 6 Průtok krve v a. carotis communis Nákres normální dopplerovské křivky toku krve v arteria carotis communis s vyznačením průtokového času, v tomto případě karotického průtokového času (CFT), a trvání srdečního cyklu. Průtokový čas se měří od začátku vzestupné části křivky po střední část dikrotického zářezu. Adaptováno z (Horejsek et al. 2022)

Hlavními přednostmi arteriálního doppleru jsou jeho neinvazivní charakter a technická nenáročnost, jelikož vyšetřované tepny jsou s výjimkou arteria lienalis povrchově uloženy a snadno dostupné pro ultrazvukové vyšetření. Tato metoda má proto potenciálně velké uplatnění při rychlé diagnostice na urgentních příjmech. Publikované studie se soustředily převážně na pacienty mimo jednotky intenzivní péče (Blehar, Glazier, and Gaspari 2014; Hossein-Nejad et al. 2017; Hossein-Nejad et al. 2015; Chebl et al. 2019; Judson et al. 2021), pro kriticky nemocné je dostupné pouze malé množství dat (Marik et al. 2013; Giroto et al. 2018). Ve většině prací nebyly změny srdečního výdeje měřeny přímo, nýbrž odhadovány v důsledku změn intravaskulárního objemu nebo na podkladě klinického vyšetření (Blehar, Glazier, and Gaspari 2014; Mackenzie et al. 2015; Hossein-Nejad et al. 2015; Shokoohi et al. 2017; Chebl et al. 2019). V neposlední řadě, navzdory relativní technické nenáročnosti této metody byla v několika studiích uváděna nízká reprodukovatelnost výsledků mezi sonografisty (Doctor et al. 2017) a nedostatečná spolehlivost při provádění PLR (Giroto et al. 2018). Rutinní

implementaci arteriálního doppleru do hodnocení fluid rezpozivity proto nelze na základě dostupných dat doporučit.

2.3.8. PLR

Test pasivního zvednutí nohou (passive leg raising, PLR) patří mezi preload modifikující manévry. Jedná se o interní, reverzibilní „tekutinovou výzvu“, při které dojde k přesunu přibližně 300 ml krve z dolních končetin a abdominálního kompartmentu do srdce (Rutlen, Wackers, and Zaret 1981; Keller et al. 2011). Je tak možné opakovaně testovat pacientovu odpověď na podání tekutin způsobem, který je zcela reverzibilní a neriskuje přetížení oběhu tekutinami při opakovaných tekutinových výzvách. Velkou výhodou PLR je nezávislost na způsobu ventilace, která může znesnadnit či zcela znemožnit použití jiných dynamických parametrů fluid rezpozivity, jako například PPV či EEOT.

Základním předpokladem dosažení validních výsledků při použití PLR je dodržení několika základních pravidel, z nichž byla ta nejdůležitější shrnuta v recentním editoriale Monneta et al. (Monnet and Teboul 2015b).

Zaprvé, ve výchozí poloze by pacient měl mít elevovanou horní polovinu těla o 45 °, což pravděpodobně během PLR vede k mobilizaci krve také ze splachnického kompartmentu a zvyšuje senzitivitu PLR (Jabot et al. 2009). V nedávno publikované metaanalýze však nebyl zjištěn signifikantní rozdíl mezi pacienty, jejichž výchozí poloha byla na zádech, oproti pacientům s elevací trupu (Cherpanath et al. 2016).

Zadruhé, hemodynamický dopad PLR by měl být hodnocen měřením srdečního výdeje či odvozených parametrů, a to metodou dostatečně rychlou na to, aby zachytila přechodné změny CO, neboť účinky PLR mohou odeznít již po 1 minutě (Monnet et al. 2006), a zároveň dostatečně přesnou, protože změna preloadu vyvolaná PLR je nižší než u konvenční tekutinové výzvy (viz dále). Uspokojivé výsledky byly publikovány při použití metod analýzy pulzní křivky, jícnového doppleru, karotického a femorálního doppleru, echokardiografie, bioreaktance či vydechovaného oxidu uhličitého. Naopak neuspokojivých výsledků bylo dosaženo při sledování změn arteriálního tlaku (Cherpanath et al. 2016).

Zatřetí, stimulace pacientů při provádění PLR může vyvolat adrenergní odpověď a tím vést k falešně pozitivním výsledkům testu. PLR by proto mělo být provedeno úpravou polohy lůžka nemocného, nikoli přímou elevací dolních končetin. U pacientů při vědomí je důležitá předchozí edukace. Jednou ze známek nežádoucí sympatické stimulace pacienta je významný vzestup tepové frekvence (Monnet and Teboul 2015b).

Prahová hodnota pro odlišení fluid responderů od non-responderů se v dostupných studiích lišila, ale dle metaanalýzy z roku 2016 dokázal vzestup CO o $\geq 10\%$ předpovědět pozitivní odpověď na podání tekutin se senzitivitou 85 % a specificitou 91 %, ROC AUC 0,95 (Monnet, Marik, and Teboul 2016b). Těchto výsledků bylo dosaženo nezávisle na způsobu ventilace, druhu použitého infuzního roztoku, monitorovací metodě či výchozí poloze pacientů.

Použití PLR může být omezeno v několika klinických situacích. U pacientů s kraniotraumatem může horizontalizace pacienta a elevace dolních končetin vést k nežádoucímu zvýšení intrakraniálního tlaku. U pacientů po operacích na dolních končetinách nebo po některých urologických či gynekologických zákrocích může být provádění PLR bolestivé, což může aktivovat sympatický nervový systém a vést k potenciálně falešně pozitivním výsledkům testu. Po amputačních výkonech na dolních končetinách může být výrazně limitována hemodynamická odpověď a tím výpovědní hodnota testu. Sporný je vliv intraabdominální hypertenze na výsledky PLR. Ve studii Mahjoub et al. vedla sice intraabdominální hypertenze k falešné negativitě testu, avšak v ostatních dostupných pracích nebyl intraabdominální tlak měřen, takže dopad intraabdominální hypertenze na spolehlivost PLR zůstává neobjasněn (Mahjoub et al. 2010; Monnet, Marik, and Teboul 2016b).

2.3.9. Tekutinová výzva a minivýzva

Zlatým standardem testování fluid rezpozivity je podání tekutinové výzvy (fluid challenge, FC) a sledování jejího efektu na srdeční výdej. Tekutinová výzva je definovaná jako podání 300-500 ml infuze během 15-30 minut (Marik et al. 2013; Monnet and Teboul 2013; Vincent and Weil 2006), nejčastěji se však setkáváme s podáním 500 ml. Doba podání <15 minut nebo 15-30 minut neměla v metaanalýze vliv na podíl fluid responderů, ale při době trvání infuze >30 minut již podíl responderů významně klesl (Toscani et al. 2017). Typ

infuzního roztoku, ať už krystaloidního či koloidního, se v praxi liší, ale nejčastěji je podáván balancovaný krystaloid (Cecconi et al. 2015).

Vzhledem k omezené výpovědní hodnotě statických parametrů preloadu se doporučuje efekt tekutinové výzvy hodnotit měřením srdečního výdeje či odvozených parametrů (Cecconi, Parsons, and Rhodes 2011). Přestože vzestup arteriálního tlaku je často sledovaným ukazatelem, jeho změny po podání tekutin jsou i u fluid responzivních pacientů variabilní a významně záleží na faktorech jako je arteriální elastance a cévní tonus (Pierrakos et al. 2012).

V situacích, kdy není významná hypovolemie zřejmá, jako například u život ohrožujícího krvácení, v iniciálních fázích septického šoku nebo při těžké dehydrataci, se doporučuje podávání tekutin formou opakovaných tekutinových výzev, kdy je po podání každé z nich znovu přehodnocen přínos a potenciální riziko pokračující tekutinové terapie (Cecconi et al. 2014).

Multicentrická studie FENICE z roku 2015 poukázala na velkou heterogenitu indikace, podávání i monitorace účinku tekutinové výzvy v klinické praxi. Zásadním bylo zjištění, že hemodynamická odpověď pacienta na iniciální FC neměla žádný vliv na další podávání infuzí. Klinické známky hypovolemie byly indikací podání tekutinové výzvy v 80 % případů (hypotenze v 58,7 %, oligurie v 18 % a weaning vazopresorů v 7,1%). V neposlední řadě, u poloviny pacientů nebyla před podáváním tekutin zhodnocena fluid responzivita, a ve zbylé polovině případů bylo nejčastěji sledovaným parametrem CVP, ačkoli je jeho omezená výpovědní hodnota v této indikaci předmětem mnoha prací a metaanalýz. Na participujících pracovištích byly velké rozdíly ve všech aspektech týkajících se FC, od volby objemu a typu roztoku až po hodnocení jejího účinku (Cecconi et al. 2015).

Zásadní nevýhodou tekutinové výzvy je skutečnost, že tento test je zároveň terapeutickou intervencí. Pokud tedy u fluid non-responzivních pacientů nevzroste po podání tekutin srdeční výdej, docílí se pouze zvýšení plicních tlaků a rostou rizika spojená s hypervolemii, zvláště pokud jsou tekutinové výzvy v průběhu onemocnění opakovány. Z tohoto důvodu je preferováno použití jiných parametrů fluid responzivity, například test pasivního zvednutí nohou (Cecconi et al. 2014).

Jako potenciální řešení limitací tekutinové výzvy se nabízí koncept takzvané tekutinové minivýzvy. Ta sestává z podání malého množství tekutiny rychlou infuzí, obvykle se jedná o 50-100 ml podaných během 1 minuty (Muller et al. 2011; Biais, de Courson, et al. 2017); dobrých výsledků bylo dosaženo také při podání 50 ml během 10 vteřin (Wu et al. 2014).

Vzhledem k nízkému objemu podané tekutiny jsou i výsledné změny v srdečním výdeji nízké, proto je nutná dostatečně přesná monitorovací metoda; diagnostický práh pro změnu srdečního výdeje či odvozených parametrů je v průměru 5 % (Messina, Dell'Anna, et al. 2019). Hodnocení CO pomocí analýzy pulzní křivky se zdá být k tomuto účelu dostatečně přesné, dle recentní studie se nejmenší detekovatelná změna srdečního výdeje pohybuje mezi 1 a 2 % (de Courson et al. 2019). V případě využití echokardiografie, přesněji hodnocení VTI ve výtokovém traktu levé komory, je dle jiné práce nejmenší detekovatelná změna 11 % (Jozwiak et al. 2019). Echokardiografie proto může být při hodnocení tekutinové minivýzvy spojena s významnou chybovostí, ačkoli výsledky provedených studií jsou i při nižších prahových hodnotách spojeny s vysokými hodnotami ROC AUC (Xu et al. 2019; Muller et al. 2011).

Ve studii Mullera et al. byly pomocí transtorakální echokardiografie hodnoceny změny VTI ve výtokovém traktu levé komory. Nejlepším prahem pro předpověď fluid reaktivnosti po podání 100 ml koloidu během 1 minuty byl vzestup VTI o $\geq 3\%$, avšak k dosažení lepší reprodukovatelnosti s ohledem na přesnost TTE byl práh změny VTI zvýšen na $\geq 10\%$ (senzitivita 95 %, specificita 78 %, ROC AUC 0,92) (Muller et al. 2011). Podobných výsledků bylo dosaženo při hodnocení CO pomocí analýzy pulzní křivky při prahu změny indexu tepového objemu $\geq 4-6\%$ (Biais, de Courson, et al. 2017; Messina et al. 2021). Slibných výsledků bylo dosaženo také při hodnocení poklesu PPV během podávání tekutinové minivýzvy, avšak zatím pouze ve dvou menších studiích (Mallat et al. 2015; Elsayed et al. 2021).

Většina studií zaměřených na hodnocení přínosu tekutinové minivýzvy k predikci fluid reaktivnosti byla limitována malým vzorkem pacientů, nicméně dosažené výsledky byly potvrzeny dvěma recentními metaanalýzami (Messina, Dell'Anna, et al. 2019; Alvarado Sánchez et al. 2021).

Velkou výhodou tekutinové minivýzvy oproti klasické FC je nízká tekutinová nálož i při opakovaném podání a snížení rizik s ní spojených a také možnost provedení nezávisle na

způsobu ventilace, ventilačních objemech, dechové aktivitě pacienta nebo plicní poddajnosti. Zároveň je její provedení technicky nenáročné a lze ji hodnotit s použitím neinvazivních metod. Je však třeba pamatovat na nízkou amplitudu změn, které tekutinová minivýzva vyvolá, a zvolit dostatečně přesnou monitorovací metodu.

3. Speciální část – Predikce pozitivní odpovědi na podání tekutin v časném pooperačním období u kardiochirurgických pacientů

3.1. Hypotéza

Speciální část této práce zahrnovala dvě fáze. První se zaměřovala na predikci fluid reaktivitu s využitím end-expiračního a end-inspiračního okluzního testu u sedovaných pacientů na umělé plicní ventilaci po příjezdu z operačního sálu. Druhá fáze probíhala následující den u spontánně ventilujících pacientů; zde byla fluid reaktivita předpovídána na základě kolapsibility jugulárních žil, hodnocené pomocí ultrazvuku. Formulovali jsme proto dvě hypotézy, které daly vzniknout dvěma fázím studie:

Fáze 1 – Predikce pozitivní odpovědi na podání tekutin s využitím end-expiračního a end-inspiračního okluzního testu u řízeně ventilovaných pacientů

Hodnocení změn srdečního výdeje prostřednictvím analýzy pulzní arteriální křivky během provádění end-expiračního a end-inspiračního okluzního testu umožňuje u pacientů, kteří jsou sedováni a řízeně ventilováni po elektivní chirurgické revaskularizaci myokardu, spolehlivě předpovědět fluid reaktivitu.

Fáze 2 – Predikce pozitivní odpovědi na podání tekutin na základě kolapsibility jugulárních žil u spontánně ventilujících pacientů

Sonografické hodnocení kolapsibility jugulárních žil umožňuje u pacientů, kteří spontánně ventilují po elektivní chirurgické revaskularizaci myokardu, spolehlivou předpověď fluid reaktivitu.

3.2. Cíle studie

Fáze 1 – Predikce pozitivní odpovědi na podání tekutin s využitím end-expiračního a end-inspiračního okluzního testu u řízeně ventilovaných pacientů

Predikce pozitivní odpovědi na podání tekutin, která je definovaná jako 15% vzestup srdečního výdeje po podání standardní tekutinové výzvy, na základě změn srdečního výdeje během provádění end-expiračního a end-inspiračního okluzního testu.

Fáze 2 – Predikce pozitivní odpovědi na podání tekutin na základě kolapsibility jugulárních žil u spontánně ventilujících pacientů

Predikce pozitivní odpovědi na podání tekutin, která je definovaná jako 10% vzestup srdečního výdeje při provádění testu pasivního zvednutí nohou (PLR), na základě kolapsibility jugulárních žil hodnocené pomocí ultrazvuku.

3.3. Metodika

3.3.1. Pacienti

Tato prospektivní monocentrická studie byla realizována na kardiochirurgické pooperační jednotce intenzivní péče Kliniky anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze, po předchozím schválení Etickou komisí Všeobecné fakultní nemocnice, číslo protokolu 992/19 S-IV.

V první fázi studie byli zařazováni pacienti po elektivní chirurgické revaskularizaci myokardu v období od října 2019 do července 2022, kteří podepsali informovaný souhlas a splňovali vstupní kritéria: sedace a umělá plicní ventilace ventilace, věk nad 18 let, normální systolická funkce levé i pravé komory, definované jako ejekční frakce levé komory (EFLK) > 50 % a frakční změna plochy pravé komory (FAC PK) > 30 %. Předpokladem zařazení byla také indikace pro tekutinovou léčbu ošetřujícím lékařem na základě klinických a laboratorních známek hypovolemie a dostupnost vyšetřujících. Znamky hypovolemie zahrnovaly saturaci kyslíkem v krvi z centrální žíly < 65 %, arteriální laktát > 2 mmol/l, jakoukoliv vazopresorickou podporu noradrenalinem, centrální žilní tlak < 5 mmHg, přítomnost kožní mramoráže. Vyřazovacími kritérii byla spontánní dechová aktivita znemožňující provedení 15vteřinové respirační okluze, jakákoli arytmie, středně závažná až závažná chlopenní vada, agresivní umělá plicní ventilace, definovaná jako pozitivní end-expirační tlak (PEEP) > 10 cmH₂O nebo vrcholový tlak (Paw) > 30 cmH₂O, aplikace inotropik, špatná vyšetřitelnost echokardiografií (echogenicita) a otevřený hrudník. Špatná echogenicita byla definovaná jako nedostatečná vizualizace obou srdečních komor k provedení požadovaných měření.

Do druhé fáze studie byli zařazováni pacienti z první fáze studie, kteří splňovali modifikovaná vstupní kritéria: spontánní ventilace bez nutnosti ventilační podpory, věk nad 18 let, normální systolická funkce levé i pravé komory, definované jako EFLK > 50 % a FAC PK > 30 %. Také ve druhé fázi byla předpokladem zařazení pacientů indikace k volumexpanzi, převážně při známkách hypovolemie či tkáňové hypoperfuze, které zahrnovaly vazopresorickou podporu noradrenalinem, saturaci kyslíkem v krvi z centrální žíly < 65 %, arteriální laktát > 2 mmol/l, CVP < 5 mmHg či přítomnost kožní mramoráže. Vyřazovacími kritérii byly kontraindikace provedení PLR, které zahrnovaly intrakraniální hypertenzi, BMI > 40 a použití kompresních bandáží dolních končetin, dále jakákoli arytmie, středně závažné až

závažné chlopenní vady, intolerance elevace dolních končetin, trombóza jugulárních žil, aplikace inotropik či špatná echogenicita.

