

Univerzita Karlova v Praze - Lékařská fakulta v Plzni

**HEMODYNAMIKA V ČASNÉ FÁZI
KRITICKÝCH STAVŮ A
PERIOPERAČNÍ MEDICÍNĚ**

**Využití méně invazivních monitorovacích prostředků
k cílené hemodynamické péči**

Autor: MUDr. Jan Beneš

Školitel: Doc. MUDr. Eduard Kasal, CSc.

Plzeň, 2012

DIZERTAČNÍ PRÁCE

ABSTRAKT

Oběhová nestabilita je velmi častá u nemocných v intenzivní a perioperační péči. K jejím nejčastějším příčinám patří nedostatečná intravaskulární náplň, porucha arteriálního tonu a srdeční stažlivosti. Hemodynamická monitorace umožňuje včas rozpoznat a adekvátně léčit oběhovou nedostatečnost. Vzhledem k rozvoji nových monitorovacích technik je v současné době možno provádět sledování hemodynamiky s významně nižší invazivitou a kontinuálně monitorovat nové hemodynamické parametry. V některých skupinách kritických onemocnění a hlavně v perioperační péči se v posledních letech uplatňuje směr tzv. hemodynamické optimalizace. Cílem takto vedené terapie je dosáhnout pomocí objemové substituce a inotropních látek takového stavu hemodynamiky, který je optimální pro daný okamžik. Cílená hemodynamická intervence byla v mnoha studiích spojena s významně lepším přežíváním nemocných a snížením počtu komplikací. Výsledky našeho experimentálního výzkumu svědčí o možném využití minimálně invazivních monitorovacích technik založených na analýze tepové křivky a dynamických prediktorů odpovědi na tekutinovou výzvu k optimalizaci chirurgických nemocných a jsou srovnatelné s jinými studii používanými invazivnějšími zařízeními.

Klíčová slova

Hemodynamická monitorace, cílená hemodynamická péče, hemodynamická optimalizace, kriticky nemocný, perioperační péče, tekutinová terapie, variace tepového objemu, analýza tepové křivky

ABSTRACT

Hemodynamic instability occurs very often in critically ill patients and during the perioperative period. Insufficiency in the preload, contractility and afterload contribute in major part to this phenomenon. Hemodynamic monitoring allows clinicians to recognize and to intervene early the underlying cause. Due to new technologies development in recent years it is possible to provide continuous monitoring of hemodynamic parameters with diminished invasivity. Hemodynamic optimization and goal directed therapy show treatment benefit in some groups of critically ill patients and mainly during the perioperative period. Aim of hemodynamic optimizations is to attain the best obtainable hemodynamic conditions with use of fluid loading and inotropic support. In many studies in recent years goal-directed therapy was associated with morbidity and mortality reduction. According to the results of our clinical research hemodynamic optimization using stroke volume variation and minimally invasive device based on the pressure wave analysis is feasible and show the same results as other works with more invasive devices.

Key words

Hemodynamic monitoring, goal-directed therapy, hemodynamic optimization, critical illness, perioperative care, fluid loading, stroke volume variation, pulse wave analysis

Prohlašuji, že jsem tuto disertační práci vypracoval samostatně. Veškeré literární zdroje, z nichž je při přípravě čerpáno, jsou řádně citovány v seznamu literatury. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu

Dále souhlasím se zapůjčováním této práce.

Jan Beneš

V Plzni dne

Podpis: Jan Beneš

Obsah

1 Úvod	10
2 Teoretická část – Současný stav problematiky monitorace hemodynamiky v kritických stavech a perioperační medicíně	14
2.1 Krevní oběh při kritickém onemocnění	14
2.1.1 <i>Specifika perioperační péče</i>	15
2.2 Nehemodynamické ukazatele	16
2.3 Parametry hemodynamiky	16
2.3.1 <i>Běžně dostupné parametry</i>	17
2.3.2 <i>Parametry získané rozšířenou monitorací</i>	20
2.4 Základní principy měření srdečního výdeje a nejdůležitější monitorovací zařízení ..	26
2.4.1 <i>Monitorace pomocí dilučního principu</i>	26
2.4.2 <i>Ultrasonografie, echokardiografie a Doppler</i>	30
2.4.3 <i>Analýza tepové křivky</i>	34
2.4.4 <i>Fickuv princip a jeho aplikace</i>	41
2.4.5 <i>Bioimpedance a bioreaktance</i>	42
2.4.6 <i>Volba vhodného monitorovacího zařízení</i>	44
2.5 Funkční monitorace hemodynamiky	45
2.5.1 <i>Statické parametry plicních tlaků a volumetrické proměnné</i>	46
2.5.2 <i>Dynamické parametry a postup maximalizace tepového objemu</i>	47
2.6 Cílená hemodynamická péče a hemodynamická optimalizace	50
2.6.1 <i>Možné cíle hemodynamických intervencí</i>	51
2.6.2 <i>Optimalizace u kritických stavů</i>	52
2.6.3 <i>Hemodynamická optimalizace v perioperační medicíně</i>	54
3 Speciální část – Optimalizace hemodynamiky v průběhu vysoce rizikových nitrobršních operací pomocí variace tepového objemu	57
3.1 Cíl studie	57
3.2 Metodika	57
3.2.1 <i>Randomizace a sledované výsledky</i>	58
3.2.2 <i>Perioperační péče a protokol</i>	60

3.2.3	<i>Pooperační péče a sbírání dat</i>	63
3.2.4	<i>Statistické zpracování</i>	63
3.3	Výsledky	64
3.4	Diskuze.....	71
4	Závěr a význam pro klinickou praxi	76
5	Seznam literatury	77
6	Přílohy	90
6.1	Seznam nejdůležitějších publikovaných prací	90
6.2	Přiložené publikované práce	92
6.2.1	<i>Intraoperative fluid optimization using stroke volume variation in high-risk surgical patients: results of a randomized prospective study</i>	92
6.2.2	<i>Balanced study groups in a randomized trial - authors' response</i>	108
6.2.3	<i>Perioperative hemodynamic optimization – a way to individual goals</i>	110
6.2.4	<i>Perioperační optimalizace hemodynamiky</i>	119
7	Poděkování a podpora	127
7.1	Poděkování.....	127
7.2	Podpora	127

Použité zkratky:

- AKI – Akutní poškození ledvin (z angl. Acute Kidney Injury)
ALI/ARDS – Akutní plicní postižení/syndrom akutní respirační tísně dospělých
APACHE II - Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation II skóre
ASA – Škála rizika podle Americké společnosti anesteziologů
CFI – Index srdeční funkce (z angl. Cardiac Function Index)
CI – Srdeční index (z angl. Cardiac Index)
CO – Srdeční výdej (z angl. Cardiac Output)
CPI – Index srdeční síly (z angl. Cardiac Power Index)
CVP – Centrální žilní tlak (z angl. Central Venous Pressure)
DO₂I – Index dodávky kyslíku
dPmax/dt – Maximální změna tlaku v čase
DSt – Down-Slope time
DTK – Diastolický krevní tlak
EDV – End-diastolický objem
EF – Ejekční frakce
EKG – Elektrokardiografie
ETCO₂ – Koncentrace CO₂ na konci výdechu (End-Tidal CO₂)
EVLWI – Index extra-vaskulární plicní vody (z angl. Extravascular Lung Water Index)
FiO₂ – Inspirační frakce kyslíku
FTc – Korigovaný průtokový čas (z angl. – Flow Time corrected)
GDT – Cílená hemodynamická terapie (z angl. Goal-Directed Therapy)
GEDV – Globálního end-diastolického objemu (z angl. Global End-Diastolic Volume)
GEDVI – Váhový index globálního end-diastolického objemu
GEF – Globální ejekční frakce
ITBV – Objem krevního kompartmentu v hrudníku (z angl. Intrathoracic Blood Volume)
ITTV - Objem distribučního prostoru tepla v hrudníku (z angl. Intrathoracic Thermal Volume)
JIP – Jednotka intenzivní péče
LVEDA – Plocha levé komory na konci diastoly (z angl. Left Ventricle End-Diastolic Area)
LVSWI – Index tepové práce levé komory (z angl. Left Ventricle Stroke Work Index)
MAP – Střední arteriální tlak (z angl. Mean Arterial Pressure)
MPAP – Střední tlak v plicní arterii (z angl. Mean Pulmonary Artery Pressure)
MTt – Mean Transit time
O₂ER – Poměr extrakce kyslíku (z angl. Oxygen Extraction Ratio)
PAC – Plicnicový katétr (z angl. Pulmonary Artery Catheter)
PaO₂ – Parciální tlak kyslíku v arteriální krvi
PCWP – Tlak v plicních kapilárách v zaklínění (z angl. Pulmonary Capillary Wedge Pressure)
PEEP – Pozitivní tlak na konci výdechu (z angl. Positive End-Expiratory Pressure)
POSSUM - Physiological and Operative Severity Score for the Enumeration of Mortality and Morbidity

PP – Tlaková amplituda, pulzní tlak (z angl. Pulse Pressure)
PPV – Variace pulzního tlaku (z angl. Pulse Pressure Variation)
PTV - Pulmonary Thermal Volume
PVI - Variace amplitudy křivky pulzní oxymetrie (z angl. Plethysmography Variability Index)
PvO₂ – Parciální tlak kyslíku ve smíšené žilní krvi
PVPI - Index permeability plicních kapilár (z angl. Pulmonary Vasculature Permeability Index)
RVEDA – Plocha pravé komory na konci diastoly (z angl. Right Ventricle End-Diastolic Area)
SaO₂ – Saturace hemoglobinu kyslíkem v arteriální krvi
ScvO₂ – Saturace hemoglobinu kyslíkem v žilní krvi horní duté žíly
SF – Srdeční frekvence
SOFA - Sequential Organ Failure Assessment skóre
SpO₂ – Saturace hemoglobinu kyslíkem měřená pulzním oxymetrem
SPV – Variace systolického krevního tlaku (z angl. Systolic Pressure Variation)
STK – Systolický krevní tlak
SV – Tepový objem (z angl. Stroke Volume)
SVI – Tepový index (z angl. Stroke Volume Index)
SvO₂ – Saturace hemoglobinu kyslíkem ve smíšené žilní krvi
SVR – Systémový cévní odpor (z angl. Systemic Vascular Resistace)
SVRI – Index systémového cévního odporu
SVV – Variace tepového objemu (z angl. Stroke Volume Variation)
TIA – Transitorní ischemická ataka
VASST – VAsopresin in Severe Sepsis Trial (název studie)
VO₂I – Index spotřeby kyslíku
VTI – Velocity Time Integral

1 Úvod

Jednou z nejčastějších známek kritického onemocnění je rozvoj oběhové nestability. Nedostatečná funkce kardiovaskulárního systému vzniká buď na podkladě selhání jedné z jeho základních determinant tedy stažlivosti, intravaskulární náplně nebo vazomotorického tonu, častěji se ale setkáváme s jejich vzájemnou kombinací [1]. Snaha kompenzovat vznikající nerovnováhu vede většinou k omezení průtoku některými životně méně důležitými orgánovými soustavami. V těchto oblastech potom dochází k lokálnímu nepoměru mezi dodávkou a spotřebou kyslíku a rozvoji hypoperfuze. Dokud nedojde k systémovým projevům nedostatečného prokrvení orgánu, může být stav očím klinika skrytý a hovoříme o tzv. latentní hypoperfuzi. Kompenzační mechanismy jsou ovšem z dlouhodobého hlediska neudržitelné a v závislosti na toleranci k ischemii a metabolickém obratu příslušných tkání dochází k postupné fixaci orgánové dysfunkce a v důsledku ischemicko-reperfuzního traumatu i k aktivaci systémové zánětlivé reakce a vzdálenému poškození. Bez náležité hemodynamické monitorace je velmi obtížné odlišit jednotlivé aspekty kardiovaskulární nestability a zavést včasné adekvátní léčbu.

Až do nedávné doby bylo nutné k získání informací o výkonnosti srdce, jeho minutovém výdeji, či cévní rezistenci zavedení poměrně vysoce invazivního plicnicového katétru. Tato vysoká invazivita a komplikace spojené s trans-kardiálním zavedením postupně vedly k omezení užití této techniky jen pro úzkou skupinu vysoce rizikových nemocných [2]. Díky technickému pokroku máme dnes k dispozici širokou paletu méně invazivních zařízení, která jsou schopna s větší, či menší přesností poskytnout adekvátní informace o funkci kardiovaskulárního systému. Jejich funkce je založena na několika základních fyzikálních principech [3,4]. K nejpřesnějším stále patří diluční metoda, častěji než s klasickou pulmonální dilucí se ale dnes setkáváme s technikou transpulmonální. Tento postup je ze své podstaty intermitentní, v současné době je ale základem kalibrace několika zařízení umožňujících kontinuální sledování. Druhou modalitou monitorace srdečních funkcí je analýza tepové křivky. Díky rozvoji počítačové techniky bylo možno integrovat do monitorů složité kalkulace analyzující komplexní tvar a jiné matematické charakteristiky arteriální křivky jednotlivého srdečního stahu k získání hodnoty příslušejícího tepového objemu. Na rozdíl od dilučních metod je analýza tepové křivky metodou kontinuální. Matematických modelů je k dispozici několik a jednotlivá zařízení nejsou proto

vzájemně zaměnitelná [5]. Třetí hlavní větví monitorovacích technik je ultrasonografie a aplikace Dopplerova principu. Echokardiografie, ať už transthorakální, či jícnová, dnes slouží jako jeden ze základních vyšetřovacích postupů u nestabilního nemocného, jak na jednotkách intenzivní péče, tak na operačním sále. Umožňuje vedle zhodnocení základní anatomie a funkce jednotlivých srdečních oddílů a chlopenního aparátu posoudit i dynamické parametry průtoku a změny v rámci prováděných intervencí. Oproti intermitentně aplikovatelné echokardiografii je jícnová Dopplerometrie technikou umožňující kontinuální sledování srdečního výdeje a kalkulaci odvozených parametrů. Tato technika doznala velikého uplatnění hlavně v perioperační medicíně a je součástí několika doporučených postupů perioperační péče [6,7]. Zbývající dvě plně neinvazivní metodiky monitorace hemodynamiky: bioimpedance a aplikovaný Fickův princip, jsou pro nestabilní nemocné užívány minimálně vzhledem k jejich zatím nepřesvědčivé validitě.

Toto široké spektrum užitych fyzikálních principů s sebou vedle škály různých monitorů přineslo i veliký počet nových hemodynamických parametrů, které umožňují blíže a přesněji rozpoznat poruchy jednotlivých determinant srdečního výdeje. K těm nejdůležitějším patří prediktory odpovědi na tekutinovou výzvu, tedy parametry schopné rozpoznat rezervu v intravaskulární náplni. Vedle klasických tlakových parametrů (plnicí tlaky komor) máme dnes k dispozici parametry volumetrické (stanovující průtokové časy, objem či plochy srdečních oddílů) a tzv. dynamické, založené na cyklické interakci srdce a plic při umělé plicní ventilaci [8]. Snížení invazivity sledování a množství nových parametrů zásadně rozšířily monitorovací potenciál a umožnily sledování hemodynamiky i v méně rizikových skupinách kriticky nemocných a hlavně v urgentní a perioperační péči. Kontinuální monitorace hemodynamických parametrů navíc umožňuje zavedení funkčního, dynamického posouzení léčebné intervence s přímo patrnou zpětnou vazbou. Právě tento „nový“ aspekt dynamického sledování odezvy na léčbu je stěžejním bodem současné hemodynamické terapie. Opakovaně bylo totiž prokázáno, že pouhé sledování a popis neutěšených hemodynamických parametrů nestabilního nemocného nevede ke zlepšení, pokud nenásleduje adekvátní léčba [9,10]. Hemodynamické intervence se tedy z popisné úrovně dostávají více do fáze reaktivní, označované jako funkční hemodynamická monitorace [11]. Tyto postupy se přitom uplatňují hlavně v oblasti intenzivní medicíny.

V roce 1988 byla publikována zlomová práce týmu Williama Shoemakera [12], která posunula reaktivní náhled na hemodynamiku ještě dál do jakési proaktivní fáze. Nemocní, kteří nebyli schopni dosáhnout hodnot srovnatelných se „zdravou“ populací, byli pomocí léčebných intervencí optimalizováni. Cílem intervence bylo dosažení tzv. supranormálních cílů, tedy hemodynamických parametrů srovnatelných se „zdravou“ skupinou. Tento agresivní postup byl spojen s významným snížením mortality. V následujících letech bylo publikováno téměř 40 randomizovaných studií užívajících cílenou hemodynamickou terapii s obdobnými výsledky snížení mortality u vysoce rizikových nemocných a snížení počtu komplikací u méně rizikové populace [13]. Vzhledem k úzkému vztahu vzniku infarktu a optimalizace je nejlepších výsledků dosaženo u traumatických nemocných a v perioperační péči. V těchto případech je okamžik poranění buď jasně stanoven a nemocný se dostává do nemocniční péče včas, nebo je dokonce dopředu naplánován. Vysoká úspěšnost hemodynamické optimalizace u vysoce rizikové populace ospravedlnila v případě raných prací [12,14] i užití vysoce invazivního plicnicového katétru. Současné méně invazivní metody ovšem posouvají možnost uplatnění tohoto postupu i do méně rizikové populace. Velikého rozmachu v nedávné době doznalo užití jícnové Dopplerometrie [15], nicméně i tato technika má v perioperační medicíně některé limitace (kupř. dislokace sondy, nestálý poměr mezi průtokem ascendentní a descendentní aortou). Značná část těchto omezení je eliminována při užití monitorovacích zařízení založených na analýze tepové křivky. Vzhledem k pozdějšímu uvedení těchto technik do praxe jsou informace o jejich klinické aplikaci ojedinělé.

Předkládaná práce je členěna do dvou hlavních částí. V první, teoretické, je provedeno shrnutí a kritické zhodnocení současných možností monitorace hemodynamiky v kritických stavech s hlavním důrazem na méně invazivní technologie, nové parametry, které tyto monitory umožňují sledovat a jejich využití k hemodynamické terapii. Druhá, speciální, část se zabývá problematikou klinického výzkumu užití optimalizačního protokolu postaveného na systému analyzujícím tepovou křivku (Vigileo/FloTrac) a dynamickém prediktoru odpovědi na tekutinovou výzvu (variace tepového objemu). Zkoumaný postup vedl u rizikových nemocných podstupujících velké nitrobřišní výkony na trávicím traktu a abdominální aortě k významnému snížení vzniku pooperačních komplikací, k vyšší oběhové stabilitě a k nižším laboratorním známkám rozvoje latentní orgánové hypoperfuze.

