

Univerzita Karlova
1. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

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

MUDr. Jan Horejsek

2024

Doktorské studijní programy v biomedicině
Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky

Obor: Experimentální chirurgie

Předseda oborové rady: prof. MUDr. Zdeněk Krška, DrSc.

Školící pracoviště: Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní
medicíny 1.LF UK a VFN, Praha

Školitel: doc. MUDr. Michal Pořízka, Ph.D.

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

Obsah

Obsah	3
Abstrakt.....	4
Abstract	5
1. Úvod.....	6
2. Hypotézy a cíle práce.....	8
3. Materiál a metodika	9
4. Výsledky	12
5. Diskuse.....	16
6. Závěry	24
7. Použitá literatura	25
Seznam publikací:	30

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 zprostředkovat 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 [1]. 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 [2]. To má za následek rozvoj celého spektra orgánových dysfunkcí, za všechny jmenujme akutní poškození ledvin [3], často ve spojení s intraabdominálním kompartment syndromem [4], zhoršení oxygenace a plicní edém, enteropatii nebo edém mozku [5]. Pozitivní kumulativní tekutinová bilance je také nezávislým prediktorem mortality kriticky nemocných, obzvláště v populaci pacientů se sepsí nebo septickým šokem [6, 7] či ARDS [8].

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 a další. Zvyšování srdečního výdeje u pacientů s dostatečnou tkáňovou perfuzí nejen že nevede ke snížení mortality, nýbrž může naopak aktivně škodit [9, 10]. Ani u pacientů s jasnými známkami hypoperfuze však není podání tekutin zárukou zlepšení prokrvení tkání. Pouze přibližně 50 % oběhově nestabilních pacientů je fluid responzivních, což znamená, že zareagují na podání tekutinové výzvy zvýšením srdečního výdeje [11]; 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, 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 rezpozivty. 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 [12-14], a to ani při použití jejich kombinace [15].

Spolehlivá predikce fluid rezpozivty 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.

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 rezpozivty 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 rezpozivty 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 rezpozivty 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. Hypotézy a cíle práce

Speciální část této práce zahrnovala dvě fáze. První se zaměřovala na predikci fluid rezpozivity 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 rezpozivita 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

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

Cíl: 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

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

Cíl: 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. Materiál a metodika

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. Známky 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.

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 [16]. 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 popsáním v původní práci Jozwiaka et al., tedy pozastavením dechového cyklu ventilátoru v nádechu na dobu 15 vteřin a záznamem údajů během posledních 5 vteřin [17]. 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 ≥ 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.

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 [18]. 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 ≥ 10 % [19], byli pacienti opět rozděleni do dvou skupin na responders a non-responders. U obou skupin byly porovnány hemodynamické parametry ve výchozím stavu a během PLR, stejně jako základní demografické a anamnestické údaje.

Statistická analýza

Pro statistickou analýzu bylo použito prostředí R verze 4.2.2 [20] s grafickým uživatelským rozhraním RStudio verze 2022.07.2 [21]. Zpracování dat a vizualizace byly prováděny pomocí sady knihoven pro analýzu dat Tidyverse verze 1.3.2 [22]. 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 + specifická - 1) [23] byl použit pro binarizaci spojitých proměnných a pro výpočet optimálních prahových hodnot, knihovna Cutpointr verze 1.1.2 [24]. Senzitivita, specifická a pozitivní a negativní prediktivní hodnoty byly vypočítány pro všechny parametry. P-hodnota <0.05 byla považována za statisticky významnou.

4. Výsledky

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

V naší studii nebyly EIOT, EEOT a ani jejich kombinace spolehlivým nástrojem k předpovědi fluid reaktivy. Při EIOT predikoval pokles CI o 8,3 % pozitivní odpověď na podání tekutin se senzitivitou 64,7 %, specifickou 57,8 % a ROC AUC 0,55. Podobných výsledků bylo dosaženo při EEOT, kde vzestup CI o 5,3 % předpovídal fluid reaktivitu se senzitivitou 70,6 %, specifickou 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 %, specifickou 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 reaktivitu se senzitivitou 63,1 % a specifickou 69,6 %, ROC AUC 0.65.