3.3.2. Hemodynamická monitorace a sonografická vyšetření

Pacienti byli zajištěni arteriálním katetrem v arteria radialis, centrálním žilním katetrem ve vena jugularis interna a tonometrickou manžetou. Standardní monitorace zahrnovala 5-svodové EKG, invazivní měření systémového a centrálního žilního krevního tlaku, pulzní oxymetrii a tepovou frekvenci (Solar 8000M, GE Healthcare, Chicago, Illinois, USA). Srdeční výdej, srdeční index (cardiac index, CI), tepový objem (stroke volume, SV) a variace tepového objemu (stroke volume variation, SVV) byly kontinuálně měřeny metodou nekalibrované analýzy pulzní arteriální křivky systémem FloTracTM/EV1000TM (Edwards Lifesciences, Irvine, California, USA).

Transtorakální echokardiografické vyšetření bylo prováděno přístrojem GE Vivid S6 s použitím phased-array sondy M4S RS Sector Array Probe (GE Healthcare, Chicago, Illinois, USA). Z apikální čtyřdutinové projekce byla hodnocena ejekční frakce levé komory (EFLK) a frakční změna plochy pravé komory (fractional area change, FAC), přičemž EFLK byla vypočtena pomocí jednorovinné analýzy podle Simpsona. Měření prováděli dva lékaři, kteří jsou držiteli echokardiografických certifikátů. Záznamy vyšetření byly následně analyzovány offline jedním pozorovatelem zaslepeným k ostatním datům.

Vyšetření jugulárních žil bylo také realizováno s použitím přístroje GE Vivid S6, avšak s lineární sondou 9-L RS Linear Array Probe (GE Healthcare, Chicago, Illinois, USA). Sonda byla při vyšetření umístěna kolmo ke kůži v transverzální rovině na úrovni prstencové chrupavky. Správná identifikace vena jugularis interna (internal jugular vein, IJV) byla potvrzena kompresí a barevným Dopplerem. K minimalizaci vlivu zevní komprese sondou bylo aplikováno hojné množství ultrazvukového gelu. Všichni pacienti měli centrální žilní katetr zavedený ve vnitřní jugulární žíle, vyšetřována byla proto vždy kontralaterální IJV, aby se minimalizovalo riziko infekce. Během celého dechového cyklu byl v M-módu zaznamenáván anteroposteriorní (AP) průměr IJV, s následnou kontrolou v B-módu pro ověření správných rozměrů a pozice kurzoru. Vyšetření prováděli dva vyšetřující se zkušenostmi s více než 100

kanylacemi IJV navigovanými ultrazvukem. Záznamy vyšetření byly následně analyzovány offline jedním pozorovatelem, který byl zaslepen k ostatním datům.

Během analýzy byl zaznamenán maximální AP rozměr IJV na konci výdechu (D_{\max}) a minimální rozměr na konci nádechu (D_{\min}). Kolapsibilita IJV (IJVC) byla vypočtena následujícím způsobem:

$$\text{kolapsibilita IJV (\%)} = \frac{D_{\max} - D_{\min}}{D_{\max}}$$

3.3.3. Umělá plicní ventilace

Pacienti byli ventilováni v objemově řízeném/asistovaném režimu (V/ACV, Hamilton C1, Hamilton Medical, Bonaduz, Švýcarsko) s dechovými objemy nastavenými na 7 ml/kg ideální tělesné váhy (ideal body weight, IBW). Ošetřující lékař nastavil frakci kyslíku ve vdechovaném vzduchu (FiO_2), pozitivní end-expirační tlak (positive end-expiratory pressure, PEEP) a dechovou frekvenci podle vstupních hodnot arteriálních krevních plynů. Ve studijní populaci se PEEP pohyboval mezi 4 a 6 cmH₂O, dechová frekvence mezi 10 a 14 a FiO_2 mezi 0,4 a 0,5. Žádný z těchto parametrů nebyl během studie upravován.

3.3.4. Protokol 1. fáze studie (0. pooperační den)

Po skončení operačního výkonu byli pacienti sedováni kontinuální intravenózní infuzí propofolu a převezeni na jednotku intenzivní péče. Při příjmu byly parametry umělé plicní ventilace nastaveny dle studijního protokolu a následně upraveny podle výsledků ze vstupní analýzy krevních plynů z arteriální a centrální žilní krve, poté byl zhotoven rentgenový snímek hrudníku. Střední arteriální tlak (mean arterial pressure, MAP) byl udržován mezi 65 a 80 mmHg pomocí kontinuální nitrožilní infuze noradrenalinu.

Zařazení pacientů do studie bylo podmíněno indikací tekutinové výzvy ošetřujícím lékařem a potvrzením dostatečné echogenicity. Všichni pacienti byli umístěni v poloze na zádech s elevací horní poloviny těla o 15 °. První soubor hemodynamických a echokardiografických měření byl zaznamenán vstupně. Druhý a třetí soubor byl zaznamenán před provedením a po provedení end-expiračního okluzního testu (EEOT). End-expirační

okluzní test byl proveden způsobem analogickým tomu, který ve své původní práci popsal Monet et al., tedy pozastavením dechového cyklu ventilátoru ve výdechu na dobu 15 vteřin a záznamem údajů během posledních 5 vteřin (Monnet et al. 2009). Čtvrtý a pátý soubor vyšetření byl zaznamenán před provedením a po provedení end-inspiračního okluzního testu (EIOT). Ta byla provedena analogicky end-expirační okluzi způsobem popsaným v původní práci Jozwiaka et al., tedy pozastavením dechového cyklu ventilátoru v nádechu na dobu 15 vteřin a záznamem údajů během posledních 5 vteřin (Jozwiak et al. 2017). Po každé respirační okluzi byla ponechána 1 minuta pro návrat hemodynamických parametrů k výchozím hodnotám. Poslední soubory hodnot byly zaznamenány před podáním a po podání tekutinové výzvy (fluid challenge, FC), která byla definovaná jako bolus sukcinylované želatiny (Geloplasma, Fresenius Kabi, Praha, Česká republika) v dávce 7 ml/kg IBW podaný během 15 minut. Na základě odpovědi na tekutinovou výzvu, definované jako vzestup CI o $\geq 15\%$, byli pacienti rozděleni do dvou skupin na tzv. fluid responders a fluid non-responders. U obou skupin byly porovnávány hemodynamické parametry ve výchozím stavu, po provedení respiračních testů a po podání tekutinové výzvy, stejně jako základní demografické a anamnestické údaje.

3.3.5. Protokol 2. fáze studie (1. pooperační den)

První pooperační den byli pacienti plně při vědomí bez potřeby sedace a ventilovali spontánně s dodatečným podáním kyslíku skrze kyslíkové hroty dle potřeby. Pacienti byli umístěni v poloze na zádech s elevací horní poloviny těla o 30° . Před zařazením do studie bylo provedeno echokardiografické vyšetření, ověřena zařazovací a vyřazovací kritéria a provedeno ultrazvukové vyšetření jugulárních žil. Následně byla lůžka pacientů nastavena do polohy pro PLR, kdy horní polovina těla byla v horizontále a nohy elevované do 45° . Okamžitě bylo zopakováno vyšetření jugulárních žil a zároveň byly zaznamenávány hemodynamické parametry ke zhodnocení amplitudy změn vyvolaných PLR, které mohou zcela odeznít během jedné minuty (Monnet et al. 2006). Poté byla lůžka nastavena do výchozí polohy a ověřen návrat hemodynamických parametrů k výchozím hodnotám. Dávky vazoaktivních látek zůstaly během celého studijního protokolu nezměněné. Na základě reakce na PLR, definované jako vzestup CI o $\geq 10\%$ (Cherpanath et al. 2016), byli pacienti opět rozděleni do dvou skupin na

respondery a non-respondery. U obou skupin byly porovnány hemodynamické parametry ve výchozím stavu a během PLR, stejně jako základní demografické a anamnestické údaje.

3.3.6. Statistická analýza

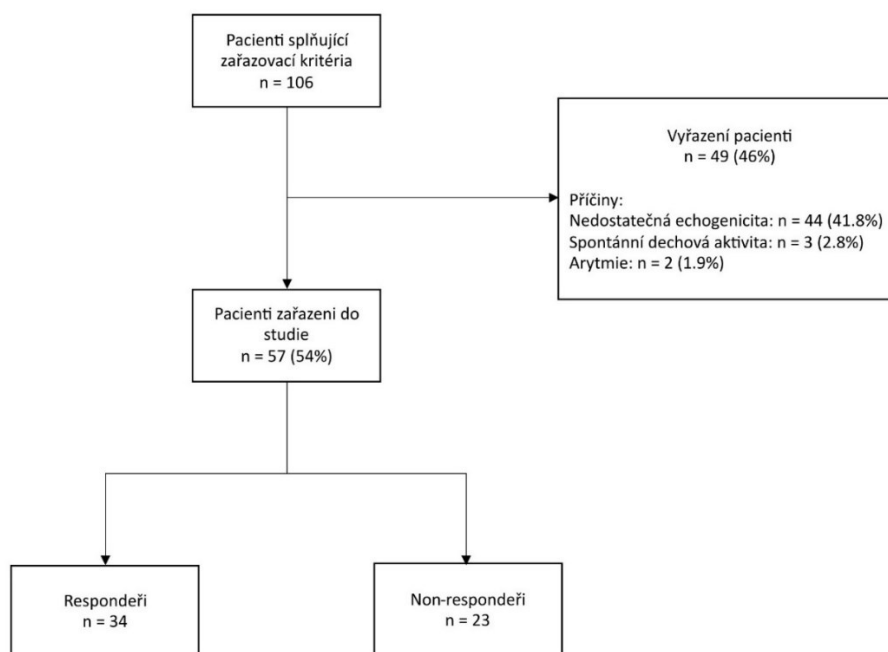
Pro statistickou analýzu bylo použito prostředí R verze 4.2.2 (R Development Core Team 2022) s grafickým uživatelským rozhraním RStudio verze 2022.07.2 (RStudio Team 2022). Zpracování dat a vizualizace byly prováděny pomocí sady knihoven pro analýzu dat Tidyverse verze 1.3.2 (Wickham et al. 2019). Byla provedena exploratorní analýza všech parametrů. Normalita rozdělení dat byla ověřena Kolmogorov-Smirnovovým testem. Data byla sumarizována jako medián [rozsah kvartilů] nebo průměr \pm (směrodatná odchylka) dle distribuce. Pro porovnání kategorických proměnných byl použit chí-kvadrát test, následovaný Fisherovým exaktním testem dle potřeby. Rozdíly mezi skupinami byly hodnoceny pomocí Studentova t-testu pro normálně distribuované proměnné a Wilcoxonova testu pro nenormálně distribuované proměnné. Schopnost predikovat pozitivní odpověď na podání tekutin pomocí změn CI indukovaných jednotlivými respiračními okluzními testy nebo jejich kombinací, stejně jako predikční schopnost kolapsibility jugulárních žil, byla hodnocena pomocí logistické regrese následované ROC analýzou. Youdenův index (citlivost + specificita - 1) (Youden 1950) byl použit pro binarizaci spojitých proměnných a pro výpočet optimálních prahových hodnot, knihovna Cutpointr verze 1.1.2 (Thiele and Hirschfeld 2021). Senzitivita, specificita a pozitivní a negativní prediktivní hodnoty byly vypočítány pro všechny parametry. P-hodnota <0.05 byla považována za statisticky významnou.

3.4. Výsledky

Fáze 1 – Predikce pozitivní odpovědi na podání tekutin s využitím end-expiračního a end-inspiračního okluzního testu u řízeně ventilovaných pacientů

3.4.1. Charakteristika pacientů

Během studijního období (říjen 2019 až červenec 2022) splnilo všechna inkluzní kritéria 106 pacientů. Z nich bylo 44 (41,5 %) vyřazeno kvůli nedostatečné echogenicitě, což je v souladu s výsledky předchozích studií (Flynn et al. 2010; Beaulieu and Marik 2005). Další tři pacienti (2,8 %) byli vyřazeni kvůli spontánní dechové aktivitě, která bránila provedení respiračních okluzních testů, a dva (1,9 %) pro arytmie, které způsobovaly hemodynamickou nestabilitu (obr. 7). Charakteristiky 57 zařazených pacientů jsou sumarizovány v tab. 2. Třicet čtyři z nich (59,6 %) bylo fluid responderů. Ve výchozím stavu nebyly mezi studijními skupinami signifikantní rozdíly, s výjimkou hodnot EuroSCORE II, které bylo 0,89 [0,68–1,47] u responderů ve srovnání s 1,25 [0,91–1,62] u nonresponderů ($P = 0,04$).



Obrázek 7 Schéma zařazování pacientů

Tabulka 2 Charakteristika studijní populace

	Responderi n = 34	Non-responderi n = 23	P
Věk (roky)	65 ± 9	66 ± 8	0,3
Pohlaví (muži/ženy)	26/8	19/4	0,7
BMI	30,5 [26,4–32,7]	28,7 [25,7–32,9]	0,4
EuroSCORE II (%)	0,89 [0,68–1,47]	1,25 [0,91–1,62]	0,04
Hypertenze, n	32 (97 %)	23 (100 %)	> 0,9
Diabetes mellitus, n	10 (29 %)	7 (30 %)	> 0,9
CHOPN, n	7 (21 %)	2 (9 %)	0,3
Onemocnění periferních tepen, n	6 (18 %)	8 (35 %)	0,2
Renální insuficience, n	1 (3 %)	2 (9 %)	0,6
LV EF (%)	61 ± 5,7	61 ± 7,5	> 0,9
RV FAC (%)	47,2 ± 10,5	45,1 ± 10,9	0,5
Použití MTO, n (%)	4 (12 %)	2 (9 %)	> 0,9
Použití noradrenalinu, n	19 (56 %)	16 (70 %)	0,6
Dávka noradrenalinu (µg/kg/min)	0,02 [0–0,07]	0,04 [0,01–0,08]	0,3
Dechový objem (mL)	530 [500–568]	520 [500–560]	0,7
Dechová frekvence (dechy za minutu)	12 [12–12]	12 [12–12]	0,3
PEEP (cm H ₂ O)	5 [5–5]	5 [5–5]	0,6
Vrcholový inspirační tlak (cm H ₂ O)	17 [16–20]	17 [15,5–20]	> 0,9
Statická poddajnost (mL/cm H ₂ O)	56 ± 15	52 ± 10	0,2

BMI, body mass index; CHOPN, chronická obstrukční plicní nemoc; LV EF, ejekční frakce levé komory; RV FAC, frakční změna plochy pravé komory; MTO, mimotělní oběh; IBW, ideální tělesná váha; PEEP, pozitivní end-expirační tlak.

Hodnoty jsou vyjádřeny jako průměr ± standardní odchylka nebo jako medián [rozsah kvartilů], dle distribuce.

3.4.2. Hemodynamické účinky EEOT, EIOT a tekutinové výzvy

Počáteční hodnota variability tepového objemu (SVV) byla signifikantně vyšší u responderů než u non-responderů ($17,1 \pm 7,9$ vs $12,9 \pm 5,1$, $P < 0,05$). Všechny ostatní hemodynamické parametry, včetně variací mezi výchozími hodnotami před provedením EEOT, EIOT a podáním tekutinové výzvy (FC), se mezi skupinami významně nelišily (viz tab. 3).

U responderů byla ve srovnání s non-respondery pozorována tendence k výraznějším změnám srdečního indexu (CI) a tepového objemu (SV) během EIOT a EEOT, a to i při kombinaci změn vyvolaných oběma testy (CI: 19 ± 11 vs $16 \pm 10\%$, $P = 0,4$; SV: 20 ± 12 vs $16 \pm 10\%$, $P = 0,2$), viz obr. 8. Tyto rozdíly však v naší studii nedosáhly statistické významnosti. Podání tekutinové výzvy vedlo k značně vyššímu nárůstu CI ve skupině responderů oproti non-responderům (26 ± 8 vs $7 \pm 4\%$, $P < 0,05$), podobně jako v případě SV (29 ± 13 vs $11 \pm 7\%$, $P < 0,05$). Přehled změn hemodynamických parametrů indukovaných respiračními okluzními testy a tekutinovou výzvou je sumarizován v tab. 4. Rychlost infuze noradrenalinu zůstala během studijního protokolu konstantní.