Tyto výsledky jsou zcela srovnatelné s ostatními studii užívajícím jícnový Doppler či jiné více invazivní techniky v obdobné cílové populaci, což svědčí o značné klinické využitelnosti této formy minimálně invazivní monitorace hemodynamiky v perioperačním období. Hlavní publikační výstupy spojené se zmíněným klinickým výzkumem a zkoumanou problematikou užití minimálně invazivních postupů k cílené hemodynamické terapii jsou uvedeny *in extenso* v přílohách.

2 Teoretická část – Současný stav problematiky monitorace hemodynamiky v kritických stavech a perioperační medicíně

2.1 Krevní oběh při kritickém onemocnění

Oběhová nestabilita je jedním z hlavních a relativně časných symptomů kritického stavu. Nedostatečná výkonnost kardiovaskulárního systému se může manifestovat na několika úrovních. Nejzávažnějším následkem alterace kardiovaskulárních funkcí je šok - stav, kdy dodávka kyslíku nestačí krýt jeho spotřebu a dochází k tkáňové hypoxii. Ačkoli patofyziologické mechanismy vedoucí k šoku mohou být různé, z klinického hlediska odlišujeme čtyři hlavní formy: šok kardiogenní, obstrukční, hypovolemický a distribuční [1]. Hemodynamický profil těchto jednotlivých forem šoku se může poměrně významně lišit. Základním rysem je ovšem překonání kompenzačních mechanismů udržujících dostatečný průtok krve tkáněmi. To se většinou manifestuje nízkým krevním tlakem a známkami poškození či selhávání orgánů. Zahájení adekvátní léčby v okamžiku plně rozvinutého, dekompenzovaného šoku je již velmi obtížné. Je proto extrémně důležité včasné rozpoznání hrozícího rozvoje oběhové nedostatečnosti v jejích časných fázích. Snaha organismu udržet dostatečný krevní průtok do životně důležitých orgánů aktivací kompenzačních mechanismů může sama významně zhoršit průběh kritického onemocnění. Hlavně u stavů spojených s absolutní či relativní hypovolémií a nízkým srdečním výdejem dochází k aktivaci sympatického systému a dalších neurohumorálních kaskád s následným nárůstem systémové vaskulární rezistence a poklesem průtoku do oblasti periferie a splachniku. Zatímco v periferní cirkulaci dochází v důsledku hypoperfuze k rozvoji ischemicko-reperfuzního poškození s následnou potenciací endoteliální dysfunkce a aktivace zánětlivé odpovědi, v oblasti splachniku se jako zásadní jeví ztráta bariérové funkce trávicího traktu s následnou splachnickou bakteriémií a aktivací zánětlivé kaskády hlavně v jaterní tkáni [16]. Díky tomu se oběhová instabilita a kompenzační mechanismy stávají nikoli jen následkem vyvolávajícího stavu, ale zároveň významným promotorem následného celkového zhoršení. Pro léčbu tedy může být poměrně zásadní včasné rozpoznání rozvoje latentní orgánové hypoperfuze a zahájení agresivní léčby. Diagnostika tohoto stavu je založena na komplexním zhodnocení nemocného s využitím nejen standardních monitorovaných veličin (krevní tlak, diuréza atp.), ale i běžně nesledovaných parametrů. Meregalli prokázal, že mortalita nemocných přijatých na jednotku intenzivní péče (JIP) byla vyšší u těch nemocných,

kteří jeví známky latentní orgánové hypoperfuze [17]. Při přijetí nebyl mezi skupinou přeživších a zemřelých zásadní rozdíl v běžně sledovaných markerech (krevní tlak, srdeční frekvence, diuréza) nicméně byla již pozorována vyšší hladina laktátu jako markeru anaerobního metabolismu a práce na kyslíkový dluh. Naproti tomu práce, kde byly léčebné intervence zahájeny včas, prokázaly významné snížení mortality a morbidit nemocných v těžké sepsi [18], u závažných traumat [19] nebo v poresuscitačním období [20].

2.1.1 Specifika perioperační péče

Stav spojený s rozsáhlými chirurgickými výkony u rizikových nemocných je specifickým případem kritického onemocnění. Oproti ostatním již zmíněným stavům je spouštěcí okamžik - chirurgické trauma - přesně časově znám a nemocný se často dostává do nemocnice v jistém předstihu, který umožňuje zahájit léčbu buď v těsné návaznosti nebo dokonce paralelně či před vznikem poranění. Je samozřejmé, že ne každý operační zákrok je spojen s funkčním postižením takového významu. Často hovoříme o rizikovém chirurgickém scénáři, kdy dochází k prolnutí rizika vnášeného pacientem v důsledku jeho polymorbidit a rizika plynoucího z vlastního operačního zákroku [21,22]. Shoemaker položil základy pro vnímání rizikového chirurgického scénáře jako ekvivalentu ostatním šokovým stavům v intenzivní medicíně [12]. V důsledku pozorování hemodynamických profilů přeživších a nepřeživších pacientů po rizikových chirurgických zákrocích definoval základní vzorce typické pro pooperační období [23]. Kritéria hyperkinetické cirkulace: index dodávky kyslíku (DO_2I) nad $600\text{ml}/\text{min}/\text{m}^2$, spotřeby kyslíku (VO_2I) nad $170\text{ml}/\text{min}/\text{m}^2$ a srdečního indexu (CI) nad $4,5\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$ stanovená jako střední hodnota (medián) přeživších nemocných byla následně v mnoha pracích spojena s významně lepším přežitím nemocných [12,14,24,25]. Naopak neschopnost jejich dosažení ať už v důsledku nedostatečné výkonnosti srdce, nebo v důsledku neadekvátního hrazení objemových ztrát v průběhu operačního zákroku vedla v těchto studiích k významně horšímu pooperačnímu průběhu. V důsledku již zmíněných kompenzačních mechanismů jsou tyto pacienti vystaveni vyššímu riziku vzniku pooperační dysfunkce trávicího traktu [26], renálního postižení [27] a rozvoje infekčních komplikací [28].

2.2 Nehemodynamické ukazatele

Pátrání po nehemodynamických ukazatelích orgánového poškození, známek syndromu nízkého srdečního výdeje a potenciálního rozvoje šoku jsou nedílnou součástí vyšetření nemocného v intenzivní péči. V okamžiku prvního zhodnocení stavu nemocného mohou poukázat na hrozící latentní hypoperfuzi a celkovou závažnost. Zhodnocujeme přitom vždy spektrum klinických (diuréza, kapilární návrat, prokrvení sliznic a kůže na končetinách atp.) i laboratorních vyšetření (hladina laktátu, parametry acido-báze, venózní saturace, lokální markery poškození tkání). Specificita hlavně klinických parametrů ovšem není veliká a žádný z nich neumožňuje dostatečné cílení léčebných intervencí. U laboratorních metod je naopak často limitována frekvence sledování (s výjimkou venózní saturace), jejich klinická použitelnost k vedení terapie při rychle se vyvíjející situaci u lůžka nemocného může proto selhávat. Ke zhodnocení rizikovitosti nemocného a predikci vzniku komplikací či úmrtí můžeme využít různé dostupné skórovací systémy. Spíše než pro klinickou praxi je využíváme pro popis demografické charakteristiky skupin v rámci různých studií a klinickém výzkumu [29].

2.3 Parametry hemodynamiky

Sledování funkce kardiovaskulárního systému je jedním ze základních kamenů péče o kriticky nemocné, neboť bez adekvátních informací je nemožné cílení léčebných intervencí. Díky současnému technickému pokroku je spektrum použitelných technik velmi široké a postavené na různých fyzikálních principech. To umožňuje volit mezi přístupy méně či více zatěžujícími pacienta. Za běžně užívané parametry považujeme především sledování hodnot tlaku v arteriálním řečišti, eventuelně centrálním žilním systému. Měření srdečního výdeje a od něj odvozených veličin potom nazýváme rozšířenou monitorací. Z časového hlediska můžeme hemodynamiku sledovat intermitentně, v různých časových odstupech, nebo setrvale, kontinuálně. Při intermitentním sledování je nutno volit dostatečnou četnost měření, čímž minimalizujeme riziko nepostihnutí náhlé změny stavu nemocného. V některých případech je ale frekvence mezi jednotlivými měřeními limitována (časovou nebo technickou náročností v případě termodilučních metod nebo echokardiografického zhodnocení, eliminací indikátoru v případě lithiové diluce atp.). Kontinuální sledování je z tohoto hlediska

výhodnější, neboť umožňuje přímé sledování trendu hemodynamických změn, u všech parametrů ale není dostupné.

2.3.1 Běžně dostupné parametry

2.3.1.1 Arteriální tlak

Arteriální tlak je jednou ze základních veličin popisujících chování cévního systému. Mnoho patologických stavů v medicíně je definováno mimo jiné abnormalitami krevního tlaku. U kriticky nemocných se obvykle setkáváme s hypotenzí, nízkým arteriálním tlakem, a dosažení adekvátních perfuzních tlaků je častým cílem léčby. Základní monitorace krevního tlaku je prováděna sphygmomanometricky, v intenzivní medicíně dnes prakticky bezvýhradně používáme tzv. přímou, invazivní monitoraci arteriálního tlaku pomocí kanylace periferní tepny (nejčastěji art.radialis, ale také art.brachialis, axillaris, či femoralis). Rizika daná invazivním vstupem do tepenného řečiště jsou minimální: souhrnná incidence závažných komplikací (krvácení, periferní ischemie nebo katérová seps) činila v Scheerově meta-analýze 25 505 kanylací 0,75 %, 2,2 % a 2,12 % pro radiální, femorální a axilární lokalizaci [30]. Pro kvalitní analýzu přenášeného tlakového signálu z cévního řečiště na membránu tlakového převodníku je nutné dostatečné tlumení (angl. damping) monitorovacího systému [31], pro numerickou hodnotu odečítaného tlaku potom správné nulování proti atmosférickému tlaku ve flebostatické úrovni (průsečík 4. žebra se střední axilární čarou). Oba tyto základní postupy jsou zásadní i pro běžné užití, jejich význam nicméně dále narůstá v případě rozšířených analýz arteriální křivky za účelem monitorace tepového objemu. Z fyzikálního hlediska je systémová cirkulace popsitelná pomocí dvou superponovaných modelů: statického a dynamického [32].

Ve statickém modelu uvažujeme kontinuální tok krve daný spádovým gradientem mezi levou komorou a pravou síní, a odporem daným cévním řečištěm podle adaptovaného Darcyho zákona:

$$(1) \quad CO \cong \frac{(MAP-CVP)}{SVR}$$

Základní regulační komponentou systémového krevního tlaku je tedy střední arteriální tlak (MAP z angl. Mean Arterial Pressure). Přesnou hodnotu středního arteriálního tlaku můžeme

získat jedině stanovením plochy pod tlakovou křivkou. Naprostá většina monitorovacích zařízení ale využívá kalkulace časově váženého průměru při užití základního poměru mezi délkou trvání systoly a diastoly 1:2. Dostatečnou přesnost zmíněného výpočtu u kriticky nemocných prokázal Michard [33]:

$$(2) \quad MAP = \frac{1}{3}STK + \frac{2}{3}DTK$$

Střední arteriální tlak je prakticky neměnný v průběhu hlavního tepenného řečiště a je základní hnací silou průchodu krve přes kapilární síť. V reálné situaci se od velikosti MAP odvíjí perfuzní tlak jednotlivých orgánů, kdy tlakový gradient je dán rozdílem mezi MAP a tzv. středním systémovým plicním tlakem – tedy tlakem, kterým by působila intravaskulární náplň na stěnu cév v okamžiku zástavy oběhu. V realitě je střední systémový tlak neměřitelný, a proto z praktických důvodů k výpočtu využíváme jeho podobnosti s centrálním žilním tlakem (CVP z angl. Central Venous Pressure). V kritických stavech se často setkáváme se situací, kdy extramurální tlaky v různých orgánech mohou významně převýšit centrální žilní tlak a významně tím limitovat průtok krve (kupř. nitrolební hypertenze atp.). V těchto případech pak musíme perfuzní tlakový gradient vypočítat jako rozdíl MAP a zmíněného zvýšeného extramurálního tlaku. Optimální hodnota středního arteriálního tlaku v kritických stavech je neustálým předmětem debat [34]. Podle současných doporučení [35] by hodnota MAP neměla klesnout pod 65 mmHg, v případě léčby pacientů s fixovanou hypertenzí před rozvojem kritického onemocnění by měl být tento cíl adekvátně navýšen.

Druhý, dynamický, model je oproti statickému významně komplexnější. Zohledňuje v sobě základní visko-elastické proměnné krevního proudění a pulzilitu danou srdeční akcí. Jeho interpretace je díky tomu obtížnější a exaktní kalkulace založené na dynamickém modelu jsou základem přístrojů měřících srdeční výdej pomocí analýzy tepové křivky. I pro běžnou praxi má ale zjednodušené zhodnocení, založené na hodnotách základních tlaků a tvaru arteriální křivky, svůj význam. V důsledku cyklické aktivity myokardu osciluje hodnota měřeného tlaku kolem zmíněné střední hodnoty. Systolickému tlaku odpovídá maximální amplituda tlakové křivky, naopak nejnižší hodnota koresponduje s diastolickým tlakem. Rozdíl mezi těmito dvěma hodnotami nazýváme pulzním tlakem (někdy též tlaková amplituda, zkracováno na PP z angl. Pulse Pressure):

$$(3) \quad PP = STK - DTK$$

Velikost systolického a pulzního tlaku je závislá na tepovém objemu, periferní rezistenci a visko-elastických vlastnostech velkých tepen. V průběhu systoly dochází k absorpci části tepového objemu a tlakových sil díky elasticitě aortální stěny a jejímu následnému vydání v průběhu diastoly [36]. Mírou elasticity velkých tepen je jejich poddajnost – compliance. Ve zjednodušené formě můžeme toto chování popsat tzv. pružníkovým modelem (tzv. Windkessel model) pomocí vzorce [37]:

$$(4) \quad SV = \frac{\text{aortální compliance}}{\text{aortální PP}}$$

Pulzní tlaková vlna, která vzniká interakcí mezi srdcem a elastickým kompartmentem velkých tepen, je následně propagována do periferie rychlostí přibližně 8-10m/s. V důsledku větvení, ohybu tepen, nebo jakékoli změny jejich geometrie či elasticity dochází ke zpětným odrazům propulzní vlny a jejímu návratu do oblasti kořene aorty. To má za následek zvýšení tlaku, které u zdravého jedince přichází v období časně diastoly a vede ke zlepšení koronárního prokrvení. Naopak u starších osob s nízkou poddajností velkých tepen dochází v důsledku rychlejšího vedení vlny k návratu v období systoly, její tlakové augmentaci a zvýšení afterloadu komory [38]. Podle vzorce č. 4 potom stejnému tepovému objemu odpovídá větší pulzní tlak s vyšší systolickou a nižší diastolickou komponentou. Amplifikace pulzní vlny vede spolu s jinými faktory (m. j. nárůstem rezistence při klesající elasticitě a zmenšení průměru) k ovlivnění periferně měřeného systolického tlaku. Diastolický tlak je těmito proměnnými ovlivněn jen minimálně, na jeho velikosti se ovšem významně podílí velikost arteriálního tonu a délka diastoly. Od okamžiku uzávěru aortální chlopně, který koresponduje s tzv. dikrotickým zářezem na tlakové křivce, je tlak v cévním řečišti udržován pouze výše popsaným visko-elastickým tonem. Následný úbytek napětí je možno popsat monoexponenciální funkcí s časovou konstantou (Tau) která je úměrná systémové rezistenci a poddajnosti [32].

2.3.1.2 *Centrální žilní tlak*

Obdobně jako zavádění arteriálních kanyl je v současné době nahlíženo na inserci centrálních žilních katétrů jako na standardní postup intenzivní medicíny. Hodnota tlaku měřeného v centrálním žilním řečišti je stále často užívána ke zhodnocení dostatečnosti

náplně cévního řečiště, ačkoli dnes existuje veliký počet publikací prokazujících její velmi špatnou prediktivní hodnotu [39]. Jak již bylo uvedeno, je hodnota CVP užívána v kalkulaci systémového perfuzního gradientu, kde nahrazuje obtížně měřitelný střední systémový plnicí tlak. Pro zhodnocení preloadu naopak využíváme jeho blízkosti s tlakem v pravé síni a potažmo i plnicím (end-diastolickým) tlakem pravé komory. Pro přesné stanovení hodnoty CVP je důležitá znalost možných interagujících vlivů. Jedním z nejdůležitějších je důsledná kalibrace a stanovení nulové úrovně, neboť vliv hydrostatických tlaků je s ohledem na malé hodnoty a rozpětí CVP podstatný. Dalším významným vlivem je ventilace pozitivním přetlakem (včetně pozitivního tlaku na konci výdechu - PEEP), případně forsírovaná expirace, oba tyto stavy jsou poměrně časté u kriticky nemocných a v důsledku zvýšení intrathorakálních tlaků mají významný vliv na žilní návrat a tedy i hodnoty CVP. Posledním významným faktorem je pozice na venosní křivce, ze které je tlak odečítán [40]. V průběhu srdečního cyklu dochází k přenosu tlaků z pravostranných oddílů na centrální žíly a tím ke změnám centrálního žilního tlaku. Křivka CVP má v případě normálního sinusového rytmu charakteristický tvar s vlnami: *a* (systola pravé síně), *c* (uzávěr trikuspidální chlopně), *v* (atriální plnění) a zářezy: *x* (souhyb trikuspidálního anulu v systole) a *y* (diastolické plnění komory). Je tedy zřejmé, že pro posouzení preloadu je nejpřesnější měření v pozici základu vlny *c* při expirační pauze, kdy se CVP nejvíce blíží hodnotě end-diastolického plnicího tlaku pravé komory. Naopak pro zhodnocení perfuzních tlaků může být stěžejní stanovení CVP v okamžiku vlny *a* (při její nepřítomnosti při fibrilaci síní vlny *v*), kdy je nejvíce ovlivněna funkce venosního návratu s odečítaná hodnota je nejbližší střednímu systémovému plnicímu tlaku.