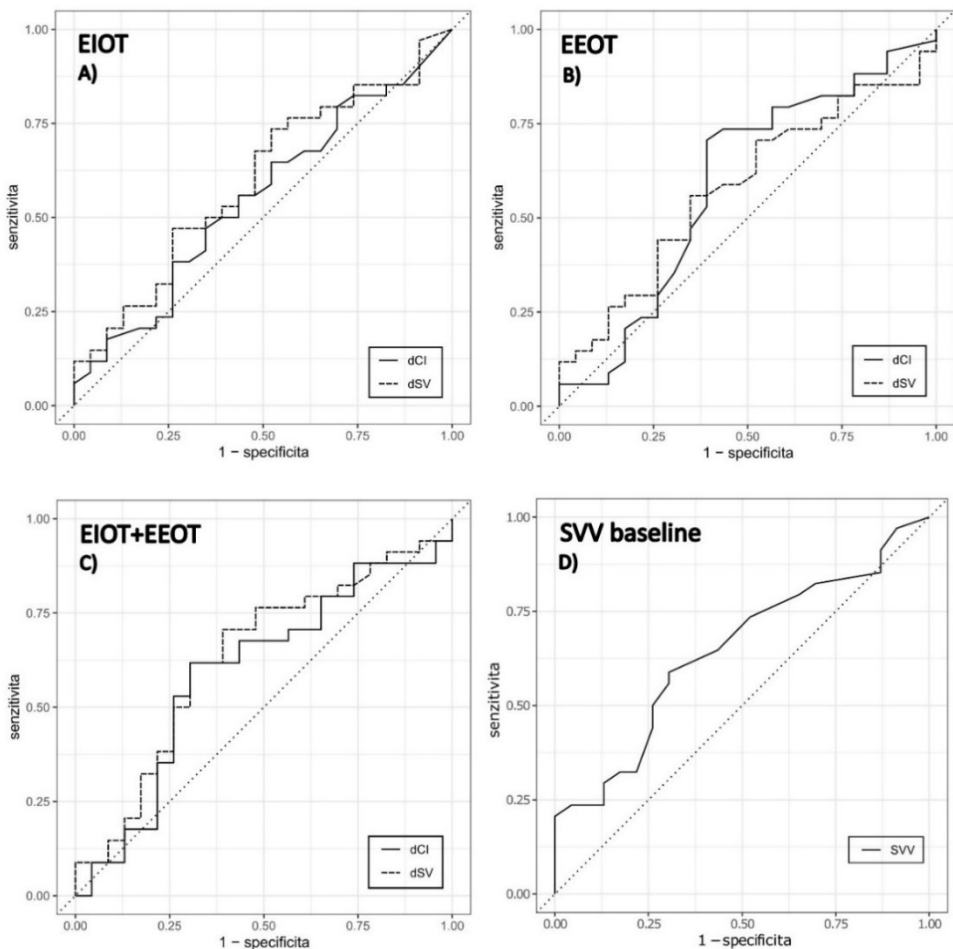
ROC křivky pro predikci fluid reaktivy na základě změn CI a SV během EIOT, EEOT a jejich kombinace, stejně jako pro SVV před

podáním tekutinové výzvy, jsou znázorněny na obr. 1. Souhrn optimálních prahových hodnot, senzitivity, specificity a pozitivních a negativních predikčních hodnot je předkládán v tab. 1.

Tabulka 1 Srovnání vybraných parametrů využitých k predikci fluid rezpzivity

	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
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.