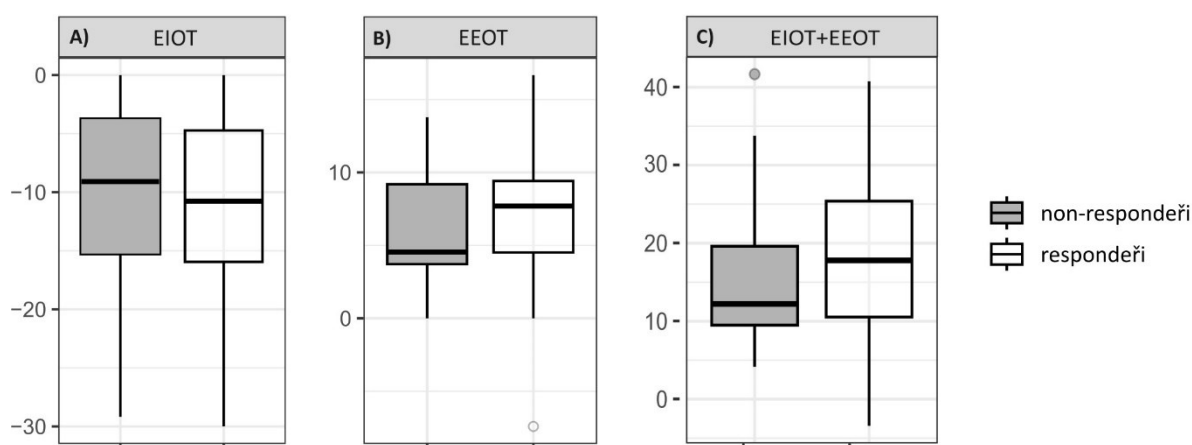
Tabulka 3 Přehled hemodynamických parametrů Hemodynamické parametry před provedením a po provedení end-inspiračního okluzního testu (EIOT), před provedením a po provedení end-expiračního okluzního testu (EEOT) a před podáním a po podání tekutinové výzvy (FC)

	EIOT		EEOT		FC	
	Před	Po	Před	Po	Před	Po
HR (min⁻¹)						
respondeři	74,1	± 74,6	± 74,2 ± 14	73,6 ± 14	74,6	± 72,4 ±
non-respondeři	13,6	13,9	73,8 ± 13,5	73,3 ± 13,6	13,6	12,9
	74 ± 13,3	73,9 ± 13,8		13,4	74,3 ± 13,5	72,5 ± 13,5
MAP (mmHg)						
respondeři	74,6 ± 8,5	71,4 ± 9,5	74,7 ± 8,7	76,1 ± 9,7	75,6 ± 7,6	82,2 ±
non-respondeři	73,5 ± 8,6	71,8 ± 10,5	72,3 ± 8	74 ± 8,4	72,8 ± 7,4	11,8
						78,4 ± 11,5
CVP (mmHg)						
respondeři	5,4 ± 2,4	6,4 ± 2,6	5,3 ± 2,2	4,5 ± 2,3	5,4 ± 2,2	7,2 ± 2,3
non-respondeři	6,4 ± 2,4	7,3 ± 3	6,2 ± 2,6	6,2 ± 3,1	6,3 ± 2,7	7,9 ± 2,8
CI (L/min/m²)						
respondeři	2,5 ± 0,5	2,2 ± 0,6	2,4 ± 0,5	2,6 ± 0,6	2,4 ± 0,5	3,1 ± 0,7
non-respondeři	2,8 ± 0,7	2,5 ± 0,7	2,8 ± 0,7	2,9 ± 0,8	2,9 ± 0,8 ^a	3,1 ± 0,8

	EIOT		EEOT		FC			
	Před	Po	Před	Po	Před	Po		
SV (mL)								
respondeři	66,9	± 58,4	± 66,7	± 16,4	71,4	± 66,7	± 84,7	±
non-respondeři	16,6	16,3	75,7	± 24,8	15,9	16,7	16,9	
	76,6	± 69,9	±		80,3	± 78,2	± 86,2	±
	25,7	26,5			25,5	26,8	27,4	
SVV (%)								
respondeři	17,1 ± 7,9	16,8 ± 7	17,1 ± 8,3	10,5 ± 6,8	16,6 ± 8,3	7,6 ± 3,0		
non-respondeři	12,9 ± 5,1 ^a	12,8	± 12,9 ± 5,5 ^a	8,2 ± 6,2	12,3 ± 5,1	6,6 ± 2,7		
		6,1 ^a						

HR, tepová frekvence; MAP, střední arteriální tlak; CVP, centrální žilní tlak; CI, srdeční index; SV, tepový objem; SVV, variace tepového objemu.

Hodnoty jsou vyjádřeny jako průměr ± standardní odchylka. ^aP < 0.05, respondeři vs. non-respondeři.



Obrázek 8 Krabicové grafy změn CI Krabicové grafy znázorňující změny CI během A) EIOT, B) EEOT a C) EIOT + EEOT

Tabulka 4 Přehled změn hemodynamických parametrů Změny hemodynamických parametrů po provedení respiračních okluzních testů a podání tekutinové výzvy

	EIOT	EEOT	EIOT+EEOT	FC
Δ HR (%)				
respondeři	1 ± 3	-1 ± 2	-1 ± 4	-2 ± 6
non-respondeři	0 ± 3	-1 ± 2	0 ± 4	-3 ± 6
Δ MAP (%)				
respondeři	-4 ± 7	2 ± 5	3 ± 9	9 ± 13
non-respondeři	-3 ± 6	2 ± 4	3 ± 7	8 ± 14
Δ CVP (%)				
respondeři	19 ± 26	-16 ± 24	-34 ± 38	36 ± 30
non-respondeři	14 ± 23	-5 ± 24	-18 ± 36	48 ± 90 ^a
Δ CI (%)				
respondeři	-12 ± 9	7 ± 4	19 ± 11	26 ± 8
non-respondeři	-10 ± 8	6 ± 4	16 ± 10	7 ± 4 ^a
Δ SV (%)				
respondeři	-13 ± 9	8 ± 6	20 ± 12	29 ± 13
non-respondeři	-10 ± 8	7 ± 4	16 ± 10	11 ± 7 ^a
Δ SVV (%)				
respondeři	2 ± 19	-31 ± 42	33 ± 41	-50 ± 20
non-respondeři	0 ± 24	-34 ± 45	34 ± 53	-33 ± 55

EIOT, end-inspirační okluzní test; EEOT, end-expirační okluzní test; FC, tekutinová výzva; HR, tepová frekvence; MAP, střední arteriální tlak; CVP, centrální žilní tlak; CI, srdeční index; SV, tepový objem; SVV, variace tepového objemu.
Hodnoty jsou vyjádřeny jako průměr ± standardní odchylka. ^aP < 0.05, respondeři vs. non-respondeři.

3.4.3. Predikce fluid rezponzivity

V naší studii nebyly EIOT, EEOT a ani jejich kombinace spolehlivým nástrojem k předpovědi fluid rezponzivity. Při EIOT predikoval pokles CI o 8,3 % pozitivní odpověď na podání tekutin se senzitivitou 64,7 %, specificitou 57,8 % a ROC AUC 0,55. Podobných výsledků bylo dosaženo při EEOT, kde vzestup CI o 5,3 % předpovídal fluid rezponzivitou se senzitivitou 70,6 %, specificitou 60,9 % a ROC AUC 0,59. Kombinace obou respiračních okluzních testů vedla pouze k mírně lepším výsledkům; celková změna CI o 16,7 % umožnila predikovat pozitivní odpověď na podání tekutin se senzitivitou 61,8 %, specificitou 69,6 % a ROC AUC 0,59. Podobných výsledků bylo dosaženo při sledování změn SV místo CI (viz tab. 5).

Nejvyšší, avšak stále ne zcela uspokojivou spolehlivost pro klinickou praxi, vykazovala variace tepového objemu (SVV) před tekutinovou výzvou. Hodnoty SVV vyšší než 14 % předpovídaly fluid rezponzivitou se senzitivitou 63,1 % a specificitou 69,6 %, ROC AUC 0.65.

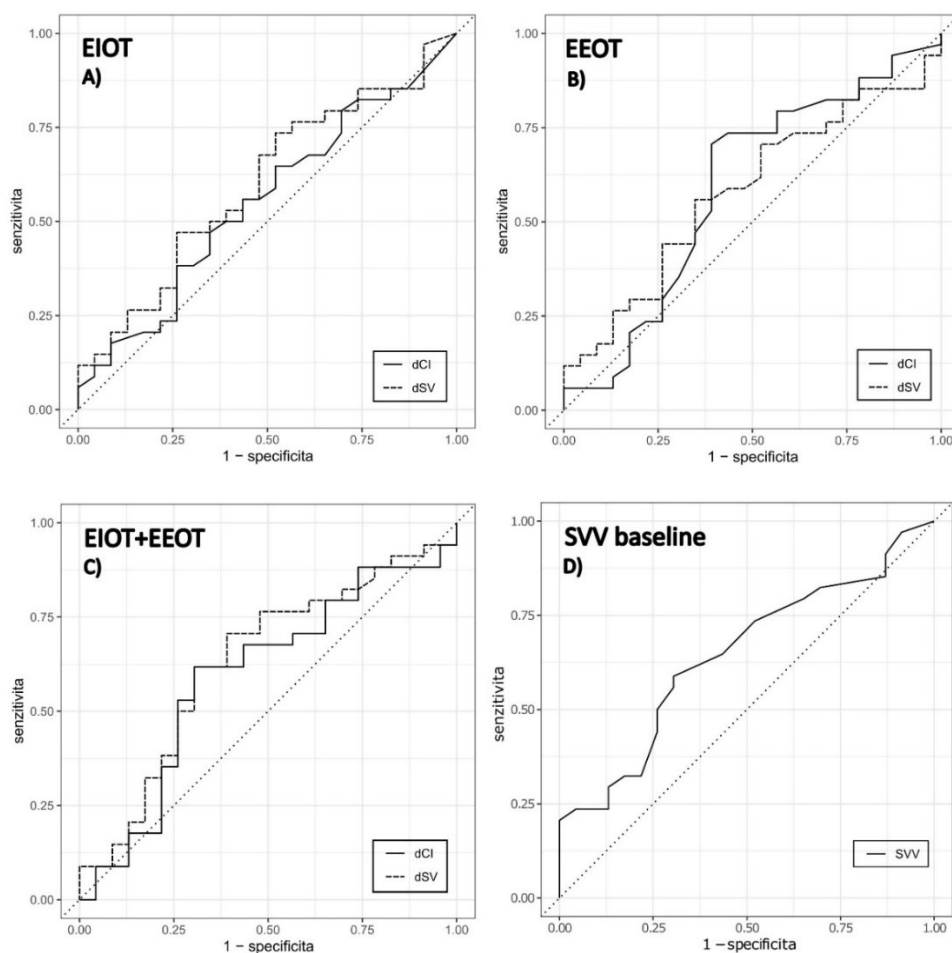
ROC křivky pro predikci fluid rezponzivity na základě změn CI a SV během EIOT, EEOT a jejich kombinace, stejně jako pro SVV před podáním tekutinové výzvy, jsou znázorněny na obr. 9. Souhrn optimálních prahových hodnot, senzitivity, specificity a pozitivních a negativních predikčních hodnot je předkládán v tab. 5.

Tabulka 5 Srovnání vybraných parametrů využitých k predikci fluid rezponzivity

	Prahová hodnota	Senzitivita (%)	Specificita (%)	PPV (%)	NPV (%)	ROC AUC
Δ CI						
EIOT	-8,3	64,7	47,8	55,3	57,5	0,552
EEOT	5,3	70,6	60,9	64,3	67,4	0,590
EIOT + EEOT	16,7	61,8	69,6	67	65	0,593

	Prahová hodnota	Senzitivita (%)	Specifická (%)	PPV (%)	NPV (%)	ROC AUC
Δ SV						
EIOT	-6	73,5	47,8	58,4	64,3	0,598
EEOT	7	55,9	65,2	61,6	59,7	0,580
EIOT + EEOT	15,8	70,6	60,9	64,3	67,4	0,631
SVV						
	14	58,8	69,6	65,9	62,8	0,645

PPV, pozitivní predikční hodnota; NPV, negativní predikční hodnota; EIO, end-inspiratory occlusion test; EEO, end-expiratory occlusion test; CI, cardiac index; SV, stroke volume; SVV, stroke volume variation.

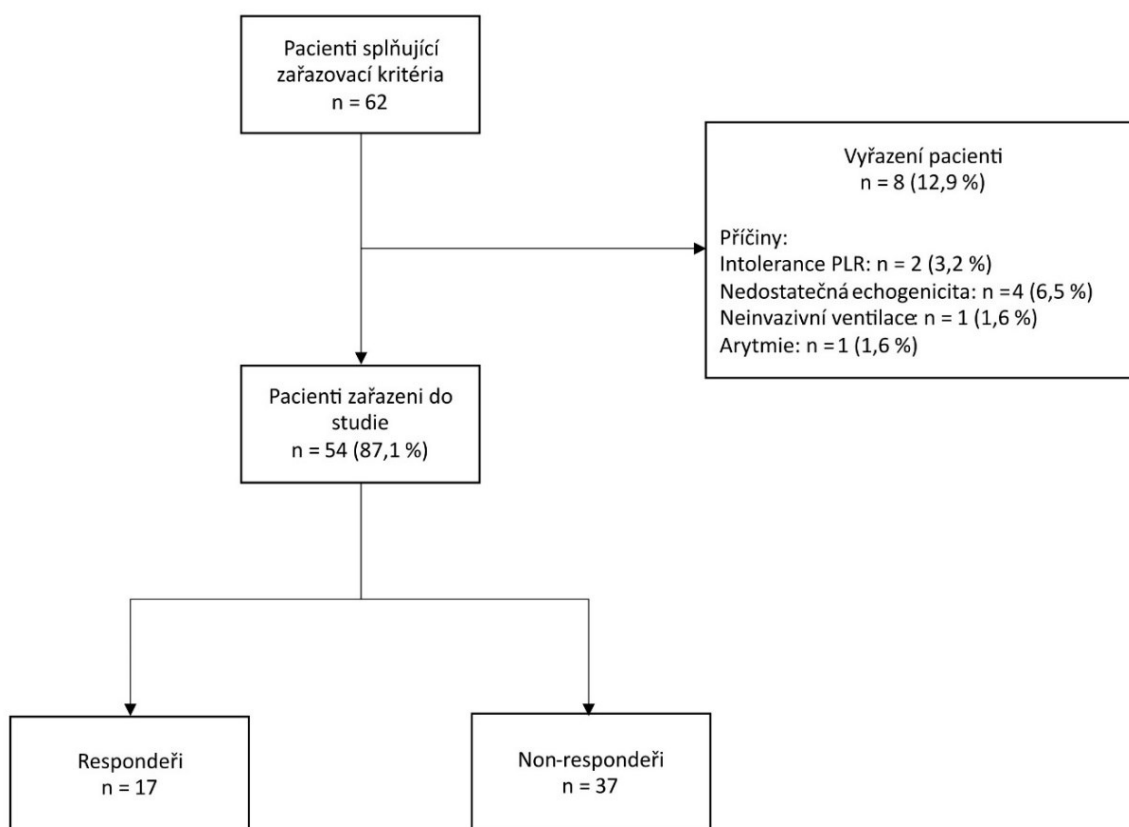


Obrázek 9 ROC křivky pro predikci fluid reaktivy na základě sledovaných parametrů ROC (receiver operating characteristic) křivky pro predikci fluid reaktivy na základě změn CI a SV během A) EIOT, B) EEOT a C) kombinace obou; D) ROC křivka pro predikci fluid reaktivy na základě SVV před podáním tekutinové výzvy

Fáze 2 – Predikce pozitivní odpovědi na podání tekutin na základě kolapsibility jugulárních žil u spontánně ventilujících pacientů

3.4.4. Charakteristika pacientů

Kandidáty pro zařazení do druhé fáze studie bylo celkem 62 pacientů z první fáze. Z nich byli dva (3,2 %) vyřazeni pro intoleranci PLR, čtyři (6,5 %) pro echogenicitu nedostatečnou k provedení nutných měření dle protokolu, jeden (1,6 %) pro atelektázu plic vyžadující neinvazivní ventilaci, a jeden (1,6 %) pro hemodynamicky významnou arytmií (obr. 10). Charakteristiky 54 zařazených pacientů jsou sumarizovány v Tab. 6. Sedmnáct pacientů (31,5 %) bylo fluid responderů a třicet sedm (68,5 %) bylo non-responderů. Mezi skupinami nebyly ve výchozím stavu zjištěny žádné statisticky významné rozdíly.



Obrázek 10 Schéma zařazování pacientů

Tabulka 6 Charakteristika studijní populace

	Respondeři n=17	Non-respondeři n=37	P
Věk (roky)	63 ± 8	65 ± 9	0,5
Pohlaví (muži/ženy)	13/4	30/7	0,7
BMI	28,5 ± 4	29,9 ± 4,4	0,3
EuroSCORE II (%)	1,2 [0,8 – 1,31]	1,03 [0,71 – 1,6]	0,8
Hypertenze, n	17 (100 %)	36 (97 %)	> 0,9
Diabetes mellitus, n	2 (12 %)	14 (38 %)	0,05
CHOPN, n	3 (18 %)	6 (16 %)	> 0,9
Onemocnění periferních tepen, n	5 (29 %)	9 (24 %)	0,7
Renální insuficience, n	0 (0 %)	4 (11 %)	0,3
LV EF (%)	61 ± 6	61 ± 6	> 0,9
RV FAC (%)	47 ± 13	47 ± 10	0,8
Použití MTO, n (%)	0 (0 %)	5 (14 %)	0,2
Použití noradrenalinu, n	13 (76 %)	22 (59 %)	0,5
Dávka noradrenalinu (µg/kg/min)\	0,04 ± 0,04	0,04 ± 0,04	0,9
Bolest (NRS skóre)	2 [1 – 3]	3 [1 – 3]	0,6

BMI, body mass index; CHOPN, chronická obstrukční plicní nemoc; LV EF, ejekční frakce levé komory; RV FAC, frakční změna plochy pravé komory; MTO, mimotělní oběh; NRS, numerical rating scale. Hodnoty jsou vyjádřeny jako průměr ± standardní odchylka nebo jako medián [rozsah kvartilů], dle distribuce.