2.3.2 Parametry získané rozšířenou monitorací

2.3.2.1 Srdeční výdej a ostatní průtokové parametry

Srdeční výdej (CO – z angl. Cardiac Output) je definován jako množství krve vypumpované srdcem za dobu jedné minuty. V případě pravidelné srdeční akce platí matematický vztah mezi velikostí jednoho stahu (tepový objem – SV – z angl. Stroke Volume) a srdeční frekvencí (SF):

$$(5) \quad CO = SF \times SV$$

Pro účely srovnávání mezi jednotlivci je zavedena indexace průtokových proměnných na plochu tělesného povrchu – tedy srdeční index (CI – z angl. Cardiac Index) a tepový index (SVI – z angl. Stroke Volume Index). Srdeční výdej je základním parametrem vypovídajícím o výkonu kardiovaskulárního systému. Výsledná velikost CO podléhá zpětnovazebné neurohumorální ose s cílem udržení adekvátní dodávky živin a kyslíku do tkání a eliminace odpadních produktů (hlavně CO₂). Vedle velikosti srdeční frekvence se na velikosti výdeje podílí kontraktilita myokardu, preload (napětí vláken před stahem tedy end-diastolický objem - přeneseně velikost venosního návratu) a afterload (odpor kladený vypuzované krvi – přeneseně systémová rezistence). Hlavním klinickým významem odlišení těchto komponent srdečního výdeje je jejich potenciálně oddělená ovlivnitelnost pomocí tekutin, inotropik, látek ovlivňujících srdeční frekvenci a látek s vazo-konstrikčním či dilatačním účinkem.

2.3.2.2 Posouzení kontraktility myokardu

Kontraktilita, stažlivost, je základní faktor určující výkon myokardu. Na podkladě experimentálních prací na příčně pruhovaném a srdečním svalu [41,42] je stažlivost definována jako poměr síly, rychlosti a velikosti zkrácení (event. zmenšení plochy či objemu) při nulovém zatížení. Takto „oproštěná“ kontraktilita bez vlivu preloadu a afterloadu je v klinické praxi jen velmi obtížně měřitelná [43], nejlepší popis stažlivosti pravděpodobně získáváme přímou vizualizací pohybu srdečních oddílů echokardiograficky s následným výpočtem ejekční frakce (EF) tedy poměru mezi diastolickým objemem a množstvím vypuzené krve (tepový objem):

$$(6) \quad EF = \frac{SV}{EDV}$$

Stanovení ejekční frakce komory s sebou přináší nepřesnosti dané regionálními poruchami kinetiky myokardu (nejčastěji v důsledku ischemického postižení) [43]. Hodnota ejekční frakce je obvykle stanovována pomocí echokardiografického vyšetření buď odhadem, nebo pomocí Simpsonovy kalkulace objemu srdečních komor. Echokardiografie nabízí vedle stanovení ejekční frakce i další parametry k popisu kontraktility myokardu s větší či menší komplexností jejich stanovení. K nejjednodušším patří měření frakčního zkrácení (fractional shortening – tedy poměru mezi průměrem komory v systole a diastole). Naopak velmi sofistikované měření napětí stěny myokardu a odvozené parametry jsou dnes umožněny

pomocí tkáňového Dopplera. Podle recentní studie je nutno klasické stanovení ejekční frakce (odhadem z několika rovin) považovat za nejspolehlivější metodu s relativně malou mírou subjektivní nepřesnosti [44]. Riziko dané subjektivním odhadem je minimalizováno při stanovení ejekční frakce pomocí ventrikulografie. Vzhledem k vysoké invazivitě a nízké výtěžnosti ale není tato metoda příliš používána.

Vedle klasického výpočtu ejekční frakce jednotlivé komory se v případě znalosti tepového objemu a objemu všech 4 srdečních oddílů (GEDV – z angl. Global End-Diastolic Volume) stanoveném transpulmonální dilucí uplatňuje výpočet tzv. globální ejekční frakce:

$$(7) \quad GEF = \frac{SV}{GEDV/4}$$

Případně při nahrazení tepového objemu srdečním výdejem získáváme parametr CFI (Cardiac Function Index):

$$(8) \quad CFI = \frac{CO}{GEDV}$$

Oba tyto parametry prokázaly velmi dobrou prediktivní hodnotu u nemocných v kritickém stavu, sepsi a při pokusném podávání objemu či inotropik [45-48]. Výhodou těchto parametrů je možnost relativně častého opakování bez ztráty spolehlivosti. Limitací užití je nepřesnost GEF u nemocných s objemovým přetížením pravé komory (poměrem mezi end-diastolickou areou pravé a levé komory větším než 0,6) či některé ze síní [46]. Parametr CFI je omezen užitím CO, je tedy závislý na tepové frekvenci, což činí odlišení chronoa inotropního účinku [46] velmi obtížné.

Další možnost posouzení kontraktility přinášejí parametry odvozené od schopnosti myokardu vytvořit tlakový a tedy i rychlostní gradient. Sem patří maximální změna tlaku v čase (dPmax/dt) získaná z analýzy tlakové křivky; při využití Dopplerova principu potom: peak velocity (maximální průtoková rychlost), mean acceleration (poměr maximální rychlosti a času potřebného k jejímu dosažení). Aby byly eliminovány ostatní vlivy, měl by být parametr maximálního tlakového nárůstu měřen v levé komoře během izovolumetrické fáze systoly, což vyžaduje invazivní katetrizaci. Protože přístroje analyzující tlakovou křivku počítají tento parametr v cévním systému nelze tyto parametry (intrakardiální a cévní dPmax/dt) považovat za ekvivalentní. V cévním systému stanovený dPmax/dt je zatížen

přenosem tlakového signálu a cévní compliance. De Hert nicméně prokázal významnou korelaci mezi těmito parametry [49] a Trepte na zvířecím experimentu našel dobrou predikční schopnost odhalit stavy nízké kontraktility při různých manipulacích [48]. Všechny výše zmíněné parametry ale nejsou ovlivněny pouze změnou kontraktility a nepřesnosti dané změnami preloadu či afterloadu nelze plně eliminovat [50,51].

2.3.2.3 Tlaky v plicním řečišti a ostatní markery plicních funkcí

V případě monitorace hemodynamiky s užitím vysoce invazivní metody – zavedením plicnicového (Swan-Ganzova) katétru získáváme vedle možnosti měření srdečního výdeje i tlakové parametry z malého oběhu. Plicní cirkulace je systém nízkotlaký, jistá forma plicní hypertenze je ale u nemocných s nutností ventilační podpory a vřazeného pozitivního tlaku na konci výdechu (PEEP – z angl. Positive End-Expiratory Pressure) obvyklá. Spíše než systolicko-diastolický rozdíl používáme v případě plicní cirkulace střední tlak (MPAP – z angl. Mean Pulmonary Artery Pressure) vypočítaný podle vzorce č. 2 dosazením ekvivalentních tlaků. Obdobou centrálního žilního tlaku je potom tlak v zaklínění (PCWP – z angl. Pulmonary capillary wedge pressure), získaný po vyrovnání tlakových gradientů při okluzi tepenné části nafouknutím těsnicí manžety na hrotu plicnicového katétru v jedné z periferních plicních tepen (optimálně umístěné ve Westově zóně III). O PCWP je často hovořeno jako o plnicím tlaku levé komory a je důležitým prvkem v rozlišení kardiálního a nekardiálního plicního otoku. Vedle toho je podkladem pro kalkulaci dalších popisných charakteristik práce pravého (plicní cévní rezistence) a levého (práce komory) srdce (viz kapitola 2.3.2.4). Bez užití invazivního plicnicového katétru je přímé měření zmíněných tlaků nemožné. Pomocí echokardiografického zhodnocení tlakového gradientu regurgitačního toku na trikuspidální chlopni lze odhadnout velikost tlaků v plicnici. Obdobným měřením na mitrální chlopni kombinovaným se zhodnocením tkáňovým Dopplerem potom můžeme aproximovat plnicí tlaky levé komory. Oba tyto odhady nejsou dostatečně přesné pro kalkulaci zmíněných charakteristik, mohou nám ale pomoci při neinvazivním zhodnocení srdce a plicní cirkulace.

Vedle tlakových parametrů je možno k popisu hemodynamiky malého oběhu a plicní tkáně použít i data získaná z transpulmonální termodiluce. Základem je v tomto případě index extravaskulární plicní vody (EVLWI – z angl. Extravascular Lung Water Index) a derivovaný

PVPI (index permeability kapilár – z angl. Pulmonary Vasculature Permeability Index). Oba parametry úzce korelují s mírou otoku plicní tkáně [52] a poruchou permeability v kritickém stavu [53]. Byl prokázán i jejich vztah k prognóze nemocných [54,55]. Léčebný protokol postavený na jejich sledování ovšem nebyl dosud publikován.

2.3.2.4 Další odvozené proměnné

Znalost velikosti srdečního výdeje, nebo lépe srdečního indexu, umožňuje kalkulaci dalších proměnných podstatných k popisu funkce kardiovaskulárního systému. K těm nejčastěji užívaným patří výpočet vaskulární rezistence, dále srdeční práce a síly. Výpočet SVRI (index systémové vaskulární rezistence) opět vychází z Darcyho zákona, umožňuje popis celkového odporu kladeného proudění krve a je tedy mírou afterloadu levé komory:

$$(9) \quad SVRI = \frac{(MAP - CVP)}{CI} \times k$$

Konstanta k je dána obecně užívanými jednotkami vaskulární rezistence (pro převod mezi $\text{mmHg} \cdot \text{min} \cdot \text{l}^{-1}$ na $\text{dyne} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ má hodnotu 80). Obdobným způsobem můžeme vypočítat odpor plicního řečiště (nahrazením systémových tlaků ekvivalenty z plicního řečiště), případně jakéhokoli regionálního orgánu. Vzhledem k tomu, že proudění krve v cévním systému je až na výjimky laminární, je možno analyzovat základní determinanty odporu aplikací Hagen-Poiseuillova zákona:

$$(10) \quad R = \frac{8 \times \eta \times L}{\pi \times r^4} \sim \frac{L}{r^4}$$

Při relativně konstantní viskozitě krve (η) je zřejmé, že hlavní odpor je dán délkou a průměrem cév. Odpor velkých tepen je vzhledem k jejich velikému průsvitu minimální, s postupným větvením dochází k jeho růstu tak, že dosahuje maxima v oblasti periferních arteriol a prekapilárních sfinkterů. Tato oblast je tedy stěžejní pro modulaci výsledného afterloadu komory.

Zbylé dva kalkulované parametry, tedy index srdeční práce (LVSWI – z angl. Left Ventricle Stroke Work Index):

$$(11) \quad LVSWI = SVI \times (MAP - PAOP) \times 0,0136$$

a síly (CPI – z angl. Cardiac Power Index) slouží hlavně k popisu energetické náročnosti a rezerv myokardu v kardiologii u nemocných s chronickým selháním srdce [56,57]:

$$(12) \quad CPI = CI \times MAP \times 0,0022$$

2.3.2.5 Parametry kyslíkového metabolismu

Dostatečná dodávka kyslíku do tkání a jeho utilizace jsou u kriticky nemocných jednou ze základních priorit. Monitorace srdečního výdeje je nutnou podmínkou pro kalkulaci kyslíkové dodávky a tedy jednou z jeho základních determinant:

$$(13) \quad DO_2I = CI \times (1,36 \times Hb \times SaO_2 + 0,003 \times PaO_2)$$

Jak vyplývá ze vzorce č. 13 je vedle hemodynamické komponenty nutná i dostatečná hladina hemoglobinu (*Hb*) jako funkčního kyslíkového nosiče a zároveň jeho adekvátní saturace kyslíkem (*SaO₂*). V běžných podmínkách je množství fyzikálně rozpuštěného kyslíku, dané jeho parciálním tlakem (*PaO₂*), minimální a ze vztahu je proto často vypouštěn.

Spotřeba kyslíku je vypočítávána z obdobných parametrů, je ale nutno stanovit saturaci kyslíku a jeho parciální tlak ve smíšené venózní krvi, tedy optimálně v arteria pulmonalis:

$$(14) \quad VO_2I = CI \times [1,36 \times Hb \times (SaO_2 - SvO_2) + 0,003 \times (PaO_2 - PvO_2)]$$

Známkou utilizace kyslíku je vedle *VO₂* také poměrné množství mezi dodávkou a spotřebou tzv. extrakce kyslíku (*O₂ER* – z angl. Oxygen Extraction Ratio):

$$(15) \quad O_2ER = \frac{VO_2I}{DO_2I} \times 100 = \frac{SaO_2 - SvO_2}{SaO_2} \times 100 \cong SaO_2 - SvO_2^*$$

* Poslední část vztahu platí pouze v případě, kdy arteriální saturace kyslíku se blíží 100%.

Tento parametr lépe poukazuje na fakt, že parametry dodávky a spotřeby kyslíku je nutné hodnotit ve vzájemném vztahu a nikoli pouze odděleně. V některých případech při nízké dodávce kyslíku, může být spotřeba normální, daná zvýšeným vychytáváním ve tkáních. Naopak při poruše utilizace kyslíku (v důsledku otevřených arterio-venózních kapilárních

spojek, při poruše metabolismu apod.) je O_2ER významně snížena. Samotná saturace smíšené venózní krve (SvO_2) je někdy v klinické praxi používána namísto O_2ER , což přináší významné zjednodušení při stejné informativní hodnotě. V tomto případě se ale musí (obdobně jako v poslední části vzorce č. 15) arteriální saturace kyslíkem blížit 100%. Někdy se v současných pracích [58] můžeme setkat s aproximací kyslíkové spotřeby a extrakce na podkladě úzké korelace mezi saturací smíšené venózní krve a krve ve vena cava superior ($ScvO_2$) [59]. Na jednu stranu vede tento postup k významnému snížení invazivity, na druhou je zatížen velkým množstvím předem obtížně určitelných faktorů vedoucích k nepřesnostem při zhodnocení skutečné systémové extrakce [60].

2.4 Základní principy měření srdečního výdeje a nejdůležitější monitorovací zařízení

Monitorace hemodynamiky je v posledních letech oblastí s velkým technickým rozvojem. Optimální monitorovací technika však stále není k dispozici. Cílem výzkumu je nalézt postup, který by byl schopen v různých dynamicky se měnících patologických stavech s dostatečnou přesností měřit kontinuálně srdeční výdej při minimální invazivitě, snadno by se ovládal a umožňoval by i analýzu jiných proměnných ve vztahu ke kontraktilitě, pre- a afterloadu [4,61]. Všechna dostupná zařízení jsou doposud pouze větším či menším kompromisem mezi těmito vlastnostmi s tím, že zařízení s vyšší invazivitou dosahují většinou vyšší přesnosti a naopak.

2.4.1 Monitorace pomocí dilučního principu

Je historicky druhou nejstarší metodou měření srdečního výdeje (Fickův princip byl popsán v roce 1870, viz dále). Tento postup byl publikován Stewartem v roce 1897 [62] a následně propracován Hamiltonem ve 30. letech dvacátého století [63]. Princip je založen na injekci látky do krevního proudu (o známém objemu a koncentraci) a následné analýze jejího ředění v cirkulaci. Srdeční výdej je potom roven podílu množství injikované látky a plochy pod diluční křivkou zbavenou vlivu recirkulace indikátoru, jak lze vypočítat ze Stewart-Hamiltonovy rovnice:

$$(16) \quad CO = k \times \frac{V_{inj} \times c_{inj}}{\int_0^{\infty} c_{krev} \times \Delta t}$$

Použitý indikátor musí mít několik vlastností. K těm nejdůležitějším patří snadná detekovatelnost jeho koncentrace v krevním proudu, dále vhodný poločas rozpadu k zabránění recirkulace látky a samozřejmě netoxičnost. V praxi se nejčastěji setkáváme s užitím tepla/chladu jako indikátoru – termodiluce (plicnicový katétr, monitor PiCCO apod.), u některých zařízení je využívána indocyaninová zeleň (zařízení COLD) nebo lithium (zařízení LiDCO Plus).

2.4.1.1 Intermittentní a kontinuální plicní termodiluce

Plicnicový (Swan-Ganzův) katétr (PAC z angl. Pulmonary Artery Catheter) je stále považován za zlatý standard měření srdečního výdeje v intenzivní medicíně a všechna nová zařízení jsou porovnávána s touto metodikou. První adaptaci indikátorové diluce s využitím chladného roztoku provedl v roce 1954 Fegler, vlastní technologii termodilučního měření pomocí PAC propracovali až Swan a Ganz v roce 1970 [64]. Stewart-Hamiltonův vztah je nutno při užití tepla upravit a zohlednit teplotní kapacitu krve a další koeficienty (specifické hmotnosti injektátu a krve - ρ , jejich tepelné kapacity - C , objem injektátu - V , příslušné teploty - T a korekční faktor daný užitým katétre - k):

$$(17) \quad Q = \frac{V_{inj} (T_{krev} - T_{inj})}{\int_0^{\infty} T_{krev} \times \Delta t} \times \frac{\rho_{inj} \times C_{inj}}{\rho_{krev} \times C_{krev}} \times k$$

Srdeční výdej je monitorován pomocí injekce známého objemu studeného fyziologického roztoku vstříknutého do proximálního portu katétru (před pravou síní) a detekce změny proudu krve termistorem umístěným na špičce katétru v jedné z plicních arterií. Sledován je výdej pravé komory, který při vyloučení nemocných s významnými intrakardiálními zkraty odpovídá výdeji levé komory. Nevýhodou PAC je jeho vysoká invazivita a rizika plynoucí z transkardiálního zavedení, naopak výhodou je veliká spolehlivost a reprodukovatelnost získaných měření. Plicnicový katétr také jako jediný umožňuje přímou monitoraci tlaku v plicním arteriálním a venózním řečišti (viz kapitola 2.3.2.3). Vedle katétrů pro intermittentní monitoraci srdečního výdeje dnes existují i optické katétrů umožňující kontinuální sledování smíšené venózní saturace a katétrů opatřené vyhřívacím vláknem a supersenzitivním termistorem určené pro kontinuální monitoraci srdečního výdeje (Opti-QTM, Abbott, Abbott Park, USA; Vigilance™ Edwards LifeSciences, Irvine, USA a truCCOMSTM, Omega Critical Care, East Klibride, Velká Británie). Metodika volumetrického kontinuálního CO

umožňuje pomocí kalkulace ejekční frakce pravé komory vypočítat i její end-diastolický objem.