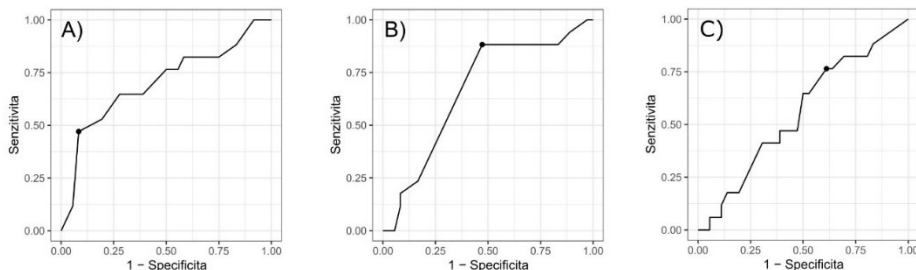


Obrázek 1 ROC křivky pro predikci fluid rezpozivity na základě sledovaných parametrů ROC (receiver operating characteristic) křivky pro predikci fluid rezpozivity na základě změn CI a SV během A) EIOT, B) EEOT a C) kombinace obou; D) ROC křivka pro predikci fluid rezpozivity na základě SVV před podáním tekutinové výzvy

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

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 specifita 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. 2. Souhrn senzitivity, specifity, pozitivních a negativních predikčních hodnot a optimálních prahových hodnot pro jednotlivé parametry je uveden v tab. 2.



Obrázek 2 ROC křivky pro predikci fluid rezpozivitu na základě hodnocení IJV
ROC křivky pro predikci fluid rezpozivitu na základě A) průměru IJV před provedením PLR v expiriu (D_{\max}), B) průměru IJV před provedením PLR v inspiriu (D_{\min}) a C) kolapsibilitu IJV před PLR.

Tabulka 2 Srovnání vybraných parametrů použitých k predikci fluid rezpozivity

	Práh	Senzitivita (%)	Specifická (%)	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 exspirii; IJVd insp, průměr IJV před provedením PLR v inspirii; IJVC, kolapsibilita IJV před provedením PLR.

5. Diskuse

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 rezpozivity. 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 [25, 26] i v intenzivní péči [16, 27-29]. Protože diagnostický práh EEOT se blíží přesnosti rutinně využívaných metod [30], obzvláště echokardiografie [31, 32], 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 specifity [17]. Tyto výsledky byly replikovány v pozdější práci podobného týmu autorů s využitím jícnového doppleru, avšak s nižším diagnostickým prahem [27]. V recentní metaanalýze zaměřené na využití EEOT k predikci fluid rezpozivity, která analyzovala 13 studií, byla sumární senzitivita 85 %, specifická 88 % a ROC AUC 0,91 pro vzestup srdečního výdeje během EEOT o 5,1 % [33]. 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 rezpozivitu 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 [33], pouze dvě studie kombinovaly obě tato nastavení zároveň [25, 28]. Pokud ve studiích s protektivní ventilací klesly dechové objemy na 6 ml/kg, nedokázalo EEOT spolehlivě rozlišit fluid respondery od non-responderů [26, 34, 35]. 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 [36]. Nižší diagnostickou přednost vykazovalo EEOT také ve studii Guinota et al. v populaci chirurgických pacientů na operačním sále s protektivní ventilací při nízkém PEEP [37].

Umělá plicní ventilace obecně představuje významnou limitaci pro použití dynamických parametrů k předpovědi fluid rezpozivity, obzvláště variace pulzní křivky (PPV) a variace tepového objemu (SVV). Použití nízkých dechových objemů může způsobit pouze mírné změny v nitrohručním tlaku, které ani u hypovolemických pacientů nevyvolají významnou změnu hemodynamických parametrů. Tento předpoklad je podpořen daty našich pacientů, u kterých předpověď fluid rezpozivity 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 [34]. Nízká výpovědní hodnota EEOT byla popsána také v populaci protektivně ventilovaných pacientů s ARDS a nízkou poddajností dýchacího ústrojí v pronační poloze [35]. 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 Monnetta et al. [16] 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 responzivitou, 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 FloTrac™/EV1000™ bez možnosti vnější kalibrace. Většina dosavadních studií používala k monitoraci CO buď kalibrovanou analýzu pulzní křivky [16, 28, 29] nebo echokardiografii [17, 38]; pouze dvě práce se spolehly na nekalibrovanou analýzu pulzní křivky [25, 26], z nichž se však žádná neodehrávala v prostředí jednotky intenzivní péče. Naše studie byla v době sběru dat první, která testovala schopnost systému FloTrac™/EV1000™ 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 [30], ačkoli vzájemná shoda mezi jednotlivými měřicími systémy bývá v některých pracích zpochybňována [39] a chyba měření CO pomocí Swan-Ganzova katetru se může pohybovat v rozmezí $\pm 20\%$ [40]. Kalibrované systémy jsou však obecně nákladnější. Vyžadují buď speciální arteriální katetr s termistorem a centrální žilní katetr (PiCCO™, VolumeView™) nebo injekce lithia a lithiový senzor (LiDCO Plus™), navíc jejich přesnost bez časté recalibrace signifikantně klesá [41]. Na druhé straně, nekalibrované systémy buď nevyžadují žádné doplňkové jednorázové vybavení (MostCare™, LiDCO Rapid™) nebo spoléhají jen na dedikované senzory (FloTrac™, ProAQT™), 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 [42], stejně