3.4.5. Hemodynamické parametry a jugulární žíly

Počáteční tepová frekvence, krevní tlak, srdeční index (CI) i tepový objem (SV) byly ve skupině responderů nižší ve srovnání s non-respondery. Tyto rozdíly dosáhly statistické významnosti u středního arteriálního tlaku (MAP) (73 ± 7 vs 79 ± 10 , $P = 0,02$) a CI ($3,0 \pm 0,6$ vs $3,5 \pm 1,0$, $P = 0,03$). Během testu pasivního zvednutí nohou (PLR) byly pozorovány signifikantní rozdíly v MAP (71 ± 9 vs 80 ± 10 , $P = 0,002$) a také v systolickém a diastolickém tlaku (117 ± 18 vs 130 ± 16 , $P = 0,02$ a 50 ± 10 vs 56 ± 9 , $P = 0,04$). Změna CI byla signifikantní pouze ve skupině responderů (17 ± 4 vs $1 \pm 6\%$, $P < 0,001$), přičemž absolutní hodnoty CI se v obou skupinách dostaly na srovnatelnou úroveň ($3,5 \pm 0,7$ vs $3,6 \pm 1,1$, $P = 0,9$). Podobných výsledků bylo dosaženo při sledování změn SV a jeho absolutních hodnot. Variabilita tepového objemu (SVV) byla ve výchozím stavu podobná v obou skupinách a během PLR se nezměnila signifikantně, což je u spontánně ventilujících pacientů očekávané.

Průměr IJV před provedením PLR byl významně nižší u responderů ve srovnání s non-respondery jak na konci výdechu (D_{\max} , $0,68 \pm 0,42$ vs $0,95 \pm 0,42$, $P = 0,04$), tak na konci nádechu (D_{\min} , $0,43 \pm 0,35$ vs $0,67 \pm 0,44$, $P = 0,04$). Kolapsibilita jugulárních žil byla srovnatelná mezi oběma skupinami jak před ($34,8 \pm 25,0$ vs $32,3 \pm 27,1$ %, $P = 0,7$), tak i během PLR ($25,0 \pm 28,56$ vs $23,17 \pm 19,42$ %, $P = 0,8$). Rozdíly v kolapsibilitě jugulárních žil při PLR nebyly mezi skupinami statisticky významné. Během PLR se rovněž vytratily statisticky významné rozdíly v rozměrech IJV při nádechu i výdechu. Úplný výčet změřených hemodynamických a sonografických parametrů je prezentován v tab. 7.

Tabulka 7 Přehled hemodynamických parametrů Hemodynamické parametry a rozměry IJV před a při provedení PLR

	Před PLR	Při PLR
HR (min⁻¹)		
respondeři	81±12	80±11
non-respondeři	87±12	86±12
SBP (mmHg)		
respondeři	118±17	117±18
non-respondeři	128±17	130±16 ^a
DBP (mmHg)		
respondeři	54±7	50±10
non-respondeři	55±9	56±9 ^a
MAP (mmHg)		
respondeři	73±7	71±9
non-respondeři	79±10 ^a	80±10 ^a
CVP (mmHg)		
respondeři	4,2±2,8	7,2±3,6
non-respondeři	6,0±4,2	8,0±3,6
CI (L/min/m²)		
respondeři	3,0±0,6	3,5±0,7
non-respondeři	3,5±1,0 ^a	3,6±1,1
SV (mL)		
respondeři	74,2±13,2	85,7±15,7
non-respondeři	80,0±23,8	82,0±25,8

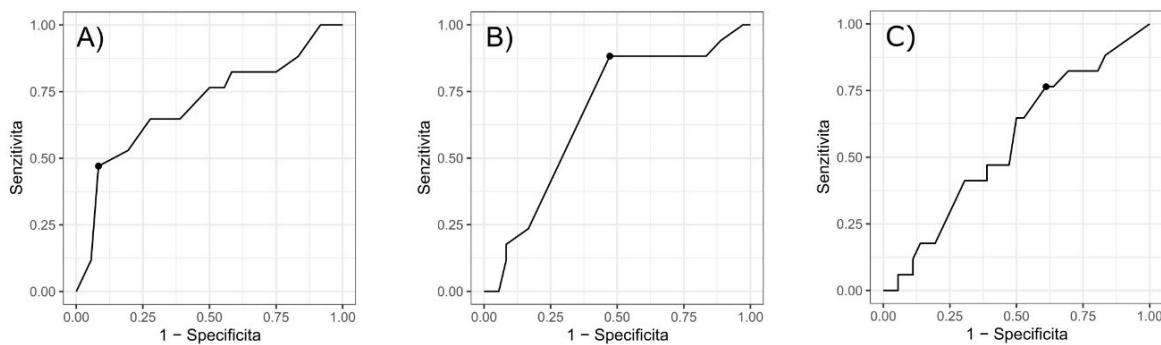
	Před PLR	Při PLR
SVV (%)		
respondeři	14,6±5,6	15,0±4,6
non-respondeři	15,9±6,3	16,1±6,0
IJV v exspiriu (cm)		
respondeři	0,68±0,42	1,08±0,39
non-respondeři	0,95±0,42 ^a	1,19±0,42
IJV v inspiriu (cm)		
respondeři	0,43±0,35	0,82±0,46
non-respondeři	0,67±0,44 ^a	0,94±0,45
kolapsibilita IJV (%)		
respondeři	34,8±25,0	25,0±28,56
non-respondeři	32,3±27,1	23,17±19,42

HR, tepová frekvence; SBP, systolický krevní tlak; DBP, diastolický krevní tlak; MAP, střední arteriální tlak; CVP, centrální žilní tlak; CI, srdeční index; SV, tepový objem; SVV, variace tepového objemu, IJV, vena jugularis interna.
Hodnoty jsou vyjádřeny jako průměr ± standardní odchylka. ^aP < 0.05, respondeři vs. non-respondeři, ^bP < 0.05, hodnoty vstupně vs. po PLR.

3.4.6. Predikce fluid rezpozivity

ROC analýza ukázala, že žádný ze sledovaných parametrů nepredikoval fluid rezpozivitu s vysokou přesností. Průměr IJV na konci výdechu (D_{max}) před provedením PLR $\leq 0,4$ cm předpovídal pozitivní reakci na podání tekutin se senzitivitou 47,1 % a specificitou 91,7 %, ROC AUC 0,7. Průměr IJV na konci nádechu (D_{min}) před provedením PLR $\leq 0,5$ cm predikoval fluid rezpozivitu se senzitivitou 88,2 % a specificitou 52,3 %, ROC AUC 0,67. Kolapsibilita IJV před provedením PLR si vedla o něco hůře, při prahu ≥ 20 % byla senzitivita 76,5 % a specificita 38,9 %, ROC AUC 0,55.

ROC křivky pro průměry IJV na konci nádechu a výdechu a pro kolapsibilitu jugulárních žil jsou znázorněny na obr. 11. Souhrn senzitivity, specifity, pozitivních a negativních predikčních hodnot a optimálních prahových hodnot pro jednotlivé parametry je uveden v tab. 8.



Obrázek 11 ROC křivky pro predikci fluid reznzivity na základě hodnocení IJV ROC křivky pro predikci fluid reznzivity na základě A) průměru IJV před provedením PLR v exspiriu (D_{max}), B) průměru IJV před provedením PLR v inspiriu (D_{min}) a C) kolapsibility IJV před PLR.

Tabulka 8 Srovnání vybraných parametrů použitých k predikci fluid reznzivity

	Práh	Senzitivita (%)	Specificita (%)	PPV (%)	NPV (%)	ROC AUC
IJVd exp (D_{max})	0,4	47,1	91,7	85,5	63,5	0,70
IJVd insp (D_{min})	0,5	88,2	52,3	64,7	81,3	0,67
IJVC	20	76,5	38,9	55,8	62,9	0,55

PPV, pozitivní predikční hodnota; NPV, negativní predikční hodnota; IJVd exp, průměr IJV před provedením PLR v exspiriu; IJVd insp, průměr IJV před provedením PLR v inspiriu; IJVC, kolapsibilita IJV před provedením PLR.

3.5. Diskuze

Fáze 1 – Predikce pozitivní odpovědi na podání tekutin s využitím end-expiračního a end-inspiračního okluzního testu u řízeně ventilovaných pacientů

Výsledky první fáze naší studie u uměle ventilovaných kardiochirurgických pacientů na jednotce intenzivní péče nepotvrdily dříve uváděnou spolehlivost EEOT pro predikci fluid reaktivitu. Několik možných vysvětlení, která zároveň představují limitace této studie, může objasnit rozpor s dříve publikovanými výsledky. EEOT bylo v poslední době opakovaně využito k předpovědi pozitivní odpovědi na podání tekutin s excelentními výsledky na operačním sále (Biais, Larghi, et al. 2017; Messina, Montagnini, et al. 2019) i v intenzivní péči (Monnet et al. 2009; Depret et al. 2019; Silva et al. 2013; Monnet, Bleibtreu, et al. 2012). Protože diagnostický práh EEOT se blíží přesnosti rutinně využívaných metod (Hadian et al. 2010), obzvláště echokardiografie (Lamia et al. 2007; Jozwiak et al. 2019), zvolili Jozwiak et al. ve své studii kombinaci EEOT a EIOT, čímž zvýšili diagnostický práh za použití transtorakální echokardiografie na 13 % při zachování vysoké senzitivity a specificity (Jozwiak et al. 2017). Tyto výsledky byly replikovány v pozdější práci podobného týmu autorů s využitím jícnového doppleru, avšak s nižším diagnostickým prahem (Depret et al. 2019). V recentní metaanalýze zaměřené na využití EEOT k predikci fluid reaktivitu, která analyzovala 13 studií, byla sumární senzitivita 85 %, specificita 88 % a ROC AUC 0,91 pro vzestup srdečního výdeje během EEOT o 5,1 % (Gavelli et al. 2020). Mezi studiemi, které k detekci změn CO používaly echokardiografii a analýzu pulzní arteriální křivky, nebyl popsán signifikantní rozdíl, a test si zachoval spolehlivost při různých nastaveních PEEP a dechových objemech.

Existuje však několik prací, ve kterých respirační okluzní testy predikovaly fluid reaktivitu méně spolehlivě; zdá se, že při určité prahové velikosti dechového objemu EEOT ztrácí svoji diagnostickou přesnost. Ačkoli podle některých dostupných prací si EEOT zachovává spolehlivost i při ventilaci s nízkým PEEP či nízkými dechovými objemy (Gavelli et al. 2020), pouze dvě studie kombinovaly obě tato nastavení zároveň (Silva et al. 2013; Biais, Larghi, et al. 2017). Pokud ve studiích s protektivní ventilací klesly dechové objemy na 6 ml/kg, nedokázalo EEOT spolehlivě rozlišit fluid respondery od non-responderů (Myatra et al. 2017;

Messina, Montagnini, et al. 2019; Yonis et al. 2017). V naší studii byli všichni pacienti ventilováni protektivně, s dechovými objemy 7 ml/kg a PEEP v rozmezí 4 a 6 cm H₂O, což mohlo mít za následek nižší amplitudu změn indukovaných EEOT (Fougeres et al. 2010). Nižší diagnostickou přednost vykazovalo EEOT také ve studii Guinota et al. v populaci chirurgických pacientů na operačním sále s protektivní ventilací při nízkém PEEP (Guinot et al. 2014).

Umělá plicní ventilace obecně představuje významnou limitaci pro použití dynamických parametrů k předpovědi fluid rezponzivity, obzvláště variace pulzní křivky (PPV) a variace tepového objemu (SVV). Použití nízkých dechových objemů může způsobit pouze mírné změny v nitrohrudním tlaku, které ani u hypovolemických pacientů nevyvolají významnou změnu hemodynamických parametrů. Tento předpoklad je podpořen daty našich pacientů, u kterých předpověď fluid rezponzivity na základě SVV dosáhla ROC AUC pouze 0,645 (obr. 9). Podobné vysvětlení může mít nízká diagnostická hodnota EEOT v populaci pacientů s poddajností dýchacího systému pod 30 ml/cm H₂O, kteří byli ventilováni s vyšším PEEP a nízkými dechovými objemy (Myatra et al. 2017). Nízká výpovědní hodnota EEOT byla popsána také v populaci protektivně ventilovaných pacientů s ARDS a nízkou poddajností dýchacího ústrojí v pronační poloze (Yonis et al. 2017). Přítomnost ARDS s nízkou kompliancí respiračního ústrojí může limitovat přenos tlakových změn během umělé plicní ventilace z dýchacích cest na kardiovaskulární systém. Na druhé straně, v původní studii Monneta et al. (Monnet et al. 2009) vykazoval EEOT výbornou senzitivitu a specificitu i u pacientů s ARDS a protektivní ventilací; kompliance dýchacího systému však v práci uvedena nebyla. Zmiňovaná studijní populace navíc zahrnovala téměř výhradně pacienty v sepsi (32 ze 34, tedy 94 %) s předpokládaným významným deficitem tekutin. Naše studie zařazovala pacienty po elektivních chirurgických výkonech, u kterých bylo srdeční předtížení s vysokou pravděpodobností optimalizováno lépe než u pacientů v sepsi. Nelze vyloučit, že v této klinické situaci respirační okluzní testy nevyvolají dostatečně významné hemodynamické změny, aby na jejich základě bylo možné spolehlivě předvídat fluid rezponzivitu, a to ani u pacientů s určitým stupněm hypovolemie.

Monitorace hemodynamických parametrů (CO, SV a SVV) byla v naší studii prováděna metodou analýzy pulzní arteriální křivky pomocí systému FloTracTM/EV1000TM bez možnosti vnější kalibrace. Většina dosavadních studií používala k monitoraci CO buď kalibrovanou analýzu pulzní křivky (Monnet et al. 2009; Silva et al. 2013; Monnet, Bleibtreu, et al. 2012)

nebo echokardiografii (Jozwiak et al. 2017; Georges et al. 2018); pouze dvě práce se spolehly na nekalibrovanou analýzu pulzní křivky (Biais, Larghi, et al. 2017; Messina, Montagnini, et al. 2019), z nichž se však žádná neodehrávala v prostředí jednotky intenzivní péče. Naše studie byla v době sběru dat první, která testovala schopnost systému FloTracTM/EV1000TM sledovat hemodynamické účinky EEOT a EIOT, a také první, která v prostředí intenzivní péče aplikovala nekalibrovanou metodu analýzy pulzní křivky.

Kalibrované metody analýzy pulzní křivky jsou považovány za přesnější než nekalibrované metody, neboť mají největší shodu se zlatým standardem měření CO, termodiluční metodou pomocí Swan-Ganzova katetru (Hadian et al. 2010), ačkoli vzájemná shoda mezi jednotlivými měřicími systémy bývá v některých pracích zpochybňována (Thiele, Bartels, and Gan 2015) a chyba měření CO pomocí Swan-Ganzova katetru se může pohybovat v rozmezí $\pm 20\%$ (Yang, Critchley, and Joynt 2011). Kalibrované systémy jsou však obecně nákladnější. Vyžadují buď speciální arteriální katetr s termistorem a centrální žilní katetr (PiCCOTM, VolumeViewTM) nebo injekce lithia a lithiový senzor (LiDCO PlusTM), navíc jejich přesnost bez časté recalibrace signifikantně klesá (Hamzaoui et al. 2008). Na druhé straně, nekalibrované systémy buď nevyžadují žádné doplňkové jednorázové vybavení (MostCareTM, LiDCO RapidTM) nebo spoléhají jen na dedikované senzory (FloTracTM, ProAQTTM), čímž snižují náklady a potenciální komplikace spojené s reinzercí arteriálního katetru u pacientů, u kterých nebyla iniciálně nutnost měření CO předpokládána a byl použit pouze standardní arteriální katetr. Navzdory větší odchylce od termodilučního měření Swan-Ganzovým katetrem se přesnost měření CO pomocí nekalibrované analýzy pulzní křivky zdá být dostatečná v situacích, kdy je srdeční oběh normo- nebo hypodynamický (Slagt, Malagon, and Groeneveld 2014), stejně jako v prvních hodinách po kardiochirurgických operacích (Lamia et al. 2018), ačkoli zvláště ve skupinách pacientů s významnými změnami vaskulárního tonu byla publikována rozporná data (Monnet et al. 2010; De Backer et al. 2011; Monnet, Anguel, et al. 2012).

Schopnost systému FloTracTM/EV1000TM přizpůsobit se změnám hemodynamiky v různých klinických podmínkách, obzvláště variací cévního tonu, se v průběhu let zdokonalovala. V naší studii jsme využívali nejnovější, čtvrtou, verzi softwaru, která dosahuje lepších výsledků v situacích, kdy dochází k akutním změnám cévní rezistence (Suehiro et al.

2015; Ji et al. 2015). Toto zlepšení však nemusí svou přesností dostačovat v populacích pacientů léčených vazopresory (Suehiro et al. 2015; Kaufmann et al. 2019).

Algoritmus systému FloTracTM/EV1000TM zobrazuje CO, SV a SVV založené na údajích zprůměrovaných za posledních 20 sekund (Suehiro et al. 2015; Pratt et al. 2007), avšak změny indukované EEOT trvají jen několik vteřin (Gavelli, Teboul, and Monnet 2019). Vzhledem k tomu a amplitudě změn oběhu během EEOT reportované jinými studii nelze vyloučit, že tato metoda nedokáže dostatečně spolehlivě detekovat rychlé a přechodné změny hemodynamiky a může vést k falešné negativitě EEOT i u fluid responzivních pacientů.