Vedle již zmíněné limitace monitorace výdeje pravé komory a vysoké invazivity existují při užití klasické termodiluce i další omezení. Jedním zdrojem nepřesností může být nedostatečná přesnost při aplikaci roztoku. Doporučený aplikovaný objem (10 ml u dospělých a 0,15 ml/kg u dětí) je relativně malý a i minimální únik může způsobit nadhodnocení měřeného výdeje. Další vliv může mít doba, po kterou je roztok podáván, a korespondující fáze dechového cyklu. V současné době se doporučuje provést 3-4 měření v různé fázi dechového cyklu, přičemž do výsledné kalkulace by měla být zahrnuta pouze ta měření, jejichž odchylka od výsledného průměru nepřesáhne 12-15 % [65]. Dalším zdrojem nepřesností pak mohou být faktory vázané na pacienta, hlavně anatomicke-fyziologické patologie jako intrakardiální zkraty vedoucí buď k nadhodnocení srdečního výdeje při pravo-levém typu (část indikátoru není změřena) nebo naopak při levo-pravém zkratu (dochází k časné recirkulaci). Nedostatečnost obou pravostranných srdečních chlopní může mít za následek jak pod- tak nadhodnocení výsledků. Posledním faktorem, který může zneprávnit měření, je nekonstantní teplota injektátu nebo těla v průběhu měření, což se může stát u nemocných v hypotermii nebo i při současném podávání většího množství intravenózních infuzí [65].

Po uvedení do klinické praxe v 80. letech dvacátého století došlo k velikému rozmachu užívání PAC, mimo jiné i v důsledku pozitivních prací Williama Shoemakera [12] a dalších, postupně ale můžeme sledovat odklon od této praxe [66]. Důvodem k tomu bylo podezření na zvýšený počet komplikací v důsledku plicních katetrizací [67]. Negativní vliv na mortalitu nebyl v následujících velikých randomizovaných studiích [68,69] ani meta-analýze menších prací [70] prokázán. Na druhou stranu nevedlo užívání PAC ve zmíněných studiích ani k významnému zlepšení morbidity a mortality. Jedním z důvodů pro tato pozorování byl fakt, že práce často postrádaly jasný léčebný protokol a monitorace hemodynamiky nemusela být *de facto* spojena s adekvátní terapeutickou intervencí. Proto se v současné době stále více setkáváme s názorem, že PAC má svoje místo u specifické skupiny kriticky nemocných, u kterých jsme schopni na podkladě informací získatelných pouze touto technikou pozměnit náš terapeutický plán [2].

2.4.1.2 Transpulmonální termální diluce

Další z možných adaptací dilučního principu je rozpracována v technologii transpulmonální diluce. V tomto případě je indikátor podán před pravým srdcem, nejčastěji cestou centrálního žilního katétru, a jeho koncentrace je pak monitorována v některé z velkých tepen (nejčastěji art.femoralis). Metoda je vlastně starší než plicní diluce, neboť původní vztahy vyvinuté Stewartem a Hamiltonem byly pro použití v transpulmonálním nastavení. Prvním produktem umožňujícím provedení transpulmonálního měření pro klinickou praxi byl přístroj COLD (Pulsion Medical Systems, Mnichov, Německo) uvedený na trh v roce 1986. Metodika transpulmonální diluce byla v této technologii postavena na současném podání dvou indikátorů: chladu a indocyaninové zeleně. Vzhledem k rozdílnému fyzikálnímu chování v cirkulaci (zeleně se ředí pouze v intravaskulárním kompartmentu, chlad přestupuje i do intersticia a intracelulárně) je možno na podkladě prací Meiera [71] a Newmana [72] vypočítat objemy příslušných kompartmentů: objem veškeré vodní nálože hrudníku včetně cév a srdečních oddílů (Intrathoracic Thermal Volume - ITTV) a vodní objem plic včetně plicních tepen a žil (Pulmonary Thermal Volume - PTV):

$$(18) \quad ITTV = CO \times MTt$$

$$(19) \quad PTV = CO \times DSt$$

Dalším důležitým volumetrickým faktorem je celkový objem srdečních oddílů (GEDV), počítaný jako rozdíl mezi ITTV a PTV. K výpočtu posledního velmi významného parametru – indexu extravaskulární plicní vody (EVLWI) je nutno od ITTV odečíst objem veškerých cév a srdečních oddílů (Intra-Thoracic Blood Volume – ITBV) a provést přepočítání na tělesnou hmotnost. Při práci s původní, dvojnásobnou indikátorovou dilucí, byl ITBV vypočítán z distribuce indocyaninové zeleně, na novějších přístrojích užívajících pouze termální diluci je tento parametr kalkulován jako 1,25 násobek GEDV [73]. Toto zjednodušení vedlo k možnosti úplného odstranění druhého indikátoru (indocyaninové zeleně) a k výraznému snížení nákladnosti a složitosti práce. V současné době jsou na trhu dostupné dvě technologické řady přístrojů využívajících tento princip s malými odchylkami v užitých matematických modelech – PiCCO (Pulsion Medical Systems, Mnichov, Německo) a EV 1000/VolumeView (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA). Oba tyto přístroje užívají termodiluci jako kalibrační postup ke kontinuální analýze tepové křivky (viz dále).

2.4.1.3 Transpulmonální indikátorová diluce

Poněkud specifický postup transpulmonální diluce je součástí přístroje LiDCO Plus (LiDCO, Cambridge, Velká Británie). Obdobně jako dva již zmíněné, využívá diluční princip pro kalibraci analýzy tlakové křivky. V tomto případě je do cirkulace podáno malé množství chloridu lithia (možno podat i periferním žilním katétrem) a koncentrace je následně monitorována speciálním senzorem nasazeným na jakoukoli periferní arteriální linku [74]. Koncentrace lithia je sledována na podkladě napětí vznikajícího na iontově selektivní membráně podle Nernstovy rovnice. Tato minimální invazivita je značnou výhodou postupu, velkým problémem je ale významně dlouhý poločas lithia a tedy riziko recirkulace, a dále nutnost kalibrace na hematokrit (není vázáno nitrobuněčně) a koncentraci sodíku (vzhledem k podobným fyzikálně-chemickým vlastnostem interferuje s iontovou membránou). Dále není možno diluci provádět u nemocných pod vlivem svalových relaxancií, jejichž kvartérní amoniové soli s iontovou membránou také reagují. Množství podaného lithia nedosahuje terapeutických limitů (při jedné kalibraci je podáno 150 mmol, což vede k dosažené maximálně 1% účinné hladiny), což umožňuje relativně bezpečné opakování v běžně užívaném horizontu 6-8 hodin.

2.4.2 Ultrasonografie, echokardiografie a Doppler

2.4.2.1 Transthorakální a jícnová echokardiografie

Využití ultrasonografie v medicíně je velmi široké a monitorace hemodynamiky není výjimkou. Echokardiografie zobrazující srdce v reálném čase je nezastupitelnou pomůckou v počátečním zhodnocení funkčního stavu myokardu umožňující i odhalení jiných potenciálních kardiálních a extrakardiálních patologií. Srdeční výdej je měřen pomocí stanovení plochy průtoku a plochy pod křivkou rychlosti toku (Velocity Time Integral - VTI). Průtokovým bodem může být buď oblast aortální chlopně, plicní arterie nebo výtokový trakt levé komory, jejichž plocha je stanovena planimetricky, nebo výpočtem ze změřených průměrů. Pro přesnost měření je nutné exaktní polohování sondy, potenciál k drobným nepřesnostem je veliký a metoda může být relativně časově náročná. Shoda mezi zhodnocením CO pomocí transesofageální echokardiografie a termodilucí byla verifikována v několika pracích s rozporupnými výsledky [75-77]. Měření srdečního výdeje je nicméně pouze jedním z mnoha parametrů, které je možné díky prudkému rozvoji

technických možností současných echokardiografických přístrojů využít, a jeho stanovení má povětšinou hlavně informativní hodnotu pomáhající v rozhodnutí „zda“ a „jakým způsobem“ nemocného dále monitorovat [78].

Adaptací echokardiografického zhodnocení průtoku na pulmonální nebo aortální chlopni je zařízení USCOM (USCOM Pty Ltd, Coffs Harbour, Austrálie). Sonda emitující signál v režimu „continuous flow Doppler“ je nalepena na hrudník v lokalizaci nad plicnicovou nebo aortální chlopni a ze získaných signálů je vypočítán srdeční výdej. Plocha zmíněných chlopni je získána buď kalkulací podle demografických charakteristik, nebo je možno ji přesněji změřit klasickou echokardiografií. Studií zkoumajících přesnost zařízení není mnoho, Tan et. al. [79] porovnávali metodu s klasickou termofilucí plicnicovým katétre. Průměrná odchylka ve změřeném srdečním výdeji mezi zařízeními činila 0,18 l/min, rozpětí hodnot ale bylo relativně veliké a byla patrná tendence k větším nepřesnostem s rostoucí hodnotou srdečního výdeje.

2.4.2.2 Jícnový Doppler

Podstatně rozšířenější technikou určenou přímo pro kontinuální měření srdečního výdeje je jícnová Dopplerometrie. Tato technika je založena na principu změny frekvence emitovaného či odraženého vlnění při pohybu subjektu objeveném Christianem Dopplerem v roce 1842. Ten dále stanovil, že změna frekvence je úměrná rychlosti vzájemného pohybu a úhlu, který spolu svírají trajektorie pohybujícího se předmětu a zvukového vlnění:

$$(20) \quad V = \frac{c \times f_d}{2 \times f_T \times \cos \theta}$$

Takto upravený Dopplerův vzorec umožňuje výpočet rychlosti proudění krve (V) při známé rychlosti šíření ultrazvuku v tkáni ($c = 1540\text{m/s}$), frekvenci zdrojového (f_T) a odraženého vlnění (f_d) a příslušném úhlu (θ). První aplikace k monitoraci srdečního výdeje byly pomocí transkutánně přikládáných sond obdobně jako v případě popsaného zařízení USCOM. Jícnová sonda byla vytvořena a popsána až v roce 1971 [80]. Veliké popularizace dosáhla metoda po uveřejnění práce Singera et. al. [81]. V současné době jsou k dispozici dva mírně odlišné produkty: Cardio Q (Deltex Medical Ltd., Chichester, Sussex, Velká Británie) a Hemosonic 100 (Arrow Critical Care Products, Reading, USA). Výroba přístroje Hemosonic již byla sice ukončena, v klinické praxi je ale možno se s ním nadále setkat.

U obou výrobků je emisní i snímající piezoelektrický krystal umístěn na špičce tenké sondy zaváděné do jícnu do hloubky 35-40cm od rtů s cílem dosažení pátého až šestého žeberního oblouku. V této oblasti je jícen v paralelním postavení s descendentní aortou, což při naklonění emitovaných ultrazvukových vln v úhlu 45° vytváří optimální pozici pro měření rychlosti krevního průtoku. Primárně kalkulovaným parametrem při užití jícnového Dopplera je velikost tepového objemu, srdeční výdej je následně vypočítán násobením průměrnou srdeční frekvencí. Tepový objem vytvoří v descendentní aortě hypotetický válec krve, jehož výška závisí na rychlosti proudění (tzv. stroke distance = plocha pod křivkou rychlosti toku) a jeho průměr je buď stanoven pomocí M-mode techniky (Hemosonic 100) nebo podle nomogramů (CardioQ) [82]. Výsledkem zmíněného výpočtu je ovšem pouze část srdečního výdeje protékající descendentní aortou, všechna zařízení provádějí proto korekci na celkový srdeční výdej pomocí fixně stanoveného poměru (3:7) mezi „horní“ (průtok v tepnách odstupujících nad místem snímání) a „spodní“ (pod místem snímání) částí oběhu. Vedle průtokových parametrů umožňuje jícnový Doppler stanovit parametry popisující kontraktilitu myokardu: peak velocity (maximální rychlost toku), mean acceleration (poměr maximální rychlosti a času potřebného k jejímu dosažení), a preload: korigovaný výtokový čas (Flow Time corrected – FTc).

K hlavním omezením metody patří schopnost měřit pouze průtok v descendentní aortě. Předpoklad, že 70% celkového srdečního výdeje protéká sestupnou aortou, pochází z pozorování na mladé a zdravé populaci. V mnoha klinicky relevantních situacích (těhotenství, subarachnoidální a epidurální blokády, nasazení aortální svorky) je ovšem tento předpoklad neplatný [82]. Stanovení plochy krevního průtoku je dalším zdrojem nepřesností, neboť průměr sestupné aorty je vedle demografických dat závislý i na velikosti náplně a fázi srdečního cyklu (oscilace s pulsovou vlnou) a tedy parametrech aortální impedance a periferní rezistence. Zda zařízení umožňující přímé měření (Hemosonic 100) poskytuje kvalitnější údaje o velikosti tepového objemu, stále není vyjasněno, neboť jen část zmíněných omezení je touto metodou vyloučena [83]. Požadavek na přesné technické změření průsvitu aorty M-modem může být v tomto případě naopak zdrojem dalších nepřesností. Pečlivé uložení Dopplerové sondy je dalším faktorem významně ovlivňujícím přesnost měření. Vliv zkušenosti na rychlost a přesnost zavedení je poměrně významný [84], při dlouhodobém užití či operacích v nadbřišku je také velké riziko dislokace. Tolerance sondy pacienty v mírné

sedaci byla zavedením zařízení CardioQ významně vylepšena, nicméně poloha v jícnu může limitovat snahu o co nejčasnější enterální nutriční a celkovou rehabilitaci nemocného v intenzivní péči. Vedle těchto omezení je nutné zmínit i existenci kontraindikací, kam patří hlavně jícnové patologie včetně zánětlivých a potenciálně krvácivých onemocnění a poranění obličejových struktur, base lební a horní části trávicího traktu [85]. Významný vliv na přesnost měření mohou mít dále stavy, kdy jícnem není v přesně paralelním postavení k descendující aortě a dochází tedy ke změně úhlu insonace (θ) nebo patologie, kdy dochází ke změně normálně laminárního proudění v sestupné aortě na turbulentní.

Díky poměrně dlouhé době užívání je jícnový Doppler metodou s poměrně velkým počtem validizačních studií proti PAC termomodulaci. Dark a Singer [86] publikovali v roce 2004 meta-analýzu 24 studií čítající celkem 314 nemocných a 2400 párových měření. Laupland a Bands [87] do obdobné meta-analýzy zahrnuli 25 studií na 560 nemocných s 4700 párovými měřeními. Konečně nejnovější meta-analýzu 44 studií publikoval Schober et. al. [85], který zahrnul 1112 pacientů a 7670 párových měření. Výsledky všech zmíněných prací vykazují shodně minimální odchylku v měření srdečního výdeje. Poměrně veliký rozptyl 95 % limitů shody 4,2 (3,3-5) l/min popsany Schoberem [85] poukazuje na omezení v přesnosti, nicméně i v tomto případě je schopnost hodnotit trend považována za dostatečnou. Korigovaný průtokový čas (FTc) jako hlavní parametr hodnocení preloadu prokázal v mnoha studiích lepší prediktivní hodnotu k předpovědi pozitivní odpovědi na podání tekutin než srovnávané tlakové či objemové parametry [88], nicméně jeho validita ve stavech s významně pozměněnou systémovou vaskulární rezistencí může být významně ovlivněna. Parametr je navíc závislý na věku nemocného. V roce 1997 publikovala skupina Mervyna Singera [89] první studii zaměřenou na optimalizaci hemodynamiky pomocí jícnového Dopplera, od té doby byla publikována celá řada prací verifikující významný přínos této techniky v různých klinických scénářích [19,90,91]. Na podkladě těchto studií byla provedena medicínská [15] a ekonomická [92] analýza získaných dat a užití jícnového Dopplera se stalo součástí doporučených postupů v perioperační medicíně ve Velké Británii [6,7].

2.4.2.3 Ultrazuková diluce

Pravděpodobně nejnovější technologie uvedená na trh je měření pomocí ultrasonografické diluce [93]. Ta je založena na principu již dříve používané monitorace k měření průtoku na mimotělních metodách. Měření srdečního výdeje je prováděno pomocí uměle vytvořeného arterio-venózního zkratu, v němž je průtok řízen mechanickou pumpou, na obou vstupech do organismu jsou naloženy sonografické sondy měřící rychlost šíření ultrazvuku v krvi. Po venózní injekci studeného roztoku je možno měřit změnu akustické denzity a vypočítat srdeční výdej podle upraveného Stewart-Hamiltonova vztahu. Výhodou tohoto zařízení je možnost užití u pediatrických a neonatologických pacientů, pro které je většina ostatních metod z různých důvodů nepoužitelná.

2.4.3 Analýza tepové křivky

Základy měření srdečního výdeje pomocí analýzy arteriálního tlaku je možno vysledovat již v práci Oto Franka z roku 1899, jím vybudovaný model vzájemného vztahu pulzního tlaku, arteriální impedance a tepového objemu je znám jako pružníkový model (Windkessel model – viz kapitola 2.3.1.1). Kalkulace těchto vztahů nebyla ovšem možná v reálném čase až do nástupu počítačové techniky [94]. V roce 1983 Wesseling et. al. [95] vytvořili první monitor založený na analýze arteriálního tlaku. Vzhledem ke značné jednoduchosti aplikace a relativní bezpečnosti je princip získání hemodynamických dat z křivky arteriálního tlaku velmi zajímavý a byl následně zkoumán několika pracovními skupinami. Výsledkem jsou tři hlavní proudy získávající data pomocí rozdílných matematických modelů, kterým odpovídá několik různých monitorů. Tento fakt je nutno brát v potaz a hodnotit jednotlivá zařízení jako zcela odlišné technologie. Jsou ovšem jisté limitace, které mají všechny tyto přístroje: tou hlavní je nutnost získání kvalitního signálu arteriální křivky bez přílišného přetlumení, správné nastavení nulové hodnoty a v případě kalibrovaných zařízení i její validní provedení. Hlavním parametrem kalkulovaným při analýze tepové křivky je hodnota tepového objemu většinou následně průměrovaná za určitou časovou periodu. Při nepravidelném srdečním rytmu je vliv na výsledný průměrovaný tepový objem i srdeční výdej (násobek průměrné frekvence a SV) obtížně predikovatelný.