jako v prvních hodinách po kardiochirurgických operacích [43], ačkoli zvláště ve skupinách pacientů s významnými změnami vaskulárního tonu byla publikována rozporná data [44-46].

Schopnost systému FloTrac™/EV1000™ 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 [47, 48]. Toto zlepšení však nemusí svou přesností dostačovat v populacích pacientů léčených vazopresory [47, 49].

Algoritmus systému FloTrac™/EV1000™ zobrazuje CO, SV a SVV založené na údajích zprůměrovaných za posledních 20 sekund [47, 50], avšak změny indukované EEOT trvají jen několik vteřin [51]. Vzhledem k tomu a amplitudě změn oběhu během EEOT reportované jinými studiemi nelze vyloučit, že tato metoda nedokáže dostatečně spolehlivě detekovat rychlé a přechodné změny hemodynamiky a může vést k falešné negativitě EEOT i u fluid rezpozivních 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.

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 [16], avšak prodloužení doby apnoe na 30 vteřin by dle recentní práce mohlo zvýšit jeho senzitivitu [25]. 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 [52]. V následující práci s podobným designem a větším počtem pacientů, taktéž provedené u dobrovolných dárců krve, však byly pozorované změny kolapsibility jugulárních žil nevýznamné [53]. 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 [54]. 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 [55] po pacientky podstupující elektivní císařský řez [56], 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 u spontánně ventilujících pacientů a distenzibilitou IJV u řízeně ventilovaných pacientů. Jedna ze studií však aplikovala vzorec pro distenzibilitu IJV i u spontánně ventilujících pacientů [57], zatímco jiná naopak použila vzorec pro kolapsibilitu u ventilovaných pacientů [58].

Další práce představila nový parametr pro hodnocení respiračních změn průměru IJV, který označila jako variabilitu [59].

Metodologie se v dostupných studiích značně liší. Hlavní rozdíly lze najít v poloze pacientů, metodě použité k hodnocení fluid responzivity 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 [52, 53, 56, 57], s výjimkou jedné studie, kde byla z důvodu provádění PLR u pacientů elevována horní polovina těla o 45 ° [55]. 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 doporučovanou pro PLR [60]. Tato modifikace mohla mít negativní vliv na diagnostickou hodnotu kolapsibility jugulárních žil pro predikci fluid responzivity, případně snížit senzitivitu PLR [60]. Ve studiích u řízeně ventilovaných pacientů byla poloha většinově supinní se zvýšením horní poloviny těla o 30 °, pravděpodobně jako rutinní opatření ke snížení rizika aspirace žaludečního obsahu [54, 59, 61-63], v jedné práci však byli pacienti vyšetřováni v supinní poloze [58], a v jiné byli vyšetřováni sekvenčně v obou polohách [64]. 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 ° [64]. 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 responzivity jako jsou PPV a SVV [65, 66], protože snižuje amplitudu nitrohrudních 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 [61], v jiných byly uniformně nastaveny na 8 ml/kg [59], PEEP se pohyboval v rozmezí od 0 [61] do 13 cm H₂O [64]. 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 [67]. Stupeň chirurgického traumatu, včetně pooperační bolesti a potenciálního snížení funkce bránice, které je v časném pooperačním období po kardiochirurgickém výkonu běžné [68], 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 [54, 56, 57, 59, 62, 63]. 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 [19]. Navíc bylo PLR úspěšně použito ve dvou studiích zaměřených na kolapsibilitu jugulárních žil [55, 58]. 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 [69, 70]. V naší populaci kardiochirurgických pacientů byla z důvodů restriktivní tekutinové strategie preferována endogenní tekutinová výzva.