V časném pooperačním období po kardiochirurgickém výkonu může být predikce pozitivní odpovědi na podání tekutin ztížena také dalšími faktory, mezi které patří například stupeň intraoperační a následně pooperační hypotermie, použité dávky anestetik a jejich eliminace z organismu nebo použití mimotělního oběhu. Významný vliv může mít aplikace negativního tlaku v hrudní dutině prostřednictvím hrudních drénů, které jsou na pooperačním oddělení standardně napojeny na aktivní sání s podtlakem 15-20 cmH₂O. To může výrazně alterovat změny srdečního předtížení v průběhu dechového cyklu, na nichž jsou respirační okluzní testy založeny. Efekt negativního tlaku v hrudní dutině, způsobený připojením hrudních drénů k sání, má pravděpodobně vliv na respirační variabilitu dolní duté žíly (IVC), která se zdá mít v časném pooperačním období po kardiochirurgickém výkonu nízkou výpovědní hodnotu (Sobczyk, Nycz, and Andruszkiewicz 2015; Sobczyk et al. 2016). Tento fenomén naznačuje, že některé osvědčené metody hodnocení fluid responzivity mohou být v této klinické situaci méně spolehlivé.

Tato studie má několik dalších limitací. Nízký počet zařazených pacientů může představovat významný nedostatek vzhledem k diskrepanci získaných dat s velkou částí doposud publikovaných prací. EEOT bylo v naší studii prováděno způsobem popsáním v původní studii Monneta et al. s trváním 15 vteřin (Monnet et al. 2009), avšak prodloužení doby apnoe na 30 vteřin by dle recentní práce mohlo zvýšit jeho senzitivitu (Biais, Larghi, et al. 2017). Limitace týkající se protektivní umělé ventilace, výchozí úrovně hypovolemie a technických aspektů nekalibrované analýzy pulzní křivky byly diskutovány výše.

Fáze 2 – Predikce pozitivní odpovědi na podání tekutin na základě kolapsibility jugulárních žil u spontánně ventilujících pacientů

Naše studie ve druhé fázi nepotvrdila diagnostickou spolehlivost kolapsibility jugulárních žil pro předpověď pozitivní odpovědi na podání tekutin, která byla popsána v několika předchozích pracích, u spontánně ventilujících pacientů po kardiochirurgickém výkonu. Přesto jsme pozorovali významné rozdíly v inspiračním a expiračním průměru IJV mezi respondery a non-respondery.

První studie zaměřená na sonografické hodnocení změn průměru jugulárních žil jako alternativní metodu pro detekci hypovolémie u spontánně ventilujících dárců krve byla studie Akilliho et al., ve které kolapsibilita IJV signifikantně vzrostla po odběru 450 ml krve, což naznačovalo možnost časně detekce incipientního hemoragického šoku (Akilli et al. 2012). V následující práci s podobným designem a větším počtem pacientů, taktéž provedené u dobrovolných dárců krve, však byly pozorované změny kolapsibility jugulárních žil nevýznamné (Unluer and Kara 2013). V žádné z těchto prací nebyl měřen srdeční výdej. Guarracino et al. jako první hodnotili přínos ultrazvukového hodnocení IJV u mechanicky ventilovaných pacientů s monitorací srdečního výdeje (Guarracino et al. 2014). V této práci predikovala distenzibilita jugulárních žil fluid rezpozivitu s vysokou přesností, která se navíc dále zvýšila při kombinaci s variabilitou pulzního tlaku (PPV).

Později byla kolapsibilita/distenzibilita jugulárních žil použita jako prediktor fluid rezpozivity v různých populacích pacientů, od těch se sepsí (Haliloglu et al. 2017) po pacientky podstupující elektivní císařský řez (Dai et al. 2022), a to jak u spontánně ventilujících, tak řízeně ventilovaných pacientů, většinou s povzbudivými výsledky. Podobně jako u kolapsibility/distenzibility horní a dolní duté žíly je i tento test založen na cyklických změnách v žilním návratu k srdci, které jsou indukovány variací nitrohruďního tlaku během ventilace a šíří se na vysoce kompliantní jugulární žíly. Terminologicky se standardně rozlišuje mezi kolapsibilitou IJV ($IJVC = [D_{\max} - D_{\min}] / D_{\max}$) u spontánně ventilujících pacientů a distenzibilitou IJV ($IJVD = [D_{\max} - D_{\min}] / D_{\min}$) u řízeně ventilovaných pacientů. Jedna ze studií však aplikovala vzorec pro distenzibilitu IJV i u spontánně ventilujících pacientů (Elsaeed et al. 2022), zatímco jiná naopak použila vzorec pro kolapsibilitu u ventilovaných pacientů (Iizuka et al. 2020). Další práce představila nový parametr pro hodnocení respiračních změn

průměru IJV, který označila jako variabilitu IJV ($IJVV = [D_{\max} - D_{\min}] / [(D_{\max} + D_{\min}) / 2]$) (Ma et al. 2018).

Metodologie se v dostupných studiích značně liší. Hlavní rozdíly lze najít v poloze pacientů, metodě použité k hodnocení fluid rezpozivity a nastavení ventilátoru u řízeně ventilovaných pacientů.

Ve studiích, které uváděly dobré diagnostické výsledky kolapsibility jugulárních žil u spontánně ventilujících pacientů, byli pacienti vyšetřováni převážně v supinní poloze (Akilli et al. 2012; Unluer and Kara 2013; Dai et al. 2022; Elsaheed et al. 2022), s výjimkou jedné studie, kde byla z důvodu provádění PLR u pacientů elevována horní polovina těla o 45 ° (Haliloglu et al. 2017). Naproti tomu pacienti v naší studii byli polohováni do supinace s elevací horní poloviny těla o 30 °, což představovalo kompromis mezi supinační polohou popisovanou v ostatních studiích a 45° elevací horní poloviny těla doporučenou pro PLR (Monnet and Teboul 2015b). Tato modifikace mohla mít negativní vliv na diagnostickou hodnotu kolapsibility jugulárních žil pro predikci fluid rezpozivity, případně snížit senzitivitu PLR (Monnet and Teboul 2015b). Ve studiích u řízeně ventilovaných pacientů byla poloha většinou supinní se zvýšením horní poloviny těla o 30 °, pravděpodobně jako rutinní opatření ke snížení rizika aspirace žaludečního obsahu (Guarracino et al. 2014; Broilo, Meregalli, and Friedman 2015; Ma et al. 2018; Megahed, Elsayed, and Mostafa 2020; Shrestha et al. 2022), v jedné práci však byli pacienti vyšetřováni v supinní poloze (Iizuka et al. 2020), a v jiné byli vyšetřováni sekvenčně v obou polohách (Thudium et al. 2016). Vliv elevace horní poloviny těla na rozměry IJV a její kolapsibilitu byl v jedné práci zkoumán s výsledkem, že kolapsibilita IJV a PPV spolu u ventilovaných pacientů dobře korelují v supinaci, ale ne při zvýšení horní poloviny těla o 30 ° (Thudium et al. 2016). Toto zjištění může poukazovat na významný vliv polohy pacienta na vysoce poddajnou stěnu jugulárních žil, jejich rozměry a kolapsibilitu, ačkoli výsledky popisované u pacientů s elevací horní poloviny těla se v této studii významně lišily od ostatních prací. Z uvedeného je patrné, že objasnění optimální polohy pacienta pro ultrazvukové hodnocení kolapsibility jugulárních žil vyžaduje další výzkum.

Režim a nastavení řízené ventilace mohou mít také významný vliv na diagnostickou přesnost některých parametrů používaných k předpovědi pozitivní reakce na podání tekutin. Protektivní ventilace, zejména nastavení nízkých dechových objemů, představuje významnou bariéru pro využití dynamických parametrů fluid rezpozivity jako jsou PPV a SVV (Mahjoub

et al. 2014; Monnet, Marik, and Teboul 2016a), protože snižuje amplitudu nitrohručních tlakových změn, čímž klesá vliv na hemodynamiku. Ve studiích zaměřených na distenzibilitu jugulárních žil byla v nastavení umělé plicní ventilace velká variace; v některých populacích se dechové objemy pohybovaly mezi 6 a 10 ml/kg (Broilo, Meregalli, and Friedman 2015), v jiných byly uniformně nastaveny na 8 ml/kg (Ma et al. 2018), PEEP se pohyboval v rozmezí od 0 (Broilo, Meregalli, and Friedman 2015) do 13 cm H₂O (Thudium et al. 2016). Přesto se zdá, že tyto rozdíly v nastavení měly v dostupných studiích jen malý dopad na diagnostickou spolehlivost distenzibility jugulárních žil. Nebylo však kvantifikováno dechové úsilí pacientů v podpůrných ventilačních režimech, což by mohlo významně ovlivnit distenzibilitu jugulárních žil. Gignon et al. popisují ve své studii u spontánně ventilujících pacientů falešně vysoké hodnoty kolapsibility IVC při hlubokém dýchání a falešně nízké hodnoty při povrchním dýchání (Gignon et al. 2016). Stupeň chirurgického traumatu, včetně pooperační bolesti a potenciálního snížení funkce bránice, které je v časném pooperačním období po kardiokirurgickém výkonu běžné (Badenes, Lozano, and Belda 2015), může vést k nižším dechovým exkurzím a tudíž k falešně nízkým hodnotám kolapsibility jugulárních žil. Tento efekt se mohl uplatnit i v naší studijní populaci, kde obě skupiny pacientů pooperačně udávaly mírný stupeň bolesti (medián NRS 2 u responderů a NRS 3 u non-responderů, P = 0,6) navzdory kombinované analgetické terapii oxykodonem, paracetamolem a metamizolem.

Většina publikovaných studií rozlišovala mezi fluid respondery a non-respondery na základě změn srdečního výdeje po standardizované tekutinové výzvě (Guarracino et al. 2014; Ma et al. 2018; Megahed, Elsayed, and Mostafa 2020; Dai et al. 2022; Elsaed et al. 2022; Shrestha et al. 2022). Sledování změn CO vyvolaných PLR, bez podání tekutinové výzvy, by mohlo být považováno za limitaci této práce. PLR je nicméně rychlý a reverzibilní manévr, který zvyšuje srdeční předtížení a tím i srdeční výdej u fluid rezpozivních pacientů, a byl validován ve velkém počtu heterogenních populací pacientů (Cherpanath et al. 2016). Navíc bylo PLR úspěšně použito ve dvou studiích zaměřených na kolapsibilitu jugulárních žil (Haliloglu et al. 2017; Iizuka et al. 2020). Sledování změn CO, které vyvolal PLR, pomocí systému FloTracTM/EV1000TM, úspěšně predikovalo pozitivní odpověď na podání tekutin v recentních pracích jak u spontánně ventilujících, tak i řízeně ventilovaných pacientů (Biais et al. 2009; Krige, Bland, and Fanshawe 2016). V naší populaci kardiokirurgických pacientů byla z důvodů restriktivní tekutinové strategie preferována endogenní tekutinová výzva.

Dosud byla malá pozornost věnována volbě pravostranné nebo levostranné IJV. Většina dostupných studií zvolila jugulární žílu buď v závislosti na umístění centrálního žilního katetru, aby se minimalizovalo riziko infekce, nebo nebyl způsob volby popsán. Ve studii, která zkoumala rozdíly mezi levou a pravou jugulární žílou, byly zjištěny významné rozdíly v predikční schopnosti kolapsibility IJV v závislosti na vyšetřované straně (ROC AUC 0,88 pro pravou a 0,57 pro levou IJV) (Iizuka et al. 2020). Autoři pro tuto disparitu nenabízejí jednoznačné vysvětlení, ale spekulují o větším vlivu endogenní tekutinové výzvy vzniklé při PLR na pravou IJV než na levou.

V neposlední řadě je třeba věnovat pozornost měření srdečního výdeje. Dostupné práce hodnotily CO buď pomocí dopplerovské ultrasonografie, ať už echokardiograficky (Megahed, Elsayed, and Mostafa 2020; Dai et al. 2022; Elsaed et al. 2022; Shrestha et al. 2022) nebo za pomoci přístroje USCOM™ (Haliloglu et al. 2017), nebo nekalibrovanou analýzou pulzní křivky zařízením MostCare™ (Guarracino et al. 2014) či FloTrac™/Vigileo™ (Ma et al. 2018). V naší práci byla pro výpočet CO, SV a SVV využita metoda nekalibrované analýzy pulzní křivky, FloTrac™/EV1000™. Nekalibrované systémy jsou obecně méně přesné, ale systém FloTrac™/EV1000™ spolehlivě predikoval pozitivní odpověď na podání tekutin v heterogenních populacích pacientů (Thiele, Bartels, and Gan 2015; Lamia et al. 2018), zejména v situacích s normální či sníženou dynamikou cirkulace (Slagt, Malagon, and Groeneveld 2014), což zahrnuje i pacienty časně po kardiochirurgickém výkonu. Protichůdná data byla reportována v populacích pacientů se značnými změnami cévního tonu (Monnet et al. 2010; De Backer et al. 2011; Monnet, Anguel, et al. 2012). V naší studijní populaci byly používány dávky vazopresorů nulové nebo velmi nízké, proto předpokládáme, že vliv změn vaskulárního tonu byl minimální.

Naše studie má vedle již zmíněných limitací také několik dalších. Jednou z nich je malý počet zařazených pacientů. Další je vysoká selekce, neboť byli zahrnuti pouze pacienti se zachovanou systolickou funkcí obou komor bez významné chlopenní vady, kteří podstupovali izolovanou revaskularizaci myokardu. Studie byla prováděna pouze na jednom pracovišti. Limitace týkající se polohy pacientů, použití PLR či zvolené metody hodnocení CO jsou diskutovány výše.

4. Závěr

V první fázi studie jsme hodnotili schopnost end-inspiračního a end-expiračního okluzního testu, jakož i jejich kombinace, předpovědět pozitivní odpověď na podání tekutin. Naše výsledky nepodporují názor, že by tyto metody byly spolehlivě aplikovatelné v populaci sedovaných a mechanicky ventilovaných pacientů v časném období po chirurgické revaskularizaci myokardu. Zásadním omezujícím faktorem se jeví malá amplituda změn srdečního výdeje dosažená během respiračních okluzních testů, která je na hranici citlivosti metod používaných k jeho měření.

Ve druhé fázi studie jsme se zaměřili na ultrazvukové hodnocení rozměrů a kolapsibility jugulárních žil a na jejich schopnost predikovat fluid rezponzivitu. V populaci spontánně ventilujících pacientů po chirurgické revaskularizaci myokardu jsme dospěli k výsledkům, které nesvědčí pro rutinní použitelnost těchto metod. Před jejich širším klinickým uplatněním bude pravděpodobně nutné provést další prospektivní studie ve větších skupinách pacientů a dosáhnout lepší standardizace postupů a hodnocení výsledků této metody.

Adekvátní tekutinová terapie je zásadní pro ovlivnění morbidit a mortality, avšak zůstává náročným a často opomíjeným úkolem lékařů v intenzivní péči. Predikce odpovědi na podání tekutin může být komplikována dostupností a limitacemi jednotlivých metod, proto je výhodou možnost kombinovat různé parametry a metody dle specifík dané klinické situace. Zásadní je však nezapomínat, že samotná fluid rezponzivita není per se indikací k podání tekutin. Ta by mělo vždy vycházet z klinických známek hemodynamické nestability a periferní hypoperfuze s pečlivým zvážením poměru rizika a přínosu pro konkrétního pacienta.

5. Conclusion

In the first phase of the study, we evaluated the ability of the end-inspiratory and end-expiratory occlusion test, as well as their combination, to predict fluid responsiveness. Our results do not support the notion that these methods can be applied reliably to the population of sedated, mechanically ventilated patients in the early postoperative period after myocardial revascularisation surgery. The main limiting factor appears to be the low amplitude of cardiac output changes induced by the respiratory occlusion tests, which is close to the least significant change detectable by the methods used for cardiac output monitoring.

In the second phase of the study, we focused on the evaluation of internal jugular vein dimensions and collapsibility using ultrasound, and their ability to predict fluid responsiveness. In the population of spontaneously breathing patients after myocardial revascularisation surgery, our results do not support the routine applicability of these methods. Further prospective studies in larger patient populations and a higher degree of standardisation of the procedure and its evaluation will likely be needed before these methods can be widely used in clinical practice.

Adequate fluid therapy is of paramount importance due to its effect on both morbidity and mortality, but it remains a challenging and often neglected task for intensive care physicians. The prediction of fluid responsiveness can be hindered by the availability and limitations of individual methods, making the combination of different parameters and methods depending on the clinical setting very useful. It is, however, important to keep in mind that the presence of fluid responsiveness is not an indication for fluid administration per se. Fluids should always be indicated based on clinical signs of hemodynamic instability and peripheral hypoperfusion with careful consideration of the risks and benefits for each individual patient.