2.4.3.1 Analýza kontury pulzu (pulse contour)

Kalibrovaný dvou-elementový model

Klinicky první zařízení založené na základním Wesselingově principu bylo vyvinuto firmou Pulsion (PiCCO, Pulsion, Mnichov, Německo). Původní kalkulace zahrnovala pouze vztah mezi srdeční frekvencí, středním arteriálním tlakem, kalibračním koeficientem a plochou pod systolickou částí arteriální křivky (z toho odvozen anglický název „pulse contour“ – obrys pulsové vlny), která je hlavním parametrem výpočtu tepového objemu. Využit přitom byl základní dvou-elementový model uvažující vliv kompliance tepen a rezistence periferie. V současné době je používán komplexnější vztah zahrnující také analýzu diastolické části (výpočet hodnoty časové konstanty tau z rychlosti poklesu tlaku v diastole), systémovou vaskulární rezistenci a kompliance systému, které jsou kalkulovány z dat získaných kalibrací. Ta je prováděna pomocí transpulmonální termodiluce, díky které jsou získány i další tzv. volumetrické proměnné (EVLWI, GEDVI etc. viz kapitoly 2.3.2.3 a 2.4.1.2). Provedení transpulmonální termodiluce a získání relativně konstantních aortálních tlakových křivek vyžaduje zavedení speciálního termistorového katétru do magistrální tepny (nejčastěji cestou art.femoralis či brachialis). Analýza kontury pulzu vypočítává velikost každého jednotlivého tepového objemu, což umožňuje kalkulovat i dynamickou proměnnou vlivu ventilace na srdeční výdej – variaci tepového objemu (Stroke Volume Variation - SVV). Adaptovaný algoritmus analýzy pulzní kontury, nazvaný ProAQT je základem nového nekalibrovaného monitoru PulsioFlex (Pulsion, Mnichov, Německo).

Systém PiCCO má vedle omezení plynoucích z obou použitých metod, tedy analýzy arteriální křivky a transpulmonální termodiluce per se, jen minimální množství limitací. Na druhou stranu je považován za nejvíce invazivní zařízení z celé skupiny, takže je někdy nazýván „méně“ místo „málo či minimálně“ invazivní. Zavedení centrálního žilního katétru a speciální arteriální kanyly s termistorem do velké tepny je nutností. Pokud je volena perifernější lokalizace tepenné punkce, musí být kanyla poměrně dlouhá, aby do magistrální tepny dosáhla (brachiální set – 22cm a radiální - 50cm). Závislost na dobré kvalitě křivky arteriálního tlaku je u této metody veliká a riziko ztráty signálu sraženinou apod. při takto dlouhých katétrech je poměrně vysoké. Zvýšená rizikovost stran vzniku arteriálních postižení, spasmů a event. ischemií ale nebyla zatím publikována. Stejně jako

ostatní metody založené na kalkulaci arteriální compliance je i u této technologie veliké riziko ovlivnění dat při velikých výkyvech a prudkých změnách impedance cévního systému, ať už compliance velkých nebo rezistence malých tepen. Ovlivnění výsledků v důsledku arytmií je také neopominutelné.

Vzhledem k vyšší invazivitě a užití transpulmonální diluce pro kalibraci je monitor PiCCO relativně robustní nástroj s dobrou přesností a spolehlivostí v různých scénářích kritických či perioperačních stavů [4,96]. Některé studie poukazují na nejasnosti ohledně nutné četnosti kalibrací a s časem rostoucí diskrepanci mezi daty získanými transpulmonální dilucí a analýzou křivky [97]. U nemocných, kde jsou užity jiné než standardní lokalizace katétrů (povodí v.cava superior, jiná než femorální tepna) neposkytuje termodiluce plně ekvivalentní výsledky a kalibrované hodnoty mohou být mírně zkresleny [98]. Dynamický parametr SVV byl validován v mnoha studiích [99], stejně tak jako volumetrické parametry testované proti hodnotám získaným dvojindikátorovou dilucí přístrojem COLD [73]. Data o spolehlivosti nového monitoru PulsioFlex nebyla zatím publikována.

Tří-elementový model

Zatímco model dvou-elementový, užívaný přístrojem PiCCO, uvažuje pro kalkulaci celkové systémové impedance pouze vliv compliance velkých tepen a periferní rezistence, novější tří-elementový, vypracovaný Wesselingem [100], uvažuje i vliv odporu velkých cév pulzatilnímu toku (impedance). Oba parametry aortální poddajnosti a impedance navíc považuje za časově nelineárně proměnné, závislé nejen na aktuálním distenčním tlaku, ale také dalších kupř. demografických parametrech. Jejich aktuální hodnotu je potom možno získat pomocí Langewouterových vztahů [101]. Na principu těchto parametrů pracuje tří-elementový algoritmus Modelflow. Validita vlastního algoritmu byla testována v několika pracích s dobrou shodou s referenčními metodami [102]. V současné době je zmíněný algoritmus kombinován s technologií Finapress ve stejnojmenném zařízení (Finapress, FMS, Amsterdam, Holandsko). Tento monitor umožňuje získání křivky arteriálního tlaku zcela neinvazivně pomocí manžety těsnící kolem prstu a kalibrované proti neinvazivně získanému tlaku na paži. Takto získaná křivka periferního arteriálního tlaku je následně zpracována algoritmem Modelflow [103]. Získaná data nejsou kalibrována a lze je tedy využít pouze k trendové analýze, pro získání přesných hodnot je nutné provedení kalibrace nějakou

relevantní metodou kupř. termodilucí. Jellema et. al. [104] prokázali, že interní autokalibrační mechanismus systému udržuje dostatečnou přesnost i po 48 hodinách od kalibrace. Oproti ostatním metodám založeným na analýze arteriální křivky je systém Finapres/Modelflow velmi málo invazivní. Jeho validace ale ještě není dostatečná pro rutinní nasazení v klinické praxi.

2.4.3.2 Algoritmus PulseCO – Pulse power analýza

Algoritmus analýzy pulzní síly (pulse power) je založen na fyzikálním zákonu zachování energie a hmoty. Podle něj platí, že síla uložená v systému je dána rozdílem mezi objemem do něj vstupujícím a vystupujícím. Křivka změny tlaku v čase je převedena na křivku změn objemu v čase a pomocí vnitřní autokorelace je nalezena opakující se hlavní změna silové (tlakové) křivky odpovídající tepovému objemu. Po provedení kalibrace je potom velikost tepového objemu v nominálních jednotkách převedena na reálné číslo a z něj kalkulovány ostatní proměnné: CO, SVI a CI, SVRI a dále dynamické variace systolického tlaku (SPV – Systolic Pressure Variation), pulzního tlaku (PPV – Pulse Pressure Variation) a tepového objemu (SVV) [5,105]. Kalibrace je prováděna buď pomocí lithiové diluce (přístroj LiDCO Plus, LiDCO, Londýn, UK) nebo nověji podle nomogramů (LiDCO Rapid, LiDCO, Londýn, UK). V obou případech jsou hemodynamická data získávána jako u ostatních zařízení analyzujících tepovou křivku okamžitě (tzv. beat-to-beat) a kontinuálně, což umožňuje sledování trendů a změn indukovaných léčbou apod.

Omezení přístroje vycházejí z několika oblastí: zaprvé jsou to situace již zmíněné ovlivňující charakter a kvalitu přenášené tlakové vlny, dále situace, kdy lze předpokládat prudké změny cévní compliance a rezistence. Nepřesná měření jsou dále získána u nemocných s aortální regurgitací, aneuryzmaty a samozřejmě při použití jakékoli mechanické podpory srdce. Poslední skupina omezení je dána kalibrací lithiovou dilucí (léčba lithiem, svalová relaxancia etc. blíže viz kapitola 2.4.1.2). Výhodou systému je možnost užití periferního žilního vstupu pro kalibraci a libovolné lokalizace arteriálního katétru, neboť algoritmus PulseCO by měl být relativně rezistentní vůči změnám tlakové křivky daným odrazem šířící se vlny v cévním systému a tedy i lokalitě použité arteriální linky [4].

Systém PulseCO/LiDCO byl opakovaně validován proti termodilučnímu měření v různých relevantních situacích intenzivní péče [105]. Jeho klinickou užítelnost prokázala

rozsáhlá studie Pearse et. al. [25], který prováděl hemodynamickou optimalizaci nemocných na jednotce intenzivní péče po operačním zákroku.

2.4.3.3 *Matematická analýza tvaru křivky – nekalibrované technologie*

Vigileo/FloTrac a EV 1000/Volume View

Systém Vigileo/FloTrac (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) je založen na značně odlišném principu matematicko-statistické analýzy pro kalkulaci tepového objemu vycházející ze vztahu:

$$(21) \quad CO = SF \times (\sigma_{AP} \times \chi)$$

σ_{AP} značí směrodatnou odchylku oscilací hodnoty arteriálního tlaku kolem MAP snímané s frekvencí 100Hz a počítané v časovém oknu 20 sekund (tzn. 2000 hodnot) a χ (khi) je koeficient převrácené hodnoty systémové impedance. Ten je vypočítáván v minutu trvajícím pohyblivém úseku jako polynomická funkce závislá na tepové frekvenci, MAP, směrodatné odchylce σ_{AP} , povrchu těla, compliance velkých tepen podle Langewouterova modelu [101] a parametrům statistické charakteristiky rozložení tlakových hodnot v čase (koeficienty špičatosti – kurtosis a šikmosti - skewness). Užití směrodatné odchylky namísto pulzního tlaku umožňuje eliminovat vliv odražených tlakových vln a využít pro analýzu arteriální kanyly v jakékoli lokalizaci. Díky této sebekalibrační schopnosti v rámci minut je přístroj schopen bez vlivu zevních měření poměrně rychle sledovat změnu hemodynamické situace. Nutné je pouze napojení existující arteriální kanyly na speciální proplachový set (FloTrac) a zajištění optimálního tvaru křivky včetně nulování, tlumení atd. Vedle parametrů srdečního výdeje přístroj dále vypočítává odvozené parametry dynamické variability tepového objemu (SVV), při napojení na centrální žilní tlak systémovou rezistenci a po doplnění dalších parametrů i dodávku kyslíku. Ve spojení se speciálními optickými katétry PreSep je přístroj schopen kontinuální monitorace ScvO₂.

Zásadní limitací přístroje je jeho extrémní závislost na kvalitě získávaného arteriálního signálu. Dalšími omezeními jsou, jako u ostatních zařízení, srdeční arytmie a anatomicko-funkční patologie v oblasti aortálních chlopní a velkých tepen. Občasné ektopické stahy je nový software přístroje schopen zachytit a eliminovat, plně rozvinuté arytmie (kupř. fibrilace

siní) vytváří atypický obraz pro matematickou analýzu a mohou být zdrojem nepřesností. Dále je udávána váhová hranice 40 až 150kg, která je ale spíše dána omezením Langewouterova modelu aortální kompliance. Limitací prvních verzí softwaru byla příliš dlouhá perioda sebekalibrujícího algoritmu výpočtu koeficientu χ . Posunlivé desetiminutové okno mělo za následek významné zpomalení v reaktivitě u hemodynamicky nestabilních nemocných a nepřesnost algoritmu. Zkrácení úseku na 60 sekund v softwaru 2. generace již zajišťuje dostatečně rychlou odezvu [106]. Další limitací první i druhé generace bylo podhodnocení hemodynamických proměnných v důsledku snížené vaskulární rezistence u nemocných s hyperkinetickou cirkulací (sepsy, jaterní selhání) [107,108]. Tento problém je v nejnovějších verzích přístroje (s tzv. 3. generací algoritmu) odstraněn tzv. Dynamic Tone Technologií, jejíž verifikace v multicentrické studii proběhla zcela nedávno [109], vliv vazopresorů ovšem nebyl pravděpodobně zcela odstraněn [110].

Množství dat k validaci systému Vigileo/FloTrac je značné, Mayer et. al. [106] v meta-analýze z roku 2009 uvádí 8 studií užívajících software 1. generace (verze 1.03 a nižší) a 11 studií s verzí 1.07 a vyšší (tzv. druhá generace). Výsledkem sdružené analýzy byla kalkulovaná odchylka proti referenčním metodám (nejčastěji plicní event. transpulmonální termodiluce) 44 % u starších verzí a 30 % u novější verze. Poměrně důležitým faktem bylo odhalení již zmíněné závislosti na SVRI a výsledná chyba ve výpočtu srdečního výdeje u nemocných s hyperkinetickou cirkulací [108]. Nejnovější verze (3.0 a výše) jsou opatřeny již zmíněnou Dynamic Tone technologií a analýzou arytmií SVVxtra [111]. V multicentrické evaluaci třetí generace zařízení byla popsána chyba měření pod hranicí 30% s průměrnou odchylkou 0 (-0,3 – 0,3) l/min [109]. Právě od schopnosti přesně sledovat rychlé výkyvy tepového objemu je odvislá schopnost přesného stanovení dynamické variace SVV. Porovnání tohoto parametru proti obdobným proměnným získaným přístrojem PiCCO prokázalo shodnou predikční schopnost při blízké hraniční hodnotě [112]. Klinické zhodnocení užití systému Vigileo/FloTrac s algoritmem druhé generace v perioperační medicíně bylo provedeno ve třech monocentrických studiích [24,113,114] s dobrými výsledky.

Novou adaptací algoritmu je kalibrované užití v rámci přístroje EV 1000/ Volume View (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA). V tomto případě je užitá obdobná analýza tepové křivky jako pro Vigileo/FloTrac, nová platforma ale umožňuje intermitentní kalibraci

užitím transpulmonální diluce. Vzhledem k podobnosti postupu s metodikou PiCCO a novým programovým vylepšením se dá očekávat, že užití tohoto přístroje bude spojeno s obdobnou nebo vyšší mírou přesnosti. Vzhledem ke krátké době od uvedení monitoru na trh (v České republice v distribuci od roku 2011) byla zatím publikována jediná práce porovnávající přesnost tohoto monitoru se zařízením PiCCO ve zvířecím experimentu [115]. Výsledky nicméně svědčí pro velmi dobrou shodu mezi oběma monitory.

PRAM – Pressure Recording Analytical Method

Systém PRAM integrovaný do zařízení Most Care (Vytech Health, Padova, Italy) je další z technologií umožňující přímé sledování hemodynamických parametrů pomocí matematické analýzy tepové křivky vynalezený Salvatore Romanem [116]. Algoritmus, na rozdíl od ostatních přístupů založených na Wesselingově principu, nebere v potaz pouze pulzatilní tok krve (tedy definovaný pulzním tlakem) ale také kontinuální tok (daný tlakem v diastole). Z těchto parametrů je vypočítána systémová impedance (Z_t) a následně i tepový objem, kalibrace ani zadání demografických hodnot nemocného nejsou nutné. Frekvence odčítání tlakových hodnot je desetkrát vyšší (1000Hz), model tedy pracuje s větším množstvím dat a v zásadě i s vyšší citlivostí a precizností. Ze získané hodnoty tepového objemu jsou následně kalkulovány další proměnné: systémová rezistence, dynamické variace tlaků (SPV a PPV) a objemu (SVV) a v neposlední řadě parametr kontraktility ($dP/dt \max$).

Zásadní limitací přístroje je opět významná závislost na kvalitě získaného signálu, vynulování snímače a tlumení systému. Vedle technických omezení mohou mít vliv na přesnost arytmie, aortální patologie apod. Technologie PRAM byla zatím validována v několika málo studiích [116-118]. První práce autorů metody ukazují středně dobrou korelaci s referenční metodou (termodiluce) v rozsahu $r^2=0,73-0,79$, průměrný rozdíl srdečního indexu (CI) metod v rozsahu -0,03 až 0,05 l/min a přesností do 30%. V práci Romagnoliho et. al. [117] se ale přesnost kalkulace ve zvířecím experimentu u podskupiny s krevní ztrátou 35 a 50% předpokládaného objemu významně zhoršila s průměrnou odchylkou měření -0,37 a 0,4 l/min a procentuální chybou 45 a 62%. Studie, které by zhodnocovaly kalkulaci a predikční hodnotu dynamických a ostatních parametrů poskytovaných monitorem, zatím nejsou k dispozici. Stejně tak dosud nebyly publikovány práce užívající PRAM v rámci specifického léčebného plánu.

2.4.4 Fickův princip a jeho aplikace

Nejstarší metodika měření srdečního výdeje byla popsána v roce 1870 Fickem na podkladě zákona o zachování hmoty. Fick postuloval, že veškerý kyslík spotřebovaný tělem (a tedy extrahovaný z dýchané směsi) za určitou jednotku času je roven plicní arterio-venózní diferenci kyslíku násobené průtokem za daný čas:

$$(22) \quad CO = \frac{VO_2}{10 \times (CaO_2 - CvO_2)} = \frac{(FiO_2 - FeO_2) \times MV}{10^4 \times (CaO_2 - CvO_2)}$$

K zajištění spolehlivosti je nutné, aby byl systém dostatečně stabilní a nebyl zatížen velkým průtokem zkratovou cirkulací. U nemocných v kritickém stavu bývá Fickův princip využíván jen velmi ojediněle, neboť jeho spolehlivost v dynamicky se měnících systémech plicní ventilace a hemodynamiky je velmi omezená [119]. K získání hodnoty obsahu kyslíku ve venózní krvi (CvO_2) je navíc nutné zavedení plicnicového katétru a jedná se tedy o metodu shodně invazivní jako přesnější klasická termodiluce. Spolehlivost výpočtu navíc dále klesá při snižování arterio-venózní difference, jak tomu bývá u stavů s vysokým srdečním výdejem [120]. U nemocných s nízkým výdejem je výpočet pravděpodobně přesnější.