V neposlední řadě je třeba věnovat pozornost měření srdečního výdeje. Dostupné práce hodnotily CO buď pomocí dopplerovské ultrasonografie, ať už echokardiograficky [56, 57, 62, 63] nebo za pomoci přístroje USCOMTM [55], nebo nekalibrovanou analýzou pulzní křivky zařízením MostCareTM [54] či FloTracTM/VigileoTM [59]. V naší práci byla pro výpočet CO, SV a SVV využita metoda nekalibrované analýzy pulzní křivky, FloTracTM/EV1000TM. Nekalibrované systémy jsou obecně méně přesné, ale systém FloTracTM/EV1000TM spolehlivě predikoval pozitivní odpověď na podání tekutin v heterogenních populacích pacientů [39, 43], zejména v situacích s normální či sníženou dynamikou cirkulace [42], což zahrnuje i pacienty časně po kardiochirurgickém výkonu. Protichůdná data byla reportována v populacích pacientů se značnými změnami cévního tonu [44-46]. 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.

6. Závěry

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 rozměru a kolapsibility jugulárních žil a na jejich schopnost predikovat fluid rezpozivitu. V populaci spontánně ventilujících pacientů po chirurgické revaskularizaci myokardu jsme dospěli k výsledkům, které nnesvědčí 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 morbidity 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 rezpozivita 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.

7. Použitá literatura

1. Rivers, E., et al., *Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock*. N Engl J Med, 2001. **345**(19): p. 1368-77.
2. O'Connor, M.E. and J.R. Prowle, *Fluid Overload*. Crit Care Clin, 2015. **31**(4): p. 803-21.
3. Wang, N., et al., *Fluid balance and mortality in critically ill patients with acute kidney injury: a multicenter prospective epidemiological study*. Crit Care, 2015. **19**: p. 371.
4. Mohmand, H. and S. Goldfarb, *Renal dysfunction associated with intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome*. J Am Soc Nephrol, 2011. **22**(4): p. 615-21.
5. Benes, J., et al., *Fluid Therapy: Double-Edged Sword during Critical Care?* Biomed Res Int, 2015. **2015**: p. 729075.
6. Acheampong, A. and J.L. Vincent, *A positive fluid balance is an independent prognostic factor in patients with sepsis*. Crit Care, 2015. **19**(1): p. 251.
7. Neyra, J.A., et al., *Cumulative Fluid Balance and Mortality in Septic Patients With or Without Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease*. Crit Care Med, 2016. **44**(10): p. 1891-900.
8. Jozwiak, M., et al., *Extravascular lung water is an independent prognostic factor in patients with acute respiratory distress syndrome*. Crit Care Med, 2013. **41**(2): p. 472-80.
9. Hayes, M.A., et al., *Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients*. N Engl J Med, 1994. **330**(24): p. 1717-22.
10. Gattinoni, L., et al., *A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients*. SvO₂ Collaborative Group. N Engl J Med, 1995. **333**(16): p. 1025-32.
11. Michard, F. and J.L. Teboul, *Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence*. Chest, 2002. **121**(6): p. 2000-8.
12. Marik, P.E. and R. Cavallazzi, *Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense*. Crit Care Med, 2013. **41**(7): p. 1774-81.
13. Eskesen, T.G., M. Wetterslev, and A. Perner, *Systematic review including re-analyses of 1148 individual data sets of central venous pressure as a predictor of fluid responsiveness*. Intensive Care Med, 2016. **42**(3): p. 324-332.
14. Rhodes, A., et al., *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016*. Intensive Care Med, 2017. **43**(3): p. 304-377.
15. Ait-Hamou, Z.A.-O., et al., *How to detect a positive response to a fluid bolus when cardiac output is not measured?* 2019(2110-5820 (Print)).
16. Monnet, X., et al., *Predicting volume responsiveness by using the end-expiratory occlusion in mechanically ventilated intensive care unit patients*. Crit Care Med, 2009. **37**(3): p. 951-6.