6. Literatura

- Acheampong, A., and J. L. Vincent. 2015. "A positive fluid balance is an independent prognostic factor in patients with sepsis." *Crit Care* 19 (1):251. doi: 10.1186/s13054-015-0970-1.
- Ait-Hamou, Z. Auid-Orcid, J. L. Teboul, N. Anguel, and X. Monnet. 2019. "How to detect a positive response to a fluid bolus when cardiac output is not measured?" (2110-5820 (Print)).
- Akilli, N. B., B. Cander, Z. D. Dundar, and R. Koylu. 2012. "A new parameter for the diagnosis of hemorrhagic shock: jugular index." *J Crit Care* 27 (5):530 e13-8. doi: 10.1016/j.jcrc.2012.01.011.
- Alvarado Sánchez, J. I., J. D. Caicedo Ruiz, J. J. Diaztagle Fernández, W. F. Amaya Zuñiga, G. A. Ospina-Tascón, and L. E. Cruz Martínez. 2021. "Predictors of fluid responsiveness in critically ill patients mechanically ventilated at low tidal volumes: systematic review and meta-analysis." *Ann Intensive Care* 11 (1):28. doi: 10.1186/s13613-021-00817-5.
- Badenes, R., A. Lozano, and F. J. Belda. 2015. "Postoperative pulmonary dysfunction and mechanical ventilation in cardiac surgery." *Crit Care Res Pract* 2015:420513. doi: 10.1155/2015/420513.
- Baillard, C., Y. Cohen, J. P. Fosse, P. Karoubi, P. Hoang, and M. Cupa. 1999. "Haemodynamic measurements (continuous cardiac output and systemic vascular resistance) in critically ill patients: transoesophageal Doppler versus continuous thermodilution." *Anaesth Intensive Care* 27 (1):33-7. doi: 10.1177/0310057X9902700106.
- Barjaktarevic, I., W. E. Toppen, S. Hu, E. Aquije Montoya, S. Ong, R. Buhr, I. J. David, T. Wang, T. Rezayat, S. Y. Chang, D. Elashoff, D. Markovic, D. Berlin, and M. Cannesson. 2018. "Ultrasound Assessment of the Change in Carotid Corrected Flow Time in Fluid Responsiveness in Undifferentiated Shock." *Crit Care Med* 46 (11):e1040-e1046. doi: 10.1097/CCM.0000000000003356.
- Beard, D. A., and E. O. Feigl. 2011. "Understanding Guyton's venous return curves." *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 301 (3):H629-33. doi: 10.1152/ajpheart.00228.2011.
- Beaulieu, Y., and P. E. Marik. 2005. "Bedside ultrasonography in the ICU: part 1." *Chest* 128 (2):881-95. doi: 10.1378/chest.128.2.881.
- Benes, J., M. Kirov, V. Kuzkov, M. Lainscak, Z. Molnar, G. Voga, and X. Monnet. 2015. "Fluid Therapy: Double-Edged Sword during Critical Care?" *Biomed Res Int* 2015:729075. doi: 10.1155/2015/729075.
- Beurton, A., F. Gavelli, J. L. Teboul, N. De Vita, and X. Monnet. 2021. "Changes in the Plethysmographic Perfusion Index During an End-Expiratory Occlusion Detect a Positive Passive Leg Raising Test." *Crit Care Med* 49 (2):e151-e160. doi: 10.1097/CCM.0000000000004768.

- Biais, M., H. de Courson, R. Lanchon, B. Pereira, G. Bardonneau, M. Griton, M. Sesay, and K. Nouette-Gaulain. 2017. "Mini-fluid Challenge of 100 ml of Crystalloid Predicts Fluid Responsiveness in the Operating Room." *Anesthesiology* 127 (3):450-456. doi: 10.1097/aln.0000000000001753.
- Biais, M., M. Larghi, J. Henriot, H. de Courson, M. Sesay, and K. Nouette-Gaulain. 2017. "End-Expiratory Occlusion Test Predicts Fluid Responsiveness in Patients With Protective Ventilation in the Operating Room." *Anesth Analg* 125 (6):1889-1895. doi: 10.1213/ANE.0000000000002322.
- Biais, M., L. Vidil, P. Sarabay, V. Cottenceau, P. Revel, and F. Sztark. 2009. "Changes in stroke volume induced by passive leg raising in spontaneously breathing patients: comparison between echocardiography and Vigileo/FloTrac device." *Crit Care* 13 (6):R195. doi: 10.1186/cc8195.
- Blehar, D. J., S. Glazier, and R. J. Gaspari. 2014. "Correlation of corrected flow time in the carotid artery with changes in intravascular volume status." *J Crit Care* 29 (4):486-8. doi: 10.1016/j.jcrc.2014.03.025.
- Brennan, J. M., J. E. Blair, C. Hampole, S. Goonewardena, S. Vasaiwala, D. Shah, K. T. Spencer, and G. A. Schmidt. 2007. "Radial artery pulse pressure variation correlates with brachial artery peak velocity variation in ventilated subjects when measured by internal medicine residents using hand-carried ultrasound devices." *Chest* 131 (5):1301-7. doi: 10.1378/chest.06-1768.
- Broilo, F., A. Meregalli, and G. Friedman. 2015. "Right internal jugular vein distensibility appears to be a surrogate marker for inferior vena cava vein distensibility for evaluating fluid responsiveness." *Rev Bras Ter Intensiva* 27 (3):205-11. doi: 10.5935/0103-507X.20150042.
- Brusasco, C., G. Tavazzi, C. Robba, G. Santori, A. Vezzani, T. Manca, and F. Corradi. 2018. "Splenic Doppler Resistive Index Variation Mirrors Cardiac Responsiveness and Systemic Hemodynamics upon Fluid Challenge Resuscitation in Postoperative Mechanically Ventilated Patients." *Biomed Res Int* 2018:1978968. doi: 10.1155/2018/1978968.
- Cannesson, M., Y. Le Manach, C. K. Hofer, J. P. Goarin, J. J. Lehot, B. Vallet, and B. Tavernier. 2011. "Assessing the diagnostic accuracy of pulse pressure variations for the prediction of fluid responsiveness: a "gray zone" approach." *Anesthesiology* 115 (2):231-41. doi: 10.1097/ALN.0b013e318225b80a.
- Cecconi, M., D. De Backer, M. Antonelli, R. Beale, J. Bakker, C. Hofer, R. Jaeschke, A. Mebazaa, M. R. Pinsky, J. L. Teboul, J. L. Vincent, and A. Rhodes. 2014. "Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine." *Intensive Care Med* 40 (12):1795-815. doi: 10.1007/s00134-014-3525-z.
- Cecconi, M., C. Hofer, Jean-Louis Teboul, Ville Pettila, Erika Wilkman, Zsolt Molnar, Giorgio Della Rocca, Cesar Aldecoa, Antonio Artigas, Sameer Jog, Michael Sander, Claudia

- Spies, Jean-Yves Lefrant, and Daniel De Backer. 2015. "Fluid challenges in intensive care: the FENICE study: A global inception cohort study." (1432-1238 (Electronic)).
- Cecconi, M., A. K. Parsons, and A. Rhodes. 2011. "What is a fluid challenge?" *Curr Opin Crit Care* 17 (3):290-5. doi: 10.1097/MCC.0b013e32834699cd.
- Corradi, F., C. Brusasco, A. Garlaschi, G. Santori, A. Vezzani, P. Moscatelli, and P. Pelosi. 2012. "Splenic Doppler resistive index for early detection of occult hemorrhagic shock after polytrauma in adult patients." *Shock* 38 (5):466-73. doi: 10.1097/SHK.0b013e31826d1eaf.
- Dai, S., J. Shen, X. Tao, X. Chen, and L. Xu. 2022. "Can ultrasonographic measurement of respiratory variability in the diameter of the internal jugular vein and the subclavian vein predict fluid responsiveness in parturients during cesarean delivery? A prospective cohort study." *Heliyon* 8 (12):e12184. doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e12184.
- Dark, P. M., and M. Singer. 2004. "The validity of trans-esophageal Doppler ultrasonography as a measure of cardiac output in critically ill adults." *Intensive Care Med* 30 (11):2060-6. doi: 10.1007/s00134-004-2430-2.
- De Backer, D., S. Heenen, M. Piagnerelli, M. Koch, and J. L. Vincent. 2005. "Pulse pressure variations to predict fluid responsiveness: influence of tidal volume." *Intensive Care Med* 31 (4):517-23. doi: 10.1007/s00134-005-2586-4.
- De Backer, D., G. Marx, A. Tan, C. Junker, M. Van Nuffelen, L. Huter, W. Ching, F. Michard, and J. L. Vincent. 2011. "Arterial pressure-based cardiac output monitoring: a multicenter validation of the third-generation software in septic patients." *Intensive Care Med* 37 (2):233-40. doi: 10.1007/s00134-010-2098-8.
- De Backer, D., F. S. Taccone, R. Holsten, F. Ibrahimi, and J. L. Vincent. 2009. "Influence of respiratory rate on stroke volume variation in mechanically ventilated patients." *Anesthesiology* 110 (5):1092-7. doi: 10.1097/ALN.0b013e31819db2a1.
- De Backer, D., and J. L. Vincent. 2018. "Should we measure the central venous pressure to guide fluid management? Ten answers to 10 questions." *Crit Care* 22 (1):43. doi: 10.1186/s13054-018-1959-3.
- de Courson, H., L. Ferrer, G. Cane, E. Verchère, M. Sesay, K. Nouette-Gaulain, and M. Biais. 2019. "Evaluation of least significant changes of pulse contour analysis-derived parameters." *Ann Intensive Care* 9 (1):116. doi: 10.1186/s13613-019-0590-z.
- Depret, F., M. Jozwiak, J. L. Teboul, J. E. Alphonsine, C. Richard, and X. Monnet. 2019. "Esophageal Doppler Can Predict Fluid Responsiveness Through End-Expiratory and End-Inspiratory Occlusion Tests." *Crit Care Med* 47 (2):e96-e102. doi: 10.1097/CCM.0000000000003522.
- Díaz, F., B. Erranz, A. Donoso, T. Salomon, and P. Cruces. 2015. "Influence of tidal volume on pulse pressure variation and stroke volume variation during experimental intra-abdominal hypertension." *BMC Anesthesiol* 15:127. doi: 10.1186/s12871-015-0105-x.

- Doctor, M., S. D. Siadecki, D. Cooper, Jr., G. Rose, A. B. Drake, M. Ku, M. Suprun, and T. Saul. 2017. "Reliability, Laterality and the Effect of Respiration on the Measured Corrected Flow Time of the Carotid Arteries." *J Emerg Med* 53 (1):91-97. doi: 10.1016/j.jemermed.2017.01.056.
- Du, W., X. T. Wang, Y. Long, and D. W. Liu. 2017. "Monitoring Changes in Hepatic Venous Velocities Flow after a Fluid Challenge Can Identify Shock Patients Who Lack Fluid Responsiveness." *Chin Med J (Engl)* 130 (10):1202-1210. doi: 10.4103/0366-6999.205848.
- Elsaheed, Ahmad Mohamad Rashad, Bassel Mohamed Essam Nor El-Din, Waleed Abdelmegeed Mohamed El Taher, Raham Hasan Mostafa, and Ashraf Nabil Saleh. 2022. "Internal jugular vein distensibility variation and inferior vena cava collapsibility variation with fluid resuscitation as an indicator for fluid management in spontaneously breathing septic patients." *Ain-Shams Journal of Anesthesiology* 14 (1):26.
- Elsayed, A. I., K. A. Selim, H. E. Zaghla, H. E. Mowafy, and M. A. Fakher. 2021. "Comparison of Changes in PPV Using a Tidal Volume Challenge with a Passive Leg Raising Test to Predict Fluid Responsiveness in Patients Ventilated Using Low Tidal Volume." *Indian J Crit Care Med* 25 (6):685-690. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23875.
- Enevoldsen, J., C. Potes, M. Xu-Wilson, and S. T. Vistisen. 2018. "Prevalence and Temporal Distribution of Extrasystoles in Septic ICU Patients: The Feasibility of Predicting Fluid Responsiveness Using Extrasystoles." *Crit Care Res Pract* 2018:5697092. doi: 10.1155/2018/5697092.
- Eskesen, T. G., M. Wetterslev, and A. Perner. 2016. "Systematic review including re-analyses of 1148 individual data sets of central venous pressure as a predictor of fluid responsiveness." *Intensive Care Med* 42 (3):324-332. doi: 10.1007/s00134-015-4168-4.
- Fischer, M. O., A. Pelissier, D. Bohadana, J. L. Gérard, J. L. Hanouz, and J. L. Fellahi. 2013. "Prediction of responsiveness to an intravenous fluid challenge in patients after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a comparison between arterial pulse pressure variation and digital plethysmographic variability index." *J Cardiothorac Vasc Anesth* 27 (6):1087-93. doi: 10.1053/j.jvca.2013.02.024.
- Flynn, B. C., J. Spellman, C. Bodian, and V. K. Moitra. 2010. "Inadequate visualization and reporting of ventricular function from transthoracic echocardiography after cardiac surgery." *J Cardiothorac Vasc Anesth* 24 (2):280-4. doi: 10.1053/j.jvca.2009.07.019.
- Fougeres, E., J. L. Teboul, C. Richard, D. Osman, D. Chemla, and X. Monnet. 2010. "Hemodynamic impact of a positive end-expiratory pressure setting in acute respiratory distress syndrome: importance of the volume status." *Crit Care Med* 38 (3):802-7. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181c587fd.
- Gattinoni, L., L. Brazzi, P. Pelosi, R. Latini, G. Tognoni, A. Pesenti, and R. Fumagalli. 1995. "A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO₂

- Collaborative Group." *N Engl J Med* 333 (16):1025-32. doi: 10.1056/nejm199510193331601.
- Gavelli, F., R. Shi, J. L. Teboul, D. Azzolina, and X. Monnet. 2020. "The end-expiratory occlusion test for detecting preload responsiveness: a systematic review and meta-analysis." *Ann Intensive Care* 10 (1):65. doi: 10.1186/s13613-020-00682-8.
- Gavelli, F., J. L. Teboul, and X. Monnet. 2019. "The end-expiratory occlusion test: please, let me hold your breath!" *Crit Care* 23 (1):274. doi: 10.1186/s13054-019-2554-y.
- Georges, D., H. de Courson, R. Lanchon, M. Sesay, K. Nouette-Gaulain, and M. Biais. 2018. "End-expiratory occlusion maneuver to predict fluid responsiveness in the intensive care unit: an echocardiographic study." *Crit Care* 22 (1):32. doi: 10.1186/s13054-017-1938-0.
- Gignon, L., C. Roger, S. Bastide, S. Alonso, L. Zieleskiewicz, H. Quintard, L. Zoric, X. Bobbia, M. Raux, M. Leone, J. Y. Lefrant, and L. Muller. 2016. "Influence of Diaphragmatic Motion on Inferior Vena Cava Diameter Respiratory Variations in Healthy Volunteers." *Anesthesiology* 124 (6):1338-46. doi: 10.1097/ALN.0000000000001096.
- Giroto, V., J. L. Teboul, A. Beurton, L. Galarza, T. Guedj, C. Richard, and X. Monnet. 2018. "Carotid and femoral Doppler do not allow the assessment of passive leg raising effects." *Ann Intensive Care* 8 (1):67. doi: 10.1186/s13613-018-0413-7.
- Guarracino, F., B. Ferro, F. Forfori, P. Bertini, L. Magliacano, and M. R. Pinsky. 2014. "Jugular vein distensibility predicts fluid responsiveness in septic patients." *Crit Care* 18 (6):647. doi: 10.1186/s13054-014-0647-1.
- Guinot, P. G., J. Godart, B. de Broca, E. Bernard, E. Lorne, and H. Dupont. 2014. "End-expiratory occlusion manoeuvre does not accurately predict fluid responsiveness in the operating theatre." *Br J Anaesth* 112 (6):1050-4. doi: 10.1093/bja/aet582.
- Guyton, A. C. 1968. "Regulation of cardiac output." *Anesthesiology* 29 (2):314-26. doi: 10.1097/00000542-196803000-00016.
- Guyton, A. C., A. W. Lindsey, B. Abernathy, and T. Richardson. 1957. "Venous return at various right atrial pressures and the normal venous return curve." *Am J Physiol* 189 (3):609-15. doi: 10.1152/ajplegacy.1957.189.3.609.
- Hadian, M., H. K. Kim, D. A. Severyn, and M. R. Pinsky. 2010. "Cross-comparison of cardiac output trending accuracy of LiDCO, PiCCO, FloTrac and pulmonary artery catheters." *Crit Care* 14 (6):R212. doi: 10.1186/cc9335.
- Haliloglu, M., B. Bilgili, A. Kararmaz, and I. Cinel. 2017. "The value of internal jugular vein collapsibility index in sepsis." *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 23 (4):294-300. doi: 10.5505/tjtes.2016.04832.
- Hamzaoui, O., X. Monnet, C. Richard, D. Osman, D. Chemla, and J. L. Teboul. 2008. "Effects of changes in vascular tone on the agreement between pulse contour and transpulmonary

- thermodilution cardiac output measurements within an up to 6-hour calibration-free period." *Crit Care Med* 36 (2):434-40. doi: 10.1097/01.CCM.OB013E318161FEC4.
- Hayes, M. A., A. C. Timmins, E. H. Yau, M. Palazzo, C. J. Hinds, and D. Watson. 1994. "Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients." *N Engl J Med* 330 (24):1717-22. doi: 10.1056/nejm199406163302404.
- Heenen, S., D. De Backer, and J. L. Vincent. 2006. "How can the response to volume expansion in patients with spontaneous respiratory movements be predicted?" *Crit Care* 10 (4):R102. doi: 10.1186/cc4970.
- Henderson, W. R., D. E. Griesdale, K. R. Walley, and A. W. Sheel. 2010. "Clinical review: Guyton--the role of mean circulatory filling pressure and right atrial pressure in controlling cardiac output." *Crit Care* 14 (6):243. doi: 10.1186/cc9247.
- Horejsek, J., J. Kunstyr, P. Michalek, and M. Porizka. 2022. "Novel Methods for Predicting Fluid Responsiveness in Critically Ill Patients-A Narrative Review." *Diagnostics (Basel)* 12 (2). doi: 10.3390/diagnostics12020513.
- Hosseini-Nejad, H., M. Banaie, S. S. Davarani, and P. Mohammadinejad. 2017. "Assessment of corrected flow time in carotid artery via point-of-care ultrasonography: Reference values and the influential factors." *J Crit Care* 40:46-51. doi: 10.1016/j.jcrc.2017.03.009.
- Hosseini-Nejad, H., P. Mohammadinejad, M. Lessan-Pezeshki, S. S. Davarani, and M. Banaie. 2015. "Carotid artery corrected flow time measurement via bedside ultrasonography in monitoring volume status." *J Crit Care* 30 (6):1199-203. doi: 10.1016/j.jcrc.2015.08.014.
- Huguet, R., D. Fard, T. d'Humieres, O. Brault-Meslin, L. Faivre, L. Nahory, J. L. Dubois-Randé, J. Ternacle, L. Oliver, and P. Lim. 2018. "Three-Dimensional Inferior Vena Cava for Assessing Central Venous Pressure in Patients with Cardiogenic Shock." *J Am Soc Echocardiogr* 31 (9):1034-1043. doi: 10.1016/j.echo.2018.04.003.
- Chebl, R. B., J. Wuhantu, S. Kiblawi, G. A. Dagher, H. Zgheib, R. Bachir, and J. Carnell. 2019. "Corrected carotid flow time and passive leg raise as a measure of volume status." *Am J Emerg Med* 37 (8):1460-1465. doi: 10.1016/j.ajem.2018.10.047.
- Chen, K. P., S. Cavender, J. Lee, M. Feng, R. G. Mark, L. A. Celi, K. J. Mukamal, and J. Danziger. 2016. "Peripheral Edema, Central Venous Pressure, and Risk of AKI in Critical Illness." *Clin J Am Soc Nephrol* 11 (4):602-8. doi: 10.2215/cjn.08080715.
- Cherpanath, T. G., A. Hirsch, B. F. Geerts, W. K. Lagrand, M. M. Leeftang, M. J. Schultz, and A. B. Groeneveld. 2016. "Predicting Fluid Responsiveness by Passive Leg Raising: A Systematic Review and Meta-Analysis of 23 Clinical Trials." *Crit Care Med* 44 (5):981-91. doi: 10.1097/CCM.0000000000001556.
- Iizuka, Y., T. Nomura, M. Sanui, Y. Mochida, A. Aomatsu, and A. K. Lefor. 2020. "Collapsibility of the Right Internal Jugular Vein Predicts Responsiveness to Fluid