2.4.4.1 Princip částečného zpětného vdechování CO_2

Systém NICO (Novamatrix Medical Systems, Wallingford, Conn, USA) užívá ke stanovení srdečního výdeje aplikovaného Fickova principu metodou částečného zpětného vdechování CO_2 . Při této aplikaci se vychází z předpokladu, že srdeční výdej se jen minimálně mění při manipulacích s inspirační koncentrací CO_2 a je tedy možno jej vypočítat podle modifikovaného Fickova vztahu:

$$(23) \quad CO = \frac{VCO_{2N} - VCO_{2R}}{CaCO_{2R} - CaCO_{2N}} \cong \frac{dVCO_2}{S \times dETCO_2}$$

VCO_2 je volumetricky stanovené množství vydýchaného CO_2 za minutu, $CaCO_2$ je arteriální obsah CO_2 , který je pomocí koeficientu S daného sklonem disociační křivky CO_2 vypočten z koncentrace oxidu uhličitého na konci výdechu ($ETCO_2$), N značí normální podmínky a R je situace s částečným zpětným vdechováním. Tímto způsobem je změřena pouze krev, která se podílí na výměně plynů (tzn. neprocházející anatomickým či fyziologickým zkratem), jejíž podíl může být u kriticky nemocných významný. Objem zkratové cirkulace může být

vypočítán, ale vyžaduje znalost obsahu oxidu uhličitého v end-kapilární krvi plicní cirkulace. Druhou možností je odhad velikosti zkratu pomocí Nunnových isopelet – křivek závislosti PaO₂ na FiO₂. Pro funkci přístroje je nutné, aby nemocný byl sedován a řízeně ventilován, monitor je vřazen do dýchacího okruhu pacienta a ve třiminutových intervalech vkládá do systému chlopeň pro zpětné vdechování (zvětšení mrtvého prostoru o 150ml) [121]. Zařízení má vedle již zmíněných limitací značné omezení při změnách nastavené ventilace, či při ventilačních režimech se spontánní aktivitou či dechovou podporou [122]. Hladina arteriálního PaCO₂ nesmí být nižší než 30 mmHg (4kPa) a veno-arteriální diference CO₂ optimálně 6 mmHg (0,8 kPa). Pokud nejsou tyto podmínky splněny, lze předpokládat nepřesnosti v měřených hodnotách CO. Výsledky validizačních prací jsou zatím velmi nejednotné poukazující na veliký rozdíl v průměrných hodnotách měřených podle metodiky Bland-Altmana (bias) v rozmezí -2,3 – 1,7 l/min a přesahující 35% [12,83]. Značné chyby měření byly dále pozorovány u nemocných s vysokým CO, sníženou minutovou ventilací a zvýšeným nitroplicním zkratem, v současnosti nelze užití metody u kriticky nemocných rutinně doporučit [123].

2.4.5 Bioimpedance a bioreaktance

Bioimpedance a bioreaktance jsou jedinými plně neinvazivními metodami hemodynamické monitorace. Jejich princip byl vypracován Kubickem pro Americkou vesmírnou agenturu (NASA) v 60. letech [124]. Celotělová nebo později hrudní impedance je měřena jako odpor kladený prostupu vysokofrekvenčního nízkoamplitudového střídavého proudu. Tento odpor je mimo jiné nepřímo úměrný obsahu tekutiny v tkáních mezi elektrodami, přičemž tok krve je v zásadě jediná změna ve vodivosti tkání v průběhu srdečního cyklu. Původní Kubickův vzorec uvažoval cylindrický tvar hrudníku a zahrnoval v sobě korekce na rezistivitu/odpor krve (p), vzdálenost mezi elektrodami (L), ejekční čas komory (VET) a konečně průměrnou impedanci (Z_0) a maximální změnu impedance v čase (dZ/dt_{max}):

$$(24) \quad SV = p \times \left(\frac{L}{Z_0}\right)^2 \times \left[VET \times \left(\frac{dZ}{dt}\right)_{max}\right]$$

Tyto propočty byly dále upraveny Bernsteinem [125] a dalšími, takže dnešní impedanční zařízení využívají komplexní matematický model zahrnující další proměnné včetně

základních demografických prvků. Vlastní monitorace je prováděna pomocí několika párů elektrod (6-8 elektrod) nalepených na krk a bazi hrudníku. V současnosti je dostupná celá řada zařízení využívajících rozličné varianty původních matematických kalkulací Kubicka a Bernsteina. K těm nejrozšířenějším patří BioZ (Cardiodynamics, San Diego, Ca, USA), IQ systém (Renaissance Tech., Newton, PA, USA), CircMon (JR Medical, Estonie) a PhysioFlow (Manatec Biomedical, Paříž, Francie). Na bioimpedančním principu je založena i funkce systému ECOM (Conmed Corp, Utica, USA), kde jsou tělové elektrody nahrazeny speciální tracheální rourkou s vodivými komponenty v těsnící manžetě. Novou metodou využívající také analýzu změny střídavého vysokofrekvenčního proudu je bioreaktance. Zatímco bioimpedance je založena na změně amplitudy proudu, bioreaktance analyzuje fázové změny frekvence, je tedy podstatně odolnější proti artefaktům a vlivu vzdálenosti [126]. Tato nová technologie je integrována do zařízení NICOM (Cheetah Medical Ltd, Maidenhead, Berkshire, UK).

Všechna zmíněná zařízení umožňují monitoraci hemodynamiky plně neinvazivně, což značně rozšiřuje potenciál užití, nevýhodou je ale velká závislost na kvalitním přilepení a přesném rozložení elektrod v oblasti hrudníku (bioimpedance, u bioreaktance tento problém částečně odpadá). Aplikace nízkoamplitudového vysokofrekvenčního proudu přináší riziko vzniku interference s jinými léčebnými či diagnostickými postupy (elektrokoagulace apod.). Metoda je také značně citlivá k manipulacím a pohybovým artefaktům, což významně omezuje užití v perioperační medicíně. Přístroje kalkulující s hodnotou průměrné impedance hrudníku (Z_0) jsou značně náchylné k monitorovací chybě při náhlé změně obsahu vody, či tkáně v hrudníku (pneumotorax, fluidothorax, plicní edém) [127].

Počet publikovaných prací zhodnocujících přesnost bioimpedance je veliký, již v roce 1999 publikovala Raaijmakers et. al. [128] meta-analýzu 154 studií z let 1966 až 1997. Analýza podle Bland-Altmana nebyla v té době ještě plně propracována, a proto jsou publikovány pouze korelační koeficienty mezi hodnotami získanými termofilací a bioimpedancí. Ty se podle této meta-analýzy pohybují od 0,44 (u kardiaků) až po 0,74 u zdravých nemocných s úhrnným korelačním koeficientem $r = 0,67$ (95% interval spolehlivosti 0,64-0,71). Poněkud lepší shodu s referenční metodou udává Shoemaker [127] v multicentrické studii porovnávající již metodou dle Bland-Altmana hemodynamická data získaná pomocí zařízení BioZ s plicnicovým katétrem. V analýze 2192 párů měření byla

uvedena průměrná chyba $-0,12 \pm 0,75$ l/min/m² a korelační koeficient $r = 0,85$. Zmíněná meta-analýza [128] je jediná dostupná práce tohoto rozsahu a s ohledem na výsledky z poslední doby je možné, že úpravou matematického modelu došlo k mírnému zlepšení kvality měření, přesto přetrvává názor, že bioimpedance není vhodným monitorem pro kriticky nemocné v intenzivní a perioperační péči [4]. Hrudní bioreaktance vykazuje podle nedávné studie [126] poměrně dobrou shodu s referenčními technikami při recruitment manévrech či u nemocných po kardiochirurgických operacích, evaluace v perioperační medicíně ale zatím nebyla provedena.

2.4.6 Volba vhodného monitorovacího zařízení

Z množství popsaných zařízení je zřejmé, že nelze paušálně používat všechna v každé situaci. V optimálním případě by volba zařízení měla být podřízena získání maximálního množství relevantních informací při zachování minimální možné invazivity [129]. Ve většině případů platí, že s rostoucí spolehlivostí a přesností se zvyšuje i invazivita zařízení a tedy zátěž nemocného. Z tohoto pohledu často vyčleňujeme několik úrovní hemodynamické monitorace – minimálně, málo, středně a vysoce invazivní. V závislosti na závažnosti situace potom volíme příslušnou monitorovací techniku, s následnou eskalací či deeskalací podle hodnot získaných v rámci dané úrovně. Pro oblast intenzivní péče lze s výhodou užít stupňovitý přístup podle Hofera [130], který užívá k posouzení adekvátnosti monitorace klinické a laboratorní ukazatele orgánové hypoperfuze v kombinaci s hemodynamickými parametry. Tento postup byl dále adaptován pro perioperační péči v rámci multimodálního přístupu [22]. Návrh upravený pro naše podmínky je zobrazen v tabulkách 1 a 2 [131].

Tabulka 1 - Schéma „stupňovitého“ přístupu hemodynamické monitorace

Úroveň	Invazivita	Dostupné technologie
1	Neinvazivní monitorace	EKG, neinvazivní měření krevního tlaku, SpO ₂
2	Konvenční invazivní monitorace	Invazivní arteriální tlak, centrální žilní tlak
3	Minimálně invazivní monitorace	Analýza tepové křivky bez kalibrace, jícnový Doppler
4	Málo invazivní monitorace	Trans-pulmonální diluce v kombinaci s kalibrovanou analýzou tepové křivky, kontinuální monitorace ScvO ₂
5	Invazivní hemodynamická monitorace	Plicnicový katétr, kontinuální SvO ₂
+ Úroveň 2-5 – Transthorakální event. jícnová echokardiografie		

Tabulka 2 - Návrh rozložení adekvátní hemodynamické monitorace s ohledem na rizikovost nemocného a výkonu

	Nízké operační riziko (Mortalita pod 1%)	Střední operační riziko (Mortalita 1-5%)	Vysoké operační riziko (Mortalita nad 5%)
Málo rizikový pacient (ASA 1-2)	Neinvazivní monitorace (úroveň 1)	Konvenční invazivní monitorace (úroveň 2)	Minimálně invazivní hemodynamická monitorace (úroveň 3)
Středně rizikový pacient (ASA 3)	Konvenční invazivní monitorace (úroveň 2)	Minimálně invazivní hemodynamická monitorace (úroveň 3)	Málo invazivní hemodynamická monitorace (úroveň 4)
Vysoce rizikový pacient (ASA 4-5)	Minimálně invazivní hemodynamická monitorace (úroveň 3)	Málo invazivní hemodynamická monitorace (úroveň 4)	Invazivní hemo- dynamická monitorace (úroveň 4-5)

2.5 Funkční monitorace hemodynamiky

Hodnoty získané rozšířeným sledováním hemodynamiky bývají často používány pouze k popisu závažnosti či vývoje stavu. S rozvojem kontinuálních technik se stále častěji setkáváme s konceptem tzv. funkční hemodynamické monitorace [11]. V tomto případě je více než vlastní hodnota daného parametru sledována její změna v čase a v závislosti na terapeutické intervenci. Funkční monitorace se snaží zodpovědět tři základní otázky popisující kardiovaskulární výkonnost [11]:

1. Zda dojde ke zlepšení výkonnosti podáním tekutin?
2. Je-li hypotenze důsledkem nízkého výdeje, či poruchou vazomotorického tonu?
3. Zda je možné navýšení výkonnosti myokardu bez rizika jeho selhání?

Klinicky nejčastěji zkoumanou alternativou je zjištění pozitivní odpovědi na tekutinovou výzvu v praxi označované anglickým termínem „preload responsiveness“ [132]. Rozhodnutí, zda dojde ke zlepšení stavu hemodynamiky nemocného podáním tekutiny, vychází z několika možných postupů a je stěžejní pro základní resuscitační postupy většiny šokových stavů. Dostatečnost cévní náplně je přitom hodnocena hlavně podle velikosti srdečního předtížení. Z Frank-Starlingova zákona vyplývá, že síla stahu srdečních vláken je dána mírou jejich diastolické dilatace. Velikost tepového objemu je tedy závislá na velikosti end-diastolického objemu komory. Vztah mezi těmito dvěma veličinami má nelineární průběh, hovoříme o Frank-Starlingově křivce [8] (viz obrázek 1 – str. 49). Zpočátku je její průběh prudký, v této fázi je vliv podání tekutiny na srdeční výkonnost významný (pozitivní test preload response), postupně ale dochází k oploštění křivky. Když další dilatace srdečních oddílů a tedy svalových vláken již nevede ke zvýšení počtu interagujících aktinomyosinových komplexů, nedochází při dalším podání tekutiny ke zlepšení srdeční výkonnosti (negativní preload response). Myokard pracuje s optimální náplní, pokud se nalézá na přechodu ze strmé do ploché části křivky. Tento stav nelze popsat absolutní hodnotou tepového objemu či jinou proměnnou, neboť Frank-Starlingova křivka se může významně lišit mezi jednotlivými pacienty v závislosti na stavu a výkonnosti srdce, ale také u jednoho nemocného v důsledku změny kontraktility myokardu. Dynamickým porovnáním postupných intervencí a monitorací je možno se tomuto stavu alespoň přiblížit.

2.5.1 Statické parametry plicích tlaků a volumetrické proměnné

V minulosti hojně užívané plicí tlaky obou komor, tedy CVP (centrální žilní tlak) a PCWP (tlak v zaklínění) jsou dnes pro užití v rámci funkční monitorace hemodynamiky ke stanovení optimálního preloadu nevhodné a nejsou proto pro klinické užití doporučovány [39]. Hlavním limitujícím faktorem je přitom nelineární závislost mezi end-diastolickým (tedy plicím) tlakem komory a jejím objemem. V závislosti na individuálních charakteristikách poddajnosti komory může stejnému tlaku odpovídat zcela jiná hodnota end-diastolického objemu. Zejména v situaci, kdy je v důsledku hypertenzní nemoci

v populaci významně rozšířena diastolické dysfunkce, se může křivka tlak/objem významně lišit. Klinicky významnější je znalost plnicího tlaku levé komory – PCWP, k jehož získání je nutné zavedení značně invazivního plicnicového katétru. Hodnoty CVP a potažmo PCWP tedy umožňují prakticky pouze vyloučení významné hyper- či hypovolémie [133]. Z tohoto důvodu se můžeme v různých doporučených postupech setkat s požadavkem na dosažení normální cílové hodnoty (nejčastěji 12 mmHg [35]). V některých studiích bylo plnicích tlaků užito k vedení objemové resuscitace v dynamickém principu sledování nárůstu hodnoty tlaku [91,134]. V tomto případě byly podávány tekutinové bolusy, dokud změna CVP nepřesáhla 3mmHg. Z fyziologického hlediska je ovšem v tomto okamžiku dosaženo flekčního bodu křivky srdeční poddajnosti nikoli však Frank-Starlingovy křivky (ten je pravděpodobně již překročen). Pokud odhlédneme od faktu, že je posuzována kompliance pravé komory vůči výkonnosti levé komory srdeční, může být tento postup spíše užit k omezení tekutinové resuscitace se záměrem zabránit přílišné objemové substituci, než k dosažení optimálního plnění.

Poněkud lepší predikční hodnotu k posouzení reakce na objemovou výzvu poskytují tzv. volumetrické parametry. Jedná se o proměnné získané buď odhadem velikosti srdečních oddílů echokardiograficky (LVEDA – Left Ventricle End-Diastolic Area), RVEDA (Right Ventricle End-Diastolic Area) nebo pomocí termodilučních měření (GEDV/I – Global End-Diastolic Volume/Index, ITBV/I – Intra-Thoracic Blood Volume/Index). Podle několika prací [135-137] je predikční schopnost těchto parametrů velmi dobrá. Do současné doby byla ale publikována jediná práce [138], která využívá GEDVI k optimalizaci objemového stavu v pooperačním období u kardiochirurgických nemocných.

2.5.2 Dynamické parametry a postup maximalizace tepového objemu

V současné době jsou za jedny z nejspolehlivějších parametrů predikce odpovědi na tekutinovou výzvu považovány tzv. dynamické parametry, tedy ventilací pozitivním přetlakem indukované variace v tepovém objemu levé komory (SVV z angl. Stroke Volume Variation) [8]. Vzhledem k provázanosti tepového objemu s pulzním a tedy i systolickým tlakem jsou tyto cyklické změny pozorovatelné i v těchto parametrech (PPV, resp. SPV). Zcela neinvasivního zhodnocení je možno dosáhnout echokardiograficky monitorací variace VTI (Velocity Time Integrálu) na aortální chlopni nebo ve výtokovém traktu. Pulzní oxymetr

Masimo (Masimo Corp., Irvine, USA) stanovuje odvozený parametr variability amplitudy pletysmografické křivky (PVI - Plethysmography Variability Index).

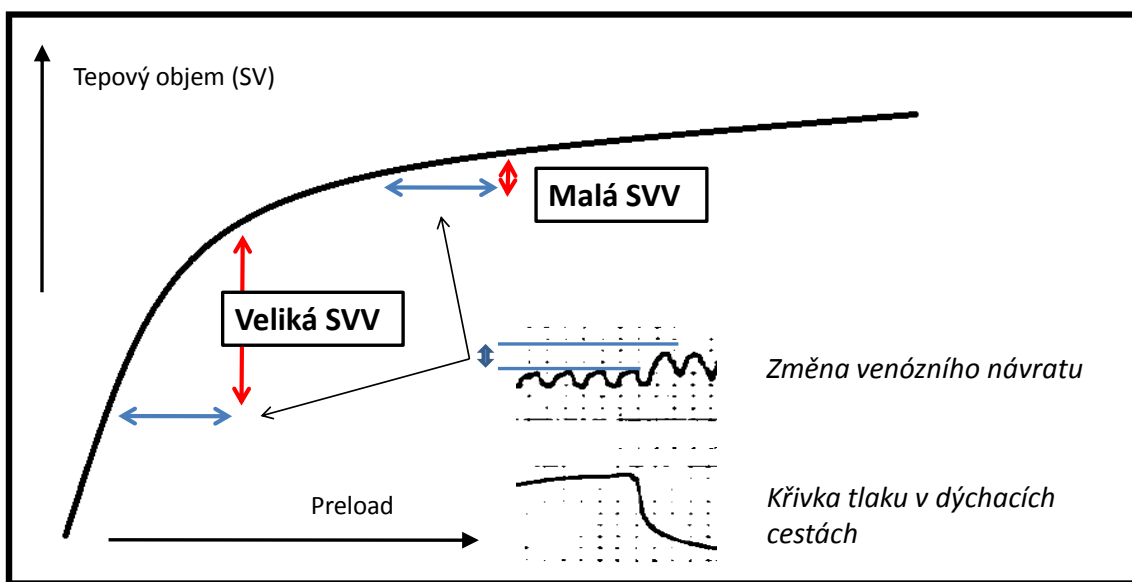
Základní myšlenka těchto parametrů je založena na experimentech Perela et. al. [139], kteří sledovali významné změny v preloadu pravé komory v důsledku interakce plic a venózního návratu. Inspiriem vyvolaný pokles průtoku je následně propagován plicní cirkulací do levostranných oddílů a vede ke snížení preloadu levé komory s odstupem několika srdečních stahů, tedy většinou na počátku následujícího expiria. Interakce srdce a plic je nicméně komplexnější a vedle dominantních změn v preloadu srdečních oddílů se na kolísání velikosti tepového objemu podílí i ovlivnění afterloadu. V průběhu řízeného inspira dochází nárůstem transpulmonálních tlaků k utlačení plicních kapilár a ke zvýšení afterloadu pravé komory, naopak přenos zvýšeného pleurálního tlaku na levostranné srdeční oddíly vede ke snížení afterloadu levé komory. V okamžiku inspira tedy pozorujeme současné zvýšení preloadu levé komory (krev „vytlačená“ z plicní cirkulace) a pokles afterloadu vedoucí k nárůstu tepového objemu (hodnoceno v tlakových parametrech jako ΔUp komponenta). V časném expiriu potom dochází k poklesu tepového objemu při propagovaném snížení venózního návratu z plicní cirkulace a normalizaci afterloadu komory ($\Delta Down$ komponenta). Hodnota variace jednotlivých parametrů je počítána vždy jako poměr rozdílu maximální (expirační) a minimální (inspirační) hodnoty proti průměrné:

$$(25) \quad SVV = \frac{(SVV_{max} - SVV_{min})}{\frac{(SVV_{max} + SVV_{min})}{2}}$$

V původních studiích bylo k vyloučení vlivu přechodného zvýšení preloadu levé komory v důsledku vytlačení krve z malého oběhu doporučováno stanovit referenční hodnotu tlaku v okamžiku end-expirační pauzy a posuzovat pouze negativní odchylku systolického tlaku (tzv. $\Delta Down$ komponentu). Tato skutečnost je v rámci zjednodušení při automatickém zhodnocování variací monitorů bez propojení s dýchacím systémem nemocného často opomíjena. To může vést k nepřesnostem hlavně u nemocných s objemovým přetížením levé komory a významnou ΔUp komponentou.