17. Jozwiak, M., et al., *Predicting Fluid Responsiveness in Critically Ill Patients by Using Combined End-Expiratory and End-Inspiratory Occlusions With Echocardiography*. Crit Care Med, 2017. **45**(11): p. e1131-e1138.
18. Monnet, X., et al., *Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill*. Crit Care Med, 2006. **34**(5): p. 1402-7.
19. Cherpanath, T.G., et al., *Predicting Fluid Responsiveness by Passive Leg Raising: A Systematic Review and Meta-Analysis of 23 Clinical Trials*. Crit Care Med, 2016. **44**(5): p. 981-91.
20. R Development Core Team, *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. 2022: Preprint at <https://www.r-project.org/>.
21. RStudio Team, *RStudio: Integrated Development Environment for R*. . 2022: Preprint at <http://www.rstudio.com/>.
22. Wickham, H., et al., *Welcome to the Tidyverse*. Journal of Open Source Software, 2019. **4**(43): p. 1686.
23. Youden, W.J., *Index for rating diagnostic tests*. Cancer, 1950. **3**(1): p. 32-5.
24. Thiele, C. and G. Hirschfeld, *cutpointr: Improved Estimation and Validation of Optimal Cutpoints in R*. Journal of Statistical Software, 2021. **98**(11): p. 1 - 27.
25. Biais, M., et al., *End-Expiratory Occlusion Test Predicts Fluid Responsiveness in Patients With Protective Ventilation in the Operating Room*. Anesth Analg, 2017. **125**(6): p. 1889-1895.
26. Messina, A., et al., *Tidal volume challenge to predict fluid responsiveness in the operating room: An observational study*. Eur J Anaesthesiol, 2019. **36**(8): p. 583-591.
27. Depret, F., et al., *Esophageal Doppler Can Predict Fluid Responsiveness Through End-Expiratory and End-Inspiratory Occlusion Tests*. Crit Care Med, 2019. **47**(2): p. e96-e102.
28. Silva, S., et al., *End-expiratory occlusion test predicts preload responsiveness independently of positive end-expiratory pressure during acute respiratory distress syndrome*. Crit Care Med, 2013. **41**(7): p. 1692-701.
29. Monnet, X., et al., *Passive leg-raising and end-expiratory occlusion tests perform better than pulse pressure variation in patients with low respiratory system compliance*. Crit Care Med, 2012. **40**(1): p. 152-7.
30. Hadian, M., et al., *Cross-comparison of cardiac output trending accuracy of LiDCO, PiCCO, FloTrac and pulmonary artery catheters*. Crit Care, 2010. **14**(6): p. R212.
31. Lamia, B., et al., *Echocardiographic prediction of volume responsiveness in critically ill patients with spontaneously breathing activity*. Intensive Care Med, 2007. **33**(7): p. 1125-1132.
32. Jozwiak, M., et al., *What is the lowest change in cardiac output that transthoracic echocardiography can detect?* Crit Care, 2019. **23**(1): p. 116.
33. Gavelli, F., et al., *The end-expiratory occlusion test for detecting preload responsiveness: a systematic review and meta-analysis*. Ann Intensive Care, 2020. **10**(1): p. 65.