- Administration in Patients Receiving Pressure Support Ventilation: A Prospective Cohort Study." *J Clin Med Res* 12 (3):150-156. doi: 10.14740/jocmr4064.
- Jabot, J., J. L. Teboul, C. Richard, and X. Monnet. 2009. "Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: importance of the postural change." *Intensive Care Med* 35 (1):85-90. doi: 10.1007/s00134-008-1293-3.
- Ji, F., J. Li, N. Fleming, D. Rose, and H. Liu. 2015. "Reliability of a new 4th generation FloTrac algorithm to track cardiac output changes in patients receiving phenylephrine." *J Clin Monit Comput* 29 (4):467-73. doi: 10.1007/s10877-014-9624-0.
- Jozwiak, M., F. Depret, J. L. Teboul, J. E. Alphonsine, C. Lai, C. Richard, and X. Monnet. 2017. "Predicting Fluid Responsiveness in Critically Ill Patients by Using Combined End-Expiratory and End-Inspiratory Occlusions With Echocardiography." *Crit Care Med* 45 (11):e1131-e1138. doi: 10.1097/CCM.0000000000002704.
- Jozwiak, M., P. Mercado, J. L. Teboul, A. Benmalek, J. Gimenez, F. Depret, C. Richard, and X. Monnet. 2019. "What is the lowest change in cardiac output that transthoracic echocardiography can detect?" *Crit Care* 23 (1):116. doi: 10.1186/s13054-019-2413-x.
- Jozwiak, M., S. Silva, R. Persichini, N. Anguel, D. Osman, C. Richard, J. L. Teboul, and X. Monnet. 2013. "Extravascular lung water is an independent prognostic factor in patients with acute respiratory distress syndrome." *Crit Care Med* 41 (2):472-80. doi: 10.1097/CCM.0b013e31826ab377.
- Judson, P. I., K. P. P. Abhilash, K. Pichamuthu, and G. M. Chandy. 2021. "Evaluation of Carotid Flow Time to Assess Fluid Responsiveness in the Emergency Department." *J Med Ultrasound* 29 (2):99-104. doi: 10.4103/JMU.JMU_77_20.
- Kaufmann, T., R. P. Clement, B. Hiemstra, J. J. Vos, T. W. L. Scheeren, F. Keus, I. C. C. van der Horst, and Sics Study Group. 2019. "Disagreement in cardiac output measurements between fourth-generation FloTrac and critical care ultrasonography in patients with circulatory shock: a prospective observational study." *J Intensive Care* 7 (1):21. doi: 10.1186/s40560-019-0373-5.
- Keller, G., O. Desebbe, M. Benard, J. B. Bouchet, and J. J. Lehot. 2011. "Bedside assessment of passive leg raising effects on venous return." *J Clin Monit Comput* 25 (4):257-63. doi: 10.1007/s10877-011-9303-3.
- Kim, D. W., S. Chung, W. S. Kang, and J. Kim. 2021. "Diagnostic Accuracy of Ultrasonographic Respiratory Variation in the Inferior Vena Cava, Subclavian Vein, Internal Jugular Vein, and Femoral Vein Diameter to Predict Fluid Responsiveness: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Diagnostics (Basel)* 12 (1). doi: 10.3390/diagnostics12010049.
- Krige, A., M. Bland, and T. Fanshawe. 2016. "Fluid responsiveness prediction using Vigileo FloTrac measured cardiac output changes during passive leg raise test." *J Intensive Care* 4:63. doi: 10.1186/s40560-016-0188-6.

- Lamia, B., H. K. Kim, D. A. Severyn, and M. R. Pinsky. 2018. "Cross-comparisons of trending accuracies of continuous cardiac-output measurements: pulse contour analysis, bioreactance, and pulmonary-artery catheter." *J Clin Monit Comput* 32 (1):33-43. doi: 10.1007/s10877-017-9983-4.
- Lamia, B., A. Ochagavia, X. Monnet, D. Chemla, C. Richard, and J. L. Teboul. 2007. "Echocardiographic prediction of volume responsiveness in critically ill patients with spontaneously breathing activity." *Intensive Care Med* 33 (7):1125-1132. doi: 10.1007/s00134-007-0646-7.
- Legrand, M., C. Dupuis, C. Simon, E. Gayat, J. Mateo, A. C. Lukaszewicz, and D. Payen. 2013. "Association between systemic hemodynamics and septic acute kidney injury in critically ill patients: a retrospective observational study." *Crit Care* 17 (6):R278. doi: 10.1186/cc13133.
- Li, J., R. Wang, J. Wan, P. Zhu, Z. Xiao, X. Wang, and S. Zheng. 2022. "Postoperative central venous pressure is associated with acute kidney injury in patients undergoing coronary artery bypass grafting." *Front Cardiovasc Med* 9:1016436. doi: 10.3389/fcvm.2022.1016436.
- Long, E., E. Oakley, T. Duke, F. E. Babl, and Collaborative Paediatric Research in Emergency Departments International. 2017. "Does Respiratory Variation in Inferior Vena Cava Diameter Predict Fluid Responsiveness: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Shock* 47 (5):550-559. doi: 10.1097/SHK.0000000000000801.
- Luzi, A., P. Marty, A. Mari, J. M. Conil, T. Geeraerts, B. Lepage, O. Fourcade, S. Silva, and V. Minville. 2013. "Noninvasive assessment of hemodynamic response to a fluid challenge using femoral Doppler in critically ill ventilated patients." *J Crit Care* 28 (6):902-7. doi: 10.1016/j.jcrc.2013.05.010.
- Ma, G. G., G. W. Hao, X. M. Yang, D. M. Zhu, L. Liu, H. Liu, G. W. Tu, and Z. Luo. 2018. "Internal jugular vein variability predicts fluid responsiveness in cardiac surgical patients with mechanical ventilation." *Ann Intensive Care* 8 (1):6. doi: 10.1186/s13613-017-0347-5.
- Mackenzie, D. C., N. A. Khan, D. Blehar, S. Glazier, Y. Chang, C. P. Stowell, V. E. Noble, and A. S. Liteplo. 2015. "Carotid Flow Time Changes With Volume Status in Acute Blood Loss." *Ann Emerg Med* 66 (3):277-282 e1. doi: 10.1016/j.annemergmed.2015.04.014.
- Magder, S. 2016. "Volume and its relationship to cardiac output and venous return." *Crit Care* 20 (1):271. doi: 10.1186/s13054-016-1438-7.
- Mahjoub, Y., V. Lejeune, L. Muller, S. Perbet, L. Zieleskiewicz, F. Bart, B. Veber, C. Paugam-Burtz, S. Jaber, A. Ayham, E. Zogheib, S. Lasocki, A. Vieillard-Baron, H. Quintard, O. Joannes-Boyau, G. Plantefeve, P. Montravers, S. Duperret, M. Lakhdari, N. Ammenouche, E. Lorne, M. Slama, and H. Dupont. 2014. "Evaluation of pulse pressure variation validity criteria in critically ill patients: a prospective observational multicentre point-prevalence study." *Br J Anaesth* 112 (4):681-5. doi: 10.1093/bja/aet442.

- Mahjoub, Y., J. Touzeau, N. Airapetian, E. Lorne, M. Hijazi, E. Zogheib, F. Tinturier, M. Slama, and H. Dupont. 2010. "The passive leg-raising maneuver cannot accurately predict fluid responsiveness in patients with intra-abdominal hypertension." *Crit Care Med* 38 (9):1824-9. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181eb3c21.
- Mallat, J., M. Meddour, E. Durville, M. Lemyze, F. Pepy, J. Temime, N. Vangrunderbeeck, L. Tronchon, D. Thevenin, and B. Tavernier. 2015. "Decrease in pulse pressure and stroke volume variations after mini-fluid challenge accurately predicts fluid responsiveness." *Br J Anaesth* 115 (3):449-56. doi: 10.1093/bja/aev222.
- Marik, P. E., and R. Cavallazzi. 2013. "Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense." *Crit Care Med* 41 (7):1774-81. doi: 10.1097/CCM.0b013e31828a25fd.
- Marik, P. E., R. Cavallazzi, T. Vasu, and A. Hirani. 2009. "Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature." *Crit Care Med* 37 (9):2642-7. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181a590da.
- Marik, P. E., A. Levitov, A. Young, and L. Andrews. 2013. "The use of bioimpedance and carotid Doppler to determine volume responsiveness and blood flow redistribution following passive leg raising in hemodynamically unstable patients." *Chest* 143 (2):364-370. doi: 10.1378/chest.12-1274.
- Marik, P. E., X. Monnet, and J. L. Teboul. 2011. "Hemodynamic parameters to guide fluid therapy." *Ann Intensive Care* 1 (1):1. doi: 10.1186/2110-5820-1-1.
- Megahed, Mohamed M, Hany EM Elsayed, and Alaa E Mostafa. 2020. "The role of internal jugular vein and inferior vena cava distensibility indices as parameters of fluid responsiveness in mechanically ventilated septic shock patients." *Research and Opinion in Anesthesia and Intensive Care* 7 (4):291.
- Messina, A., A. Dell'Anna, M. Baggiani, F. Torrini, G. M. Maresca, V. Bennett, L. Sadari, G. Sotgiu, M. Antonelli, and M. Cecconi. 2019. "Functional hemodynamic tests: a systematic review and a metanalysis on the reliability of the end-expiratory occlusion test and of the mini-fluid challenge in predicting fluid responsiveness." *Crit Care* 23 (1):264. doi: 10.1186/s13054-019-2545-z.
- Messina, A., G. Lionetti, L. Foti, E. Bellotti, N. Marcomini, G. Cammarota, V. Bennett, L. Sadari, G. Sotgiu, F. Della Corte, A. Protti, M. I. Monge García, S. Romagnoli, and M. Cecconi. 2021. "Mini fluid challenge and End-expiratory occlusion test to assess fluid responsiveness in the operating room (MANEUVER study): A multicentre cohort study." *Eur J Anaesthesiol* 38 (4):422-431. doi: 10.1097/eja.0000000000001406.
- Messina, A., C. Montagnini, G. Cammarota, S. De Rosa, F. Giuliani, L. Muratore, F. Della Corte, P. Navalesi, and M. Cecconi. 2019. "Tidal volume challenge to predict fluid responsiveness in the operating room: An observational study." *Eur J Anaesthesiol* 36 (8):583-591. doi: 10.1097/EJA.0000000000000998.

- Michard, F., D. Chemla, C. Richard, M. Wysocki, M. R. Pinsky, Y. Lecarpentier, and J. L. Teboul. 1999. "Clinical use of respiratory changes in arterial pulse pressure to monitor the hemodynamic effects of PEEP." *Am J Respir Crit Care Med* 159 (3):935-9. doi: 10.1164/ajrccm.159.3.9805077.
- Michard, F., D. Chemla, and J. L. Teboul. 2015. "Applicability of pulse pressure variation: how many shades of grey?" *Crit Care* 19 (1):144. doi: 10.1186/s13054-015-0869-x.
- Michard, F., and J. L. Teboul. 2002. "Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence." *Chest* 121 (6):2000-8. doi: 10.1378/chest.121.6.2000.
- Mohmand, H., and S. Goldfarb. 2011. "Renal dysfunction associated with intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome." *J Am Soc Nephrol* 22 (4):615-21. doi: 10.1681/asn.2010121222.
- Monge Garcia, M. I., A. Gil Cano, and J. C. Diaz Monrove. 2009. "Brachial artery peak velocity variation to predict fluid responsiveness in mechanically ventilated patients." *Crit Care* 13 (5):R142. doi: 10.1186/cc8027.
- Monnet, X., N. Anguel, M. Jozwiak, C. Richard, and J. L. Teboul. 2012. "Third-generation FloTrac/Vigileo does not reliably track changes in cardiac output induced by norepinephrine in critically ill patients." *Br J Anaesth* 108 (4):615-22. doi: 10.1093/bja/aer491.
- Monnet, X., N. Anguel, B. Naudin, J. Jabot, C. Richard, and J. L. Teboul. 2010. "Arterial pressure-based cardiac output in septic patients: different accuracy of pulse contour and uncalibrated pressure waveform devices." *Crit Care* 14 (3):R109. doi: 10.1186/cc9058.
- Monnet, X., A. Bleibtreu, A. Ferre, M. Dres, R. Gharbi, C. Richard, and J. L. Teboul. 2012. "Passive leg-raising and end-expiratory occlusion tests perform better than pulse pressure variation in patients with low respiratory system compliance." *Crit Care Med* 40 (1):152-7. doi: 10.1097/CCM.0b013e31822f08d7.
- Monnet, X., M. Dres, A. Ferre, G. Le Teuff, M. Jozwiak, A. Bleibtreu, M. C. Le Deley, D. Chemla, C. Richard, and J. L. Teboul. 2012. "Prediction of fluid responsiveness by a continuous non-invasive assessment of arterial pressure in critically ill patients: comparison with four other dynamic indices." *Br J Anaesth* 109 (3):330-8. doi: 10.1093/bja/aes182.
- Monnet, X., P. E. Marik, and J. L. Teboul. 2016a. "Prediction of fluid responsiveness: an update." *Ann Intensive Care* 6 (1):111. doi: 10.1186/s13613-016-0216-7.
- Monnet, X., P. Marik, and J. L. Teboul. 2016b. "Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis." *Intensive Care Med* 42 (12):1935-1947. doi: 10.1007/s00134-015-4134-1.
- Monnet, X., D. Osman, C. Ridet, B. Lamia, C. Richard, and J. L. Teboul. 2009. "Predicting volume responsiveness by using the end-expiratory occlusion in mechanically ventilated intensive care unit patients." *Crit Care Med* 37 (3):951-6. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181968fe1.

- Monnet, X., M. Rienzo, D. Osman, N. Anguel, C. Richard, M. R. Pinsky, and J. L. Teboul. 2006. "Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill." *Crit Care Med* 34 (5):1402-7. doi: 10.1097/01.CCM.0000215453.11735.06.
- Monnet, X., and J. L. Teboul. 2013. "Assessment of volume responsiveness during mechanical ventilation: recent advances." *Crit Care* 17 (2):217. doi: 10.1186/cc12526.
- Monnet, X., and J. L. Teboul. 2015a. "End-expiratory occlusion test: please use the appropriate tools!" In *Br J Anaesth*, 166-7. England.
- Monnet, X., and J. L. Teboul. 2015b. "Passive leg raising: five rules, not a drop of fluid!" *Crit Care* 19 (1):18. doi: 10.1186/s13054-014-0708-5.
- Muller, L., M. Toumi, P. J. Bousquet, B. Riu-Poulenc, G. Louart, D. Candela, L. Zoric, C. Suehs, J. E. de La Coussaye, N. Molinari, and J. Y. Lefrant. 2011. "An increase in aortic blood flow after an infusion of 100 ml colloid over 1 minute can predict fluid responsiveness: the mini-fluid challenge study." *Anesthesiology* 115 (3):541-7. doi: 10.1097/ALN.0b013e318229a500.
- Myatra, S. N., N. R. Prabu, J. V. Divatia, X. Monnet, A. P. Kulkarni, and J. L. Teboul. 2017. "The Changes in Pulse Pressure Variation or Stroke Volume Variation After a "Tidal Volume Challenge" Reliably Predict Fluid Responsiveness During Low Tidal Volume Ventilation." *Crit Care Med* 45 (3):415-421. doi: 10.1097/CCM.0000000000002183.
- Neyra, J. A., X. Li, F. Canepa-Escaro, B. Adams-Huet, R. D. Toto, J. Yee, S. S. Hedayati, and Group Acute Kidney Injury in Critical Illness Study. 2016. "Cumulative Fluid Balance and Mortality in Septic Patients With or Without Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease." *Crit Care Med* 44 (10):1891-900. doi: 10.1097/CCM.0000000000001835.
- O'Connor, M. E., and J. R. Prowle. 2015. "Fluid Overload." *Crit Care Clin* 31 (4):803-21. doi: 10.1016/j.ccc.2015.06.013.
- Orso, D., I. Paoli, T. Piani, F. L. Cilenti, L. Cristiani, and N. Guglielmo. 2020. "Accuracy of Ultrasonographic Measurements of Inferior Vena Cava to Determine Fluid Responsiveness: A Systematic Review and Meta-Analysis." *J Intensive Care Med* 35 (4):354-363. doi: 10.1177/0885066617752308.
- Osman, D., C. Ridel, P. Ray, X. Monnet, N. Anguel, C. Richard, and J. L. Teboul. 2007. "Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge." *Crit Care Med* 35 (1):64-8. doi: 10.1097/01.CCM.0000249851.94101.4F.
- Pierrakos, C., D. Velissaris, S. Scolletta, S. Heenen, D. De Backer, and J. L. Vincent. 2012. "Can changes in arterial pressure be used to detect changes in cardiac index during fluid challenge in patients with septic shock?" *Intensive Care Med* 38 (3):422-8. doi: 10.1007/s00134-011-2457-0.