Zásadním přínosem dynamických parametrů je možnost posouzení polohy aktuální hodnoty preloadu na Frank-Starlingově křivce. Vzhledem k tomu, že množství krve zadržené plicní cirkulací při konstantním dechovém objemu je stejné, vede tato změna v případě

nemocného pohybujícího se na strmé části křivky k významným výkyvům v tepovém objemu. Naopak u nemocného na ploché části křivky jsou rozdíly v tepovém objemu měřeném v inspiriu a expiriu minimální (viz obrázek 1).



Obrázek 1 - Znárodnění vztahu změny tepového objemu indukované respiračním cyklem na Frank-Starlingově křivce

Klinické využití dynamických parametrů bylo zkoumáno v mnoha studiích. Celkovou meta-analýzu provedl Marik [99], který prokázal velmi dobré predikční schopnosti dynamických variací k předpovědi pozitivní odpovědi na podání tekutinového bolusu. Podle této práce dosahuje PPV 89% senzitivitu a 88% specifitu při optimální diskriminační hodnotě 12.6%. Pro variaci tepového objemu (SVV) je při diskriminační hodnotě 11.5% dosaženo 82% senzitivity a 86% specifity. Vzhledem k těmto ne zcela jednotným diskriminačním hodnotám se uvažuje o existenci šedé zóny v rozmezí 10-15%, kdy je výpovědní hodnota dynamických parametrů sporná. Užití dynamických prediktorů je ovšem možné pouze při splnění několika základních podmínek: nemocní musejí být řízeně ventilováni s dechovým objemem minimálně 8ml/kg (hladina PEEP a její vliv není dosud přesně stanoven) [140,141] a jejich srdeční rytmus musí být pravidelný (optimálně variabilita srdeční frekvence do 10%) [142]. Je nutno brát v úvahu vliv vazopresorů na variaci pulzního nebo systolického tlaku [143,144]. Dalším problémem může být automatizované stanovení,

přesnost užitých přístrojů a vliv dalších dosud ne zcela poznáných faktorů [145,146]. Základní limitace shrnul Michard pod akronym „S-O-S“ [147]: setrvalé srdeční arytmie, otevřený hrudník a spontánní ventilace. V důsledku těchto kontraindikací je možné použití dynamických parametrů preloadu přibližně u 40% nemocných podstupujících anestezii [148], u rizikovějších nemocných se zavedenou arteriální kanylou je to potom 57%. Dynamické parametry byly v současné době základem protokolu cílené péče ve třech publikovaných pracích [113,149,150]. Výsledky těchto prací, ačkoli nejsou zcela jednotné, svědčí o výhodách vyplývajících z užití dynamických parametrů.

Vzhledem k relativně velké skupině nemocných, u nichž užití dynamických parametrů není možné, je možno k optimalizaci preloadu využít alternativní přístup tzv. maximalizaci tepového objemu. V tomto případě je zcela v intencích funkční monitorace hemodynamiky intravenózně podán bolus tekutiny (většinou 250ml) a je sledována změna ve velikosti tepového objemu. Pokud nárůst SV přesáhne hodnotu 10%, je objemová výzva opakována. Cílem je dosažení počátku plató Frank-Starlingovy křivky, kdy navýšení preloadu již nepovede k významnému nárůstu tepového objemu. Tento postup je často kombinován s parametrem korigovaného výtokového času (FTc) v algoritmech založených na jícnové Dopplerometrii a stal se základem doporučení NICE [7]. Zmíněný postup byl užit v mnoha studiích [19,24,91,151,152] k dosažení optimálního preloadu. Specifickou adaptací je tzv. test zvednutých nohou (leg raising test), který využívá k podání objemové výzvy nikoli infuzi roztoku, ale krevní objem z řečiště dolních končetin [153]. Pro správně provedení testu je nutné pasivní zvednutí dolních končetin do úhlu 45° nad podložku (eventuelně v kombinaci s převedením trupu nemocného z pozice v polosedě do vodorovně), což vede k expanzi cirkulujícího objemu o cca 250-350ml. S malým časovým odstupem je hodnocena odezva obdobně jako v případě podání klasického bolusu tekutiny. Výhodou testu je reverzibilita intervence, naopak v některých případech je jeho provedení obtížně proveditelné (operační sál, traumata pánve či osového skeletu atp.).

2.6 Cílená hemodynamická péče a hemodynamická optimalizace

Pod pojmem cílená hemodynamická péče (z angl. Goal Directed Therapy - GDT) rozumíme léčebnou strategii založenou na stanovení hemodynamických cílů a snahou o jejich dosažení pomocí infuzní a farmakologické intervence (podáním inotropik

a vazoaktivních látek). Vzhledem k tomu, že tyto cílové hodnoty se často pohybují v oblasti vyššího normálu nebo jej přesahují, hovoříme také o hemodynamické optimalizaci. Snahou intervence je tedy dosažení nejlepší možné výkonnosti kardiovaskulárního systému v daném okamžiku. Zlomovou prací byla Shoemakerova studie popisující významné snížení mortality u intervenované skupiny vysoce rizikových chirurgických nemocných [12]. V následujících letech bylo publikováno téměř 40 výzkumných prací zabývajících se cílenou péčí jak v kritických stavech tak v perioperační medicíně. Rozvoj přístrojové techniky spolu se snižováním její invazivity a rozšíření palety použitelných hemodynamických parametrů umožnily využívání těchto postupů i u méně rizikových nemocných nebo v časově náročných podmínkách. Cílená hemodynamická terapie je v současné době součástí několika doporučených postupů [6,7,35], důkazy pro jejich plošné užití jsou vzhledem k množství rozdílných protokolů zatím nedostačující.

2.6.1 Možné cíle hemodynamických intervencí

Cílem hemodynamické optimalizace je dosažení nejlepší kardiovaskulární výkonnosti v daném okamžiku pro daného jedince. Prvním krokem ve snaze zajistit tyto podmínky je optimalizace cévní náplně. V tomto případě je možno použít již popsaných postupů maximalizace tepového objemu a parametru FTc [19,90,151]. Jinou alternativou je využití některého z prediktorů polohy na Frank-Starlingově křivce (s výhodou dynamických parametrů) [113,149,150]. U nemocných s nedostatečnou kontraktilitou myokardu nemusí být dosažení optimální vaskulární náplně dostačující a je nutné zlepšení dodávky kyslíku na (či nad) míru adekvátní dané situaci. Toho je nejčastěji dosaženo posílením srdeční kontraktility inotropiky při zajištění adekvátní hladiny hemoglobinu a jeho saturace kyslíkem. Hodnota dodávky kyslíku navržená Shoemakerem [12] (DO_2I 600 ml/min/m²) je stále považována za adekvátní cíl, ačkoli v několika studiích bylo její dosažení spojeno s nutností podávání vysokých dávek inotropik a následnými komplikacemi [25,154]. Jako možný alternativní postup je považováno sledování množství extrahovaného kyslíku nebo saturace ve venózní krvi. Donati et. al. [58] aplikovali tento princip k perioperační optimalizaci v multicentrické studii s výsledky srovnatelnými s jinými optimalizačními pracemi. Logicky navazujícím třetím krokem by bylo sledování perfuze jednotlivých orgánů a optimalizace lokální perfuze. Pro tento třetí krok nejsou v současné době k dispozici dostatečně klinicky relevantní monitorovací metody [155], ačkoli již existují experimentální i klinické práce

popisující vliv hemodynamické optimalizace na mikrocirkulaci a hodnotu parciálního tlaku kyslíku ve tkáni [156-158].

2.6.2 Optimalizace u kritických stavů

Postavení hemodynamické optimalizace v kritických stavech je stále předmětem diskuzí, hlavně s ohledem na rozdílnost jednotlivých forem kritického onemocnění (chirurgičtí vs. interní nemocní). V návaznosti na Shoemakerovu práci [12] bylo publikováno několik studií z prostředí interních jednotek intenzivní péče, které nepotvrdily významné snížení mortality [159]. Některé práce dokonce zaznamenaly zvýšení úmrtnosti v intervenované skupině [160,161]. Kern a Shoemaker shrnuli v rozsáhlé meta-analýze [162] výsledky 21 studií a pozorovali významný rozdíl v závislosti na načasování intervence. Studie, ve kterých bylo požadovaných hemodynamických hodnot dosaženo před rozvojem orgánové dysfunkce, zaznamenaly celkové snížení mortality o $23 \pm 7\%$. Naopak při pozdějším zahájení nebyl vliv na mortalitu prokázán. Za hlavní důvod selhání GDT postupů po rozvoji orgánové dysfunkce je považováno zhoršení reperfuze traumatického traumatu v terénu již fixovaného orgánového poškození. Vedle toho vedou GDT postupy často k podání nezanedbatelného množství tekutin. V případě porušené kapilární permeability dochází k rozvoji intersticiálního edému, prodloužení difuzní dráhy pro kyslík s následným zhoršením oxygenace [163]. Další příčinou může být prokázané spojení mezi pozitivní tekutinovou bilancí a přímým zhoršením funkce plic a ledvin [164,165]. Murphy et. al. [164] sledoval v rámci observační studie výstup nemocných s těžkou sepsí a septickým šokem v závislosti na prováděné tekutinové strategii. Nemocní, kteří byli včas a agresivně objemově resuscitováni v počátku onemocnění a následně podrobena restriktivnímu tekutinovému režimu dosahovali významně vyššího přežití než ostatní skupiny. I zde tedy hrálo načasování intervence zcela zásadní roli.

Sepse

Pokles funkčního cirkulujícího objemu v časně fázi sepsy je dán souběžným působením vnějších ztrát tekutin, únikem do třetího prostoru a maldistribucí při periferní vazodilataci a poruše cévní rezistence v důsledku otevření zkratové cirkulace. Časná korekce podáním objemových náhrad byla spojena s významným snížením mortality těžké sepsy

a septického šoku [18], naopak zmíněná intervenční studie z pozdějšího období nedosáhla významného úspěchu [160]. Protokol Riversovy práce [18] byl poměrně rychle (a nekriticky) akceptován a zaveden do praxe a stal se součástí celosvětového doporučeného postupu Surviving Sepsis Guidelines [35]. Jedním z hlavních argumentů současně probíhající kritiky je užití plicních tlaků (hlavně CVP) pro cílení tekutinové léčby [166]. Podle sekundární analýzy dat z registru studie VASST (VAsopressin in Septic Shock Trial) bylo dosažení žilních tlaků doporučených Riversovou studií (8-12 mmHg u spontánně dýchajících, event. nad 12mmHg u mechanicky ventilovaných nemocných) spojeno s vyšší mortalitou nejspíš v důsledku nadbytečné objemové substituce [167]. Rizikovost liberální a necílené objemové intervence byla prokázána analýzou rozsáhlé populace afrických dětí [168]. Mortalita u dětí splňujících kritéria horečnatého onemocnění byla významně vyšší u skupiny s větším tekutinovým příjmem, který byl ordinován pouze podle váhy nemocného. Stejně jako v perioperační medicíně [169], byl i v tomto případě liberální režim spojen s horším výstupem. Pozitivní výsledek Riversovy studie [18] lze ovšem přičíst i včasnému nasazení inotropní podpory a sledování extrakce kyslíku. V současné době jsou v běhu dvě rozsáhlé celonárodní studie s cílem ověření časně hemodynamické terapie u septických nemocných (ARISE a ProCESS). Alternativní postup s užitím jiných cílových hodnot (optimalizace tepového objemu apod.) nebyl zatím v této populaci zkoumán.

Trauma

Mnohočetné trauma vede v důsledku krevní ztráty k hypoperfuzi orgánů až k rozvoji hemoragického šoku. Udržování nižších perfuzních tlaků před primárním ošetřením významně snižuje krevní ztrátu [170], je spojeno s lepším přežitím nemocných [171] a je v současné době doporučeným postupem v péči o traumatické nemocné [172,173]. Tento postup ovšem vede k riziku podcenění následné objemové substituce a k rozvoji latentní hypoperfuze. Hemodynamická optimalizace nemocných s mnohočetným traumatem byla studována v několika studiích [19,174,175]. Ve dvou z nich [174,175] byl k provedení intervence užit plicnicový katétr s hemodynamickým cílem DO_2I nad 600 ml/min/m². V práci Chytry et. al. [19] bylo provedení optimalizace tepového objemu pomocí jícnové Dopplerometrie spojeno se snížením morbiditý traumatických nemocných bez vlivu na celkovou mortalitu. Stejně jako v populaci interních kriticky nemocných nebyla optimalizace po rozvoji orgánové dysfunkce [174] spojena se zlepšením stavu. Zahájení

cílené hemodynamické péče by tedy mělo přímo navazovat na intervence zaměřené na zmírnění či zástavu krvácení. Obdobně jako v perioperační péči je nutno uvažovat za „včasné“ dosažení optimálního stavu hemodynamiky do 24 (lépe však 6-12) hodin od vzniku orgánové hypoperfuze.

Poresuscitační péče

Syndromu po zástavě oběhu (z angl. Post-cardiac arrest syndrom) je věnována stále větší pozornost. V patofyziologii poresuscitačního onemocnění hraje významnou úlohu časný ischemicko-reperfúzní syndrom s následnou aktivací zánětlivé kaskády a rozvojem systémové zánětlivé odpovědi [176]. Zda může cílená hemodynamická péče významně zasáhnout do těchto patofyziologických dějů, není zatím z dostupných prací zřejmé. Nicméně vzhledem k uniformitě systémové odpovědi a podobnosti poresuscitačního syndromu se sepsí [177] je GDT považována i v tomto případě za možnou cestu ke zlepšení stavu nemocných. Cílená hemodynamická péče v poresuscitačním období je ovšem velmi obtížná. Podle dostupných informací [136] je v prvních hodinách po zástavě v důsledku snížené kontraktility omráčeného myokardu prakticky nemožné stanovení kvalitního indikátoru pozitivní odpovědi na tekutinovou výzvu. V období čtyř hodin pak dochází k jisté stabilizaci a je již s jistou rezervou možno užít jak dynamických parametrů (PPV, paradoxně nikoli SVV) nebo volumetrických proměnných. Podle meta-analýzy Jonese et. al. [178] neexistují žádné randomizované studie zabývající se GDT v této populaci nemocných. Reálnost konceptu cílené hemodynamické péče byla potvrzena dvěma malými pracemi [20,179], které sledovaly vliv adaptovaného Riversova protokolu [18] proti historické skupině. V obou těchto případech byla ovšem cílená hemodynamická péče součástí balíčku opatření (mírná léčebná hypotermie, udržování akceptovatelné glykémie) jejichž vliv je vzájemně obtížně oddělitelný.

2.6.3 Hemodynamická optimalizace v perioperační medicíně

Z dostupných meta-analýz a aktuálního přehledu literatury vyplývá, že do současné doby bylo v impaktovaných časopisech publikováno více než 30 studií zabývajících se optimalizací hemodynamiky chirurgických nemocných [13,28]. Množství důkazů o prospěšnosti cílené hemodynamické péče v perioperačním období je tedy větší než u ostatních kritických stavů. Z těchto studií jsou však pouze 2 multicentrické [58,68] a jedna

zabývající se dlouhodobým výstupem (15letá mortalita) [180]. Metodiky a vědecká úroveň jednotlivých studií se významně odlišují. Publikované studie zahrnují kompletní spektrum monitorovacích technik (plicnicový katétr, jícnový Doppler, analýza tepové křivky) a cílových parametrů. Pravděpodobně nejucelenější obraz o vlivu GDT na pooperační průběh u rizikových chirurgických pacientů poskytují nedávno publikované meta-analýzy skupiny italských autorů [26-28] a práce Hamiltona et. al. [13]. Výsledky těchto meta-analýz potvrzují předpoklad, že postupy GDT vedou u nemocných v perioperačním období ke snížení infekčních, gastro-intestinálních i renálních komplikací. V Hamiltonově meta-analýze 29 studií čítajících 4805 nemocných vedly GDT postupy ke snížení mortality (poměr šancí 0,48 s 95 % intervalem spolehlivosti 0,33 - 0,78, $p=0,0002$) a vzniku komplikací (poměr šancí 0,43 s 95 % intervalem spolehlivosti 0,34 - 0,53, $p<0,0001$). Význam prevence vzniku pooperačních komplikací je akcentován rozsáhlou retrospektivní studií [181], kde vznik komplikací do třicátého dne po operaci byl nezávislým faktorem mortality u téměř 106 tisíc amerických veteránů a vedl ke snížení mediánu přežití v 8letém horizontu o 69 %. Tyto výsledky pak potvrdila analýza 15letého přežití [180] u populace původní studie Boyda et. al. [14]. Pacienti v intervenční skupině měli medián přežití delší o 1107 dní (1781 vs. 684; $p=0,005$). K významným faktorům ovlivňujícím přežití patřil vedle věku a zařazení do GDT protokolu také výskyt kardiálních komplikací do třicátého pooperačního dne.