34. Myatra, S.N., et al., *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, 2017. **45**(3): p. 415-421.
35. Yonis, H., et al., *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, 2017. **21**(1): p. 295.
36. Fougères, E., et al., *Hemodynamic impact of a positive end-expiratory pressure setting in acute respiratory distress syndrome: importance of the volume status*. Crit Care Med, 2010. **38**(3): p. 802-7.
37. Guinot, P.G., et al., *End-expiratory occlusion manoeuvre does not accurately predict fluid responsiveness in the operating theatre*. Br J Anaesth, 2014. **112**(6): p. 1050-4.
38. Georges, D., et al., *End-expiratory occlusion maneuver to predict fluid responsiveness in the intensive care unit: an echocardiographic study*. Crit Care, 2018. **22**(1): p. 32.
39. Thiele, R.H., K. Bartels, and T.J. Gan, *Cardiac output monitoring: a contemporary assessment and review*. Crit Care Med, 2015. **43**(1): p. 177-85.
40. Yang, X.X., L.A. Critchley, and G.M. Joynt, *Determination of the precision error of the pulmonary artery thermodilution catheter using an in vitro continuous flow test rig*. Anesth Analg, 2011. **112**(1): p. 70-7.
41. Hamzaoui, O., et al., *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, 2008. **36**(2): p. 434-40.
42. Slagt, C., I. Malagon, and A.B. Groeneveld, *Systematic review of uncalibrated arterial pressure waveform analysis to determine cardiac output and stroke volume variation*. Br J Anaesth, 2014. **112**(4): p. 626-37.
43. Lamia, B., et al., *Cross-comparisons of trending accuracies of continuous cardiac-output measurements: pulse contour analysis, bioreactance, and pulmonary-artery catheter*. J Clin Monit Comput, 2018. **32**(1): p. 33-43.
44. Monnet, X., et al., *Arterial pressure-based cardiac output in septic patients: different accuracy of pulse contour and uncalibrated pressure waveform devices*. Crit Care, 2010. **14**(3): p. R109.
45. De Backer, D., et al., *Arterial pressure-based cardiac output monitoring: a multicenter validation of the third-generation software in septic patients*. Intensive Care Med, 2011. **37**(2): p. 233-40.
46. Monnet, X., et al., *Third-generation FloTrac/Vigileo does not reliably track changes in cardiac output induced by norepinephrine in critically ill patients*. Br J Anaesth, 2012. **108**(4): p. 615-22.
47. Suehiro, K., et al., *Improved Performance of the Fourth-Generation FloTrac/Vigileo System for Tracking Cardiac Output Changes*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2015. **29**(3): p. 656-62.