- Pratt, B., L. Roteliuk, F. Hatib, J. Frazier, and R. D. Wallen. 2007. "Calculating arterial pressure-based cardiac output using a novel measurement and analysis method." *Biomed Instrum Technol* 41 (5):403-11. doi: 10.2345/0899-8205(2007)41[403:CAPCOU]2.0.CO;2.
- Preau, S., F. Dewavrin, V. Demaeght, A. Chiche, B. Voisin, F. Minacori, J. Poissy, C. Boule-Geronimi, C. Blazejewski, T. Onimus, A. Durocher, and F. Saulnier. 2016. "The use of static and dynamic haemodynamic parameters before volume expansion: A prospective observational study in six French intensive care units." *Anaesth Crit Care Pain Med* 35 (2):93-102. doi: 10.1016/j.accpm.2015.08.003.
- Preau, S., F. Saulnier, F. Dewavrin, A. Durocher, and J. L. Chagnon. 2010. "Passive leg raising is predictive of fluid responsiveness in spontaneously breathing patients with severe sepsis or acute pancreatitis." *Crit Care Med* 38 (3):819-25. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181c8fe7a.
- R: A Language and Environment for Statistical Computing, Preprint at <https://www.r-project.org/>.
- Rex, S., G. Schälte, S. Schroth, E. E. de Waal, S. Metzelder, Y. Overbeck, R. Rossaint, and W. Buhre. 2007. "Limitations of arterial pulse pressure variation and left ventricular stroke volume variation in estimating cardiac pre-load during open heart surgery." *Acta Anaesthesiol Scand* 51 (9):1258-67. doi: 10.1111/j.1399-6576.2007.01423.x.
- Rhodes, A., L. E. Evans, W. Alhazzani, M. M. Levy, M. Antonelli, R. Ferrer, A. Kumar, J. E. Sevransky, C. L. Sprung, M. E. Nunnally, B. Rochweg, G. D. Rubinfeld, D. C. Angus, D. Annane, R. J. Beale, G. J. Bellingham, G. R. Bernard, J. D. Chiche, C. Coopersmith, D. P. De Backer, C. J. French, S. Fujishima, H. Gerlach, J. L. Hidalgo, S. M. Hollenberg, A. E. Jones, D. R. Karnad, R. M. Kleinpell, Y. Koh, T. C. Lisboa, F. R. Machado, J. J. Marini, J. C. Marshall, J. E. Mazuski, L. A. McIntyre, A. S. McLean, S. Mehta, R. P. Moreno, J. Myburgh, P. Navalesi, O. Nishida, T. M. Osborn, A. Perner, C. M. Plunkett, M. Ranieri, C. A. Schorr, M. A. Seckel, C. W. Seymour, L. Shieh, K. A. Shukri, S. Q. Simpson, M. Singer, B. T. Thompson, S. R. Townsend, T. Van der Poll, J. L. Vincent, W. J. Wiersinga, J. L. Zimmerman, and R. P. Dellinger. 2017. "Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016." *Intensive Care Med* 43 (3):304-377. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6.
- Rivers, E., B. Nguyen, S. Havstad, J. Ressler, A. Muzzin, B. Knoblich, E. Peterson, and M. Tomlanovich. 2001. "Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock." *N Engl J Med* 345 (19):1368-77. doi: 10.1056/NEJMoa010307.
- RStudio: Integrated Development Environment for R. , Preprint at <http://www.rstudio.com/>.
- Rudski, L. G., W. W. Lai, J. Afilalo, L. Hua, M. D. Handschumacher, K. Chandrasekaran, S. D. Solomon, E. K. Louie, and N. B. Schiller. 2010. "Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography." *J Am Soc Echocardiogr* 23 (7):685-713; quiz 786-8. doi: 10.1016/j.echo.2010.05.010.

- Rutlen, D. L., F. J. Wackers, and B. L. Zaret. 1981. "Radionuclide assessment of peripheral intravascular capacity: a technique to measure intravascular volume changes in the capacitance circulation in man." *Circulation* 64 (1):146-52. doi: 10.1161/01.cir.64.1.146.
- Shokoohi, H., G. W. Berry, M. Shahkolahi, J. King, J. King, M. Salimian, A. Poshtmashad, and A. Pourmand. 2017. "The diagnostic utility of sonographic carotid flow time in determining volume responsiveness." *J Crit Care* 38:231-235. doi: 10.1016/j.jcrc.2016.10.025.
- Shrestha, Shubha K, Gentle S Shrestha, Hem R Paneru, Pramesh S Shrestha, Bishwas Pradhan, and Subhash P Acharya. 2022. "Internal jugular vein distensibility: Rapid and reliable bedside assessment tool to predict fluid responsiveness in mechanically ventilated septic patients." *Journal of Advances in Internal Medicine* 11 (1):10-16.
- Scheinfeld, M. H., A. Bilali, and M. Koenigsberg. 2009. "Understanding the spectral Doppler waveform of the hepatic veins in health and disease." *Radiographics* 29 (7):2081-98. doi: 10.1148/rg.297095715.
- Schiefenhövel, F., R. F. Trauzeddel, M. Sander, M. Heringlake, H. V. Groesdonk, H. Grubitzsch, J. Kruppa, C. Berger, S. Treskatsch, and F. Balzer. 2021. "High Central Venous Pressure after Cardiac Surgery Might Depict Hemodynamic Deterioration Associated with Increased Morbidity and Mortality." *J Clin Med* 10 (17). doi: 10.3390/jcm10173945.
- Si, X., X. Song, Q. Lin, Y. Nie, G. Zhang, H. Xu, M. Chen, J. Wu, and X. Guan. 2020. "Does End-Expiratory Occlusion Test Predict Fluid Responsiveness in Mechanically Ventilated Patients? A Systematic Review and Meta-Analysis." *Shock* 54 (6):751-760. doi: 10.1097/SHK.0000000000001545.
- Si, X., H. Xu, Z. Liu, J. Wu, D. Cao, J. Chen, M. Chen, Y. Liu, and X. Guan. 2018. "Does Respiratory Variation in Inferior Vena Cava Diameter Predict Fluid Responsiveness in Mechanically Ventilated Patients? A Systematic Review and Meta-analysis." *Anesth Analg* 127 (5):1157-1164. doi: 10.1213/ANE.0000000000003459.
- Silva, S., M. Jozwiak, J. L. Teboul, R. Persichini, C. Richard, and X. Monnet. 2013. "End-expiratory occlusion test predicts preload responsiveness independently of positive end-expiratory pressure during acute respiratory distress syndrome." *Crit Care Med* 41 (7):1692-701. doi: 10.1097/CCM.0b013e31828a2323.
- Slagt, C., I. Malagon, and A. B. Groeneveld. 2014. "Systematic review of uncalibrated arterial pressure waveform analysis to determine cardiac output and stroke volume variation." *Br J Anaesth* 112 (4):626-37. doi: 10.1093/bja/aet429.
- Sobczyk, D., K. Nycz, and P. Andruszkiewicz. 2015. "Bedside ultrasonographic measurement of the inferior vena cava fails to predict fluid responsiveness in the first 6 hours after cardiac surgery: a prospective case series observational study." *J Cardiothorac Vasc Anesth* 29 (3):663-9. doi: 10.1053/j.jvca.2014.08.015.

- Sobczyk, D., K. Nycz, P. Andruszkiewicz, K. Wierzbicki, and M. Stapor. 2016. "Ultrasonographic caval indices do not significantly contribute to predicting fluid responsiveness immediately after coronary artery bypass grafting when compared to passive leg raising." *Cardiovasc Ultrasound* 14 (1):23. doi: 10.1186/s12947-016-0065-4.
- Suehiro, K., K. Tanaka, M. Mikawa, Y. Uchihara, T. Matsuyama, T. Matsuura, T. Funao, T. Yamada, T. Mori, and K. Nishikawa. 2015. "Improved Performance of the Fourth-Generation FloTrac/Vigileo System for Tracking Cardiac Output Changes." *J Cardiothorac Vasc Anesth* 29 (3):656-62. doi: 10.1053/j.jvca.2014.07.022.
- Takata, M., R. A. Wise, and J. L. Robotham. 1990. "Effects of abdominal pressure on venous return: abdominal vascular zone conditions." *J Appl Physiol (1985)* 69 (6):1961-72. doi: 10.1152/jappl.1990.69.6.1961.
- Thiele, Christian, and Gerrit Hirschfeld. 2021. "cutpointr: Improved Estimation and Validation of Optimal Cutpoints in R." *Journal of Statistical Software* 98 (11):1 - 27. doi: 10.18637/jss.v098.i11.
- Thiele, R. H., K. Bartels, and T. J. Gan. 2015. "Cardiac output monitoring: a contemporary assessment and review." *Crit Care Med* 43 (1):177-85. doi: 10.1097/CCM.0000000000000608.
- Thudium, M., S. Klaschik, R. K. Ellerkmann, C. Putensen, and T. Hilbert. 2016. "Is internal jugular vein extensibility associated with indices of fluid responsiveness in ventilated patients?" *Acta Anaesthesiol Scand* 60 (6):723-33. doi: 10.1111/aas.12701.
- Toscani, L., H. D. Aya, D. Antonakaki, D. Bastoni, X. Watson, N. Arulkumaran, A. Rhodes, and M. Cecconi. 2017. "What is the impact of the fluid challenge technique on diagnosis of fluid responsiveness? A systematic review and meta-analysis." *Crit Care* 21 (1):207. doi: 10.1186/s13054-017-1796-9.
- Unluer, E. E., and P. H. Kara. 2013. "Ultrasonography of jugular vein as a marker of hypovolemia in healthy volunteers." *Am J Emerg Med* 31 (1):173-7. doi: 10.1016/j.ajem.2012.07.003.
- Via, G., G. Tavazzi, and S. Price. 2016. "Ten situations where inferior vena cava ultrasound may fail to accurately predict fluid responsiveness: a physiologically based point of view." *Intensive Care Med* 42 (7):1164-7. doi: 10.1007/s00134-016-4357-9.
- Vieillard-Baron, A., Y. Loubieres, J. M. Schmitt, B. Page, O. Dubourg, and F. Jardin. 1999. "Cyclic changes in right ventricular output impedance during mechanical ventilation." *J Appl Physiol (1985)* 87 (5):1644-50. doi: 10.1152/jappl.1999.87.5.1644.
- Vieillard-Baron, Antoine, Karim Chergui, Anne Rabiller, Olivier Peyrouset, Bernard Page, Alain Beauchet, and François Jardin. 2004. "Superior vena caval collapsibility as a gauge of volume status in ventilated septic patients." *Intensive care medicine* 30:1734-1739.

- Vincent, J. L., and M. H. Weil. 2006. "Fluid challenge revisited." *Crit Care Med* 34 (5):1333-7. doi: 10.1097/01.CCM.0000214677.76535.A5.
- Vistisen, S. T. 2017. "Using extra systoles to predict fluid responsiveness in cardiothoracic critical care patients." *J Clin Monit Comput* 31 (4):693-699. doi: 10.1007/s10877-016-9907-8.
- Vistisen, S. T., K. K. Andersen, C. A. Frederiksen, and H. Kirkegaard. 2014. "Variations in the pre-ejection period induced by ventricular extra systoles may be feasible to predict fluid responsiveness." *J Clin Monit Comput* 28 (4):341-9. doi: 10.1007/s10877-013-9528-4.
- Vistisen, S. T., J. M. Berg, M. F. Boekel, M. Modestini, R. Bergman, J. S. Jainandunsing, M. A. Mariani, and T. W. L. Scheeren. 2019. "Using extra systoles and the micro-fluid challenge to predict fluid responsiveness during cardiac surgery." *J Clin Monit Comput* 33 (5):777-786. doi: 10.1007/s10877-018-0218-0.
- Vistisen, S. T., M. B. Krog, T. Elkmann, M. F. Vallentin, T. W. L. Scheeren, and C. Solling. 2018. "Extrasystoles for fluid responsiveness prediction in critically ill patients." *J Intensive Care* 6:52. doi: 10.1186/s40560-018-0324-6.
- Wang, N., L. Jiang, B. Zhu, Y. Wen, and X. M. Xi. 2015. "Fluid balance and mortality in critically ill patients with acute kidney injury: a multicenter prospective epidemiological study." *Crit Care* 19:371. doi: 10.1186/s13054-015-1085-4.
- Weil, M. H., and R. J. Henning. 1979. "New concepts in the diagnosis and fluid treatment of circulatory shock. Thirteenth annual Becton, Dickinson and Company Oscar Schwidetsky Memorial Lecture." *Anesth Analg* 58 (2):124-32.
- Wickham, Hadley, Mara Averick, Jennifer Bryan, Winston Chang, Lucy McGowan, Romain François, Garrett Golemund, Alex Hayes, Lionel Henry, Jim Hester, Max Kuhn, Thomas Pedersen, Evan Miller, Stephan Bache, Kirill Müller, Jeroen Ooms, David Robinson, Dana Seidel, Vitalie Spinu, Kohske Takahashi, Davis Vaughan, Claus Wilke, Kara Woo, and Hiroaki Yutani. 2019. "Welcome to the Tidyverse." *Journal of Open Source Software* 4 (43):1686. doi: 10.21105/joss.01686.
- Wu, Y., S. Zhou, Z. Zhou, and B. Liu. 2014. "A 10-second fluid challenge guided by transthoracic echocardiography can predict fluid responsiveness." *Crit Care* 18 (3):R108. doi: 10.1186/cc13891.
- Wyffels, P. A., F. Van Heuverswyn, S. De Hert, and P. F. Wouters. 2016. "Dynamic filling parameters in patients with atrial fibrillation: differentiating rhythm induced from ventilation-induced variations in pulse pressure." *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 310 (9):H1194-200. doi: 10.1152/ajpheart.00712.2015.
- Wyler von Ballmoos, M., J. Takala, M. Roeck, F. Porta, D. Tueller, C. C. Ganter, R. Schröder, H. Bracht, B. Baenziger, and S. M. Jakob. 2010. "Pulse-pressure variation and hemodynamic response in patients with elevated pulmonary artery pressure: a clinical study." *Crit Care* 14 (3):R111. doi: 10.1186/cc9060.

- Xu, L. Y., G. W. Tu, J. Cang, J. Y. Hou, Y. Yu, Z. Luo, and K. F. Guo. 2019. "End-expiratory occlusion test predicts fluid responsiveness in cardiac surgical patients in the operating theatre." *Ann Transl Med* 7 (14):315. doi: 10.21037/atm.2019.06.58.
- Yang, X., and B. Du. 2014. "Does pulse pressure variation predict fluid responsiveness in critically ill patients? A systematic review and meta-analysis." *Crit Care* 18 (6):650. doi: 10.1186/s13054-014-0650-6.
- Yang, X. X., L. A. Critchley, and G. M. Joynt. 2011. "Determination of the precision error of the pulmonary artery thermodilution catheter using an in vitro continuous flow test rig." *Anesth Analg* 112 (1):70-7. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181ff475e.
- Yonis, H., L. Bitker, M. Aublanc, S. Perinel Ragey, Z. Riad, F. Lissonde, A. Louf-Durier, S. Debord, F. Gobert, R. Taponnier, C. Guerin, and J. C. Richard. 2017. "Change in cardiac output during Trendelenburg maneuver is a reliable predictor of fluid responsiveness in patients with acute respiratory distress syndrome in the prone position under protective ventilation." *Crit Care* 21 (1):295. doi: 10.1186/s13054-017-1881-0.
- Youden, W. J. 1950. "Index for rating diagnostic tests." *Cancer* 3 (1):32-5. doi: 10.1002/1097-0142(1950)3:1<32::aid-cnrcr2820030106>3.0.co;2-3.

7. Přílohy

Seznam publikací s impakt faktorem ve vztahu k tématu dizertace:

Horejsek, J., Balík, M., Kunstýř, J., Michálek, P., Kopecký, P., Brožek, T., ... & Porizka, M. (2023). Internal jugular vein collapsibility does not predict fluid responsiveness in spontaneously breathing patients after cardiac surgery. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 1-9.

Horejsek, J., Balík, M., Kunstýř, J., Michálek, P., Brožek, T., Kopecký, P., ... & Pořízka, M. (2023). Prediction of Fluid Responsiveness Using Combined End-Expiratory and End-Inspiratory Occlusion Tests in Cardiac Surgical Patients. *Journal of Clinical Medicine*, 12(7), 2569.

Horejsek, J., Kunstýř, J., Michálek, P., & Porizka, M. (2022). Novel methods for predicting fluid responsiveness in critically ill patients—A narrative review. *Diagnostics*, 12(2), 513.