48. Ji, F., et al., *Reliability of a new 4th generation FloTrac algorithm to track cardiac output changes in patients receiving phenylephrine*. J Clin Monit Comput, 2015. **29**(4): p. 467-73.
49. Kaufmann, T., et al., *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, 2019. **7**(1): p. 21.
50. Pratt, B., et al., *Calculating arterial pressure-based cardiac output using a novel measurement and analysis method*. Biomed Instrum Technol, 2007. **41**(5): p. 403-11.
51. Gavelli, F., J.L. Teboul, and X. Monnet, *The end-expiratory occlusion test: please, let me hold your breath!* Crit Care, 2019. **23**(1): p. 274.
52. Akilli, N.B., et al., *A new parameter for the diagnosis of hemorrhagic shock: jugular index*. J Crit Care, 2012. **27**(5): p. 530 e13-8.
53. Unluer, E.E. and P.H. Kara, *Ultrasonography of jugular vein as a marker of hypovolemia in healthy volunteers*. Am J Emerg Med, 2013. **31**(1): p. 173-7.
54. Guarracino, F., et al., *Jugular vein distensibility predicts fluid responsiveness in septic patients*. Crit Care, 2014. **18**(6): p. 647.
55. Haliloglu, M., et al., *The value of internal jugular vein collapsibility index in sepsis*. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg, 2017. **23**(4): p. 294-300.
56. Dai, S., et al., *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, 2022. **8**(12): p. e12184.
57. Elsaheed, A.M.R., et al., *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, 2022. **14**(1): p. 26.
58. Iizuka, Y., et al., *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, 2020. **12**(3): p. 150-156.
59. Ma, G.G., et al., *Internal jugular vein variability predicts fluid responsiveness in cardiac surgical patients with mechanical ventilation*. Ann Intensive Care, 2018. **8**(1): p. 6.
60. Monnet, X. and J.L. Teboul, *Passive leg raising: five rules, not a drop of fluid!* Crit Care, 2015. **19**(1): p. 18.
61. Broilo, F., A. Meregalli, and G. Friedman, *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, 2015. **27**(3): p. 205-11.
62. Megahed, M.M., H.E. Elsayed, and A.E. Mostafa, *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, 2020. **7**(4): p. 291.
63. Shrestha, S.K., et al., *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, 2022. **11**(1): p. 10-16.
64. Thudium, M., et al., *Is internal jugular vein extensibility associated with indices of fluid responsiveness in ventilated patients?* Acta Anaesthesiol Scand, 2016. **60**(6): p. 723-33.
65. Mahjoub, Y., et al., *Evaluation of pulse pressure variation validity criteria in critically ill patients: a prospective observational multicentre point-prevalence study*. Br J Anaesth, 2014. **112**(4): p. 681-5.
66. Monnet, X., P.E. Marik, and J.L. Teboul, *Prediction of fluid responsiveness: an update*. Ann Intensive Care, 2016. **6**(1): p. 111.
67. Gignon, L., et al., *Influence of Diaphragmatic Motion on Inferior Vena Cava Diameter Respiratory Variations in Healthy Volunteers*. Anesthesiology, 2016. **124**(6): p. 1338-46.
68. Badenes, R., A. Lozano, and F.J. Belda, *Postoperative pulmonary dysfunction and mechanical ventilation in cardiac surgery*. Crit Care Res Pract, 2015. **2015**: p. 420513.
69. Biais, M., et al., *Changes in stroke volume induced by passive leg raising in spontaneously breathing patients: comparison between echocardiography and Vigileo/FloTrac device*. Crit Care, 2009. **13**(6): p. R195.
70. Krige, A., M. Bland, and T. Fanshawe, *Fluid responsiveness prediction using Vigileo FloTrac measured cardiac output changes during passive leg raise test*. J Intensive Care, 2016. **4**: p. 63.

Seznam publikací:

1. Publikace *in extenso*, které jsou podkladem disertace:

- **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. **IF 2,2.**
- **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. **IF 3,9.**
- **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. **IF 3,6.**

2. Publikace *in extenso* bez vztahu k tématu disertace:

- Waldauf, P., Porizka, M., **Horejsek, J.**, Otahal, M., Svobodova, E., Jurisinova, I., ... & Balík, M. (2024). The outcomes of patients with septic shock treated with propafenone compared to amiodarone for supraventricular arrhythmias are related to end-systolic left atrial volume. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*, 13(5), 414-422. **IF 4,1.**
- Balík, M., Maly, M., Brožek, T., Rulisek, J., Porizka, M., **Horejsek, J.**, Sachl, R., ... & Waldauf, P. (2023). Propafenone versus amiodarone for supraventricular arrhythmias in septic shock: a randomised controlled trial. *Intensive Care Medicine*, 1-10. **IF 38,9.**
- Balík, M., Svobodova, E., Porizka, M., Maly, M., Brestovansky, P., Volny, L., **Horejsek, J.**, ... & Blaha, J. (2022). The impact of obesity on the outcome of severe SARS-CoV-2 ARDS in a high volume ECMO centre: ECMO and corticosteroids support the obesity paradox. *Journal of Critical Care*, 72, 154162. **IF 3,7.**
- Modrák, M., Bürkner, P. C., Sieger, T., Slisz, T., Vašáková, M., Mesežnikov, G., **Horejsek, J.**, ... & Hyánek, T. (2021). Disease progression of 213 patients hospitalized with Covid-19 in the Czech Republic in March–October 2020: An exploratory analysis. *Plos one*, 16(10), e0245103. **IF 3,7.**