I přes příznivé výsledky výše zmíněných analýz nepatří optimalizace hemodynamiky u rizikových pacientů stále k běžným postupům. Její užití prozatím doporučují pouze národní guidelines Velké Británie [6]. Těmto doporučením předcházela pravděpodobně prozatím jediná rozsáhlá cost/benefit analýza hemodynamické stabilizace [182]. Hemodynamická optimalizace je někdy nevhodně nahlížena jako nutná součást celkové tekutinové strategie v perioperační péči a nikoli jako samostatně stojící léčebný postup s přesně definovanými indikacemi [183]. Plošné nasazení GDT v populaci nemocných s malým perioperačním rizikem totiž prokazatelně nepřináší ani léčebný ani ekonomický benefit [184]. K hlavním důvodům zabraňujícím uplatnění hemodynamické optimalizace patří nejednotnost a výše popsaná metodická rozdílnost jednotlivých prací. Lees et. al. [185] definuje 3 hlavní kontroverzní body bránící širší aplikaci GDT v anestézii:

- 1) nepřesná definice pojmu „rizikový pacient“
- 2) nejednotnost v užitých postupech (monitorovací zařízení, cíle hemodynamické intervence, odlišný čas a způsob jejich dosažení)
- 3) omezení lidskými i ekonomickými zdroji.

Podle dat získaných z dotazníkové akce mezi evropskými a americkými anesteziology [186] pouze 34% praktikujících anesteziologů rutinně měří srdeční výdej u rizikových nemocných. Jen 30,4% evropských a 5,4% amerických anesteziologů provádí optimalizace podle definovaného protokolu.

3 Speciální část – Optimalizace hemodynamiky v průběhu vysoce rizikových nitrobřišních operací pomocí variace tepového objemu

3.1 Cíl studie

Hlavním cílem klinické studie optimalizace hemodynamiky s využitím variace tepového objemu u vysoce rizikových chirurgických nemocných bylo sledování vlivu intervence na perioperační průběh, jmenovitě oběhovou stabilitu, známky systémové hypoperfuze tkání a následný rozvoj pooperačních orgánových a infekčních komplikací.

3.2 Metodika

Prospektivní, randomizovaná, částečně zaslepená studie byla prováděna v jednom centru, Anesteziologicko-resuscitační klinice – Fakultní nemocnice Plzeň, v období od července 2007 do května 2009. Studie byla schválena Etickou komisí Fakultní nemocnice a finančně podpořena Výzkumným záměrem MSM 0021620819. Do studie byli zařazeni vysoce rizikový pacienti (viz tabulka 3) podstupující plánované nitrobřišní výkony s předpokládanou délkou přesahující 120 min nebo krevní ztrátou přes 1000 ml (nejčastěji nitrobřišní cévní výkony, kolo-rektální a pankreatická chirurgie). Zařazený nemocný musel splňovat vždy alespoň jednu podmínku ze skupiny chirurgického a jednu ze skupiny individuálního rizika. Vylučujícím kritériem byl nesouhlas nemocného, věk pod 18 let, dokumentovaný nepravidelný srdeční rytmus a váha mimo rozmezí 55-140kg (podmínky k zajištění přesnosti měření přístrojem Vigileo/FloTrac).

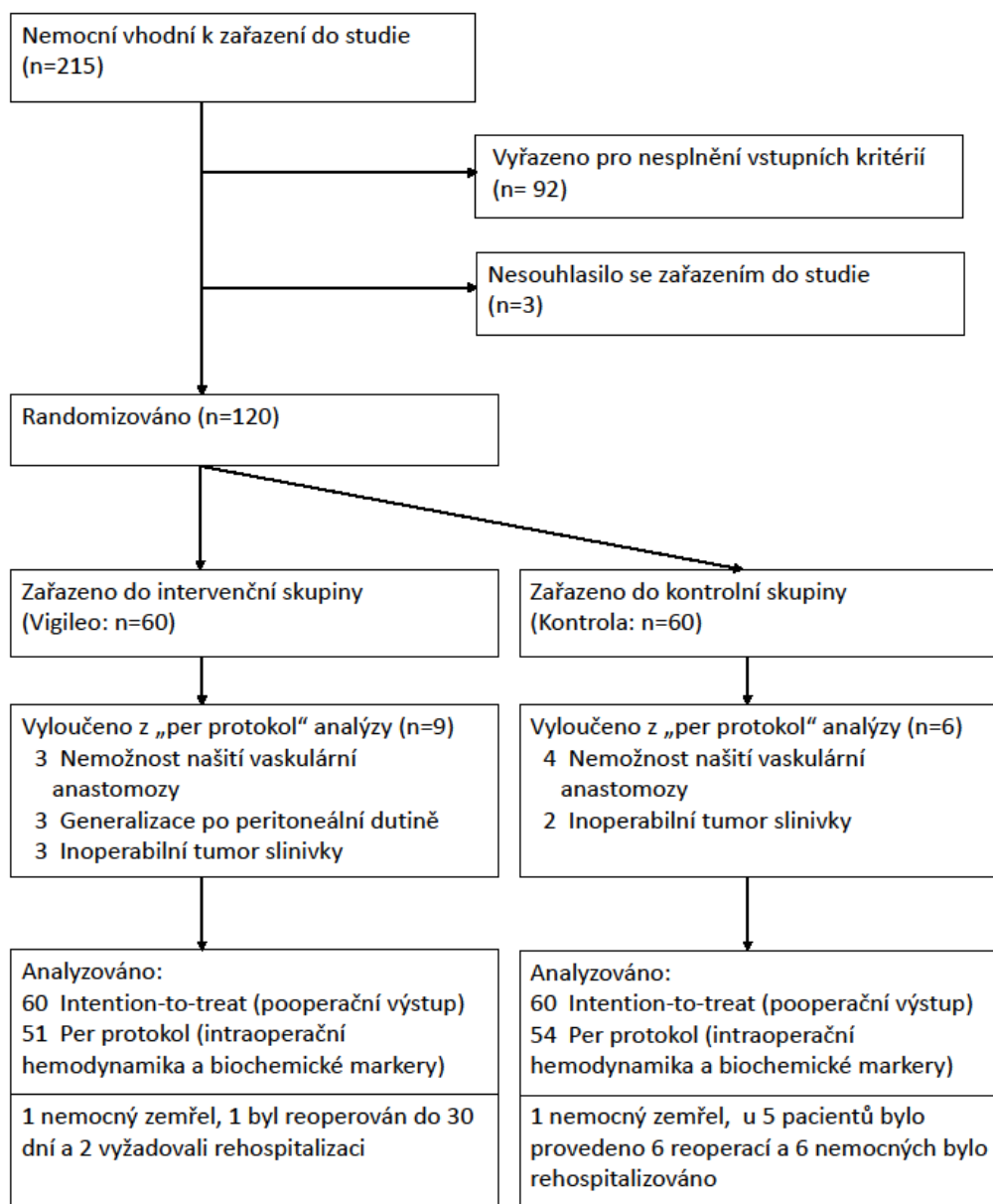
Tabulka 3 - Kritéria pro zařazení nemocných do studie

Kritéria vázaná na operační zákrok (nutné předpokládané splnění alespoň jednoho) <ul style="list-style-type: none">- Krevní ztráta více než 1 litr- délka operace přesahující 120 minut s otevřenou peritoneální dutinou
Individuální charakteristiky nemocného (alespoň jedna) <ul style="list-style-type: none">- Ischemická choroba srdeční nebo závažná kardiální dysfunkce- Chronické plicní onemocnění (střední či těžké postižení výkonnosti)- Věk nad 70 let- ASA 3 nebo více z jiných příčin (onemocnění ledvin, diabetes mellitus apod.)
Vylučovací kritéria <ul style="list-style-type: none">- Nepravidelná akce srdeční- Váha mimo rozmezí 55 – 140 kg- Věk pod 18 let- Nesouhlas se zařazením do studie

3.2.1 Randomizace a sledované výsledky

Nemocní zařazení do studie byli randomizováni metodou zalepených obálek rovnoměrně do dvou skupin – intervenční (Vigileo) a kontrolní (Kontrola). Randomizaci prováděl anesteziolog na operačním sále řídicí léčebný protokol. Všichni ostatní členové výzkumného týmu, stejně jako ostatní ošetřující personál, neznali náhodné zařazení nemocného. Zaslepení bylo porušeno k provedení statistické analýzy po zařazení 80 nemocných a na konci studie. V případě změny plánovaného operačního výkonu (inoperabilita či provedení paliativního zákroku) nedošlo k plné realizaci léčebného protokolu, i tito nemocní ale byli zařazeni do výsledné analýzy ke splnění postupu „Intention-to-treat“. S ohledem na zajištění vlivu intervence byla provedena i následná „Per protokol“ analýza s vyřazením těchto nemocných (viz obrázek 2).

Hlavním výstupem studie bylo sledování pooperační morbidity definované na podkladě incidence a počtu pooperačních infekčních a orgánových komplikací do 30tého pooperačního dne ve shodě s uznávanou metodikou publikovanou v optimalizačních studiích [25,134,150]. Vedlejšími výstupy pak bylo sledování vlivu na délku hospitalizace v nemocnici, na jednotce intenzivní péče a úmrtí z jakékoli příčiny. Dále byly sledovány parametry hemodynamiky, tekutinové bilance, biochemické markery kyslíkového metabolismu (saturace v horní duté žíle, sérová koncentrace laktátu) v průběhu operace a časném (8 hodin) pooperačním období.



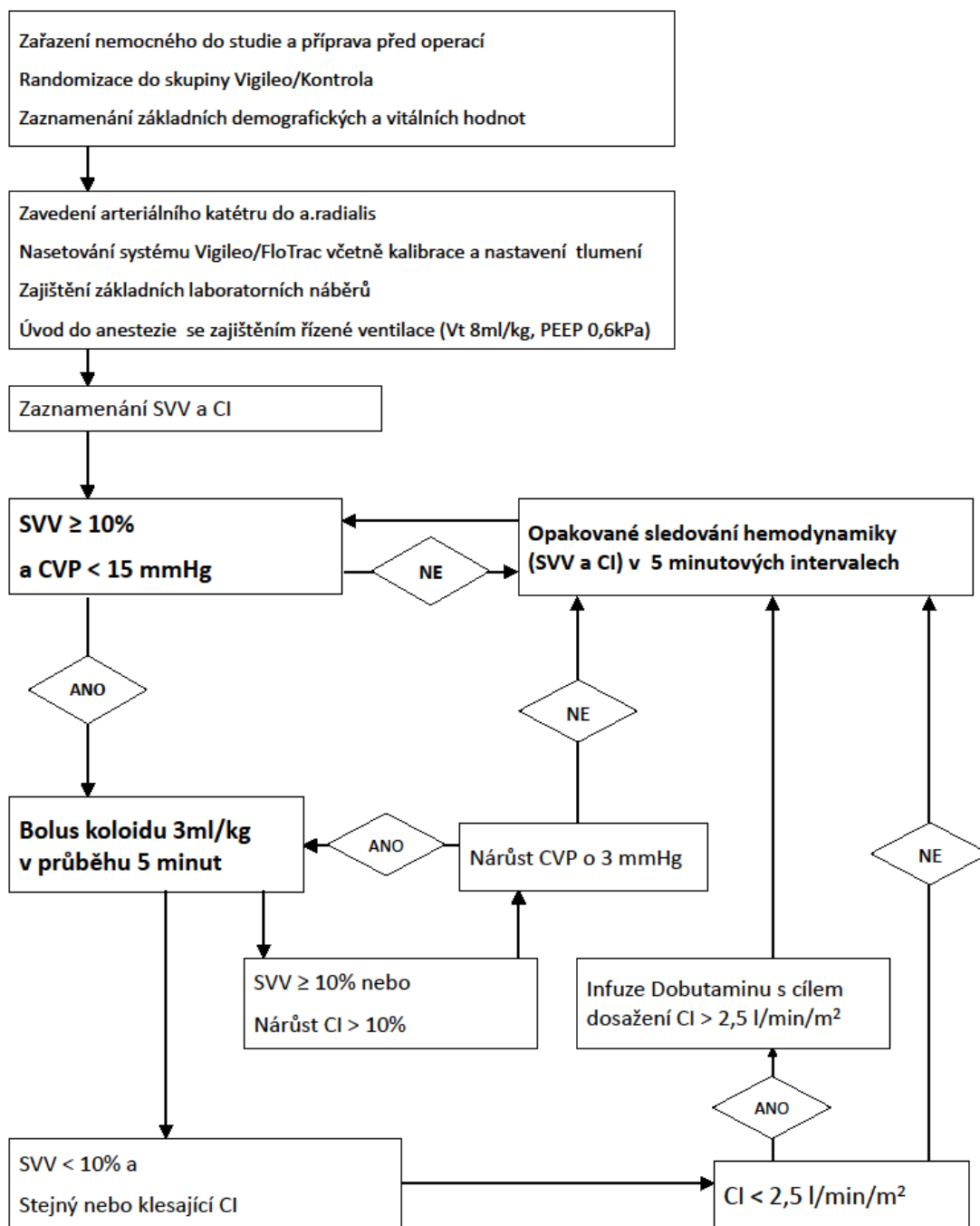
Obrázek 2 - Zařazení nemocných do studie

3.2.2 Perioperační péče a protokol

Centrální žilní katétr byl zaveden u všech nemocných v předvečer operačního zákroku a jeho správná pozice byla ověřena pomocí předozadního RTG snímku plic. Pacienti obdrželi zvyklou premedikaci podávanou v naší instituci, k vyloučení tekutinového deficitu daného lačněním byla v 8 hodin ráno operačního dne zahájena infuze Ringerfundinu (B.Braun Melsungen Ag, Melsungen, Německo) rychlostí 2 ml/kg/hod. Po příjezdu na operační sál byly zaznamenány základní demografické a hemodynamické parametry včetně hodnot nutných pro výpočet užitých skórovacích systémů: Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) a Sequential Organ Failure Assessment (SOFA). Arteriální kanyla (20G, BD Arterial Cannula, BD Critical Care Systems Ltd., Singapore) byla následně zavedena v lokálním znecitlivění do arteria radialis (preferenčně nedominantní končetiny) a byly provedeny první laboratorní testy. Před zaznamenáním prvního měření byl proveden test na optimální tlumení signálu a vynulování snímače. Epidurální katétr pro pokračující pooperační analgezií byl zaveden (v případě souhlasu nemocného) v oblasti přechodu hrudní a bederní páteře (Th 7 - L 2) s následnou aplikací 10 µg sufentanilu v adekvátním ředění. K úvodu do anestezie byl užit tiopental 4 mg/kg, propofol 2 mg/kg nebo etomidát 2 mg/kg v závislosti na komorbiditách a volbě anesteziologa v kombinaci se sufentanilem 5-15 µg. Následně byla podána svalová relaxancia (atracurium, cis-atracurium, rocuronium) a provedena tracheální intubace. K udržování anestezie bylo použito volatilní anestetikum (isofluran, sevofluran, nebo desfluran) v nosné směsi s N₂O s cílem dosažení 0,9-1,2 násobku minimální alveolární koncentrace. Perioperační analgezie byla zajištěna buď dalšími bolusy 5 µg sufentanilu, nebo v případě užití epidurálního katétru kontinuální infuzí směsi 25 mg bupivacainu a 10 µg sufentanilu ve 20 ml fyziologického roztoku podávaných rychlostí 4-6 ml/h. Všichni nemocní byli řízeně ventilováni s velikostí dechového objemu 8 ml/kg a pozitivním tlakem na konci výdechu (PEEP) 0,6 kPa. Dechová frekvence byla nastavena k udržení dostatečné minutové ventilace a normokapie. V případě anemizace (hladina hemoglobinu pod 90 g/l), nebo při náhlé ztrátě přesahující 20% předpokládaného cirkulujícího objemu byly podány erytrocytární resuspenze. Mražená lidská plazma byla použita adekvátně ke krytí ztrát koagulačních faktorů. Počet transfuzních přípravků, množství infundovaných krystaloidů i koloidů, stejně tak jako diuréza a odhadovaná krevní ztráta byly zaznamenány na konci operace a dále po 8 hodinách intenzivní pooperační péče. Na konci

operace (v okamžiku uzávěru kožního krytu) byly provedeny druhé laboratorní náběry a zaznamenán hemodynamický profil nemocného.

U nemocných zařazených v intervenční skupině byl v průběhu operace užit systém Vigileo/FloTrac (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA – softwarová verze 1.10) k rozšířené hemodynamické monitoraci a stanovení SVV. Po celou dobu operace byla udržována bazální infuzní terapie krystaloidy (Plasmalyte; Baxter Czech spol.s.r.o, Praha, ČR) rychlostí 8ml/kg/h. Bolusy koloidu 3ml/kg tělesné hmotnosti (Voluven 130/0.4 6%; Fresenius Kabi AG, Bad Homburg, Německo, Tetraspan 130/0.4 6%; B.Braun Melsungen Ag, Melsungen, Německo) byly podány v případě setrvalého nárůstu SVV nad 10% případně po pozitivním nárůstu CI (Srdeční index - Cardiac index) o více než 10% po předchozím bolusu (schematické znázornění viz obrázek 3). V případě nízkého CI pod 2,5 l/min/m² přetrvávajícím po adekvátní tekutinové substituci byla zahájena infuze dobutaminu s cílem udržení normálních hodnot (2,5-4 l/min/m²). Bolusy efedrinu (5-15mg) nebo infuze noradrenalinu byly užity v případě poklesů tlaku (STK pod 90mmHg, nebo MAP pod 65mmHg) nereagujících na popsanou optimalizační péči nebo v důsledku náhlé krevní ztráty či sejmutí cévní svorky. V případě užití vazopresorů bylo cílem udržení MAP nad 70 mmHg. V kontrolní skupině byla užita stejná kontinuální substituce krystaloidy (8ml/kg/h). Podání dalších roztoků (krystaloidy i koloidy), stejně tak jako užití vazopresorů bylo řízeno podle standardních rozhodovacích postupů na podkladě invazivně měřeného arteriálního a venózního tlaku (MAP nad 65mmHg, CVP 8-15mmHg), srdeční frekvence (optimálně pod 100/min) a diurézy (nad 0,5ml/kg/h).



Obrázek 3 - Protokol terapie v intervenční skupině

3.2.3 Pooperační péče a sbírání dat

Po operačním zákroku byli nemocní předáni buď na jednotku intenzivní péče, nebo na jiné monitorované lůžko. Ošetřující personál nebyl seznámen se zařazením nemocného do studijních skupin, všechna následná péče probíhala za zcela standardních podmínek. Základní vitální hodnoty a biochemické náběry byly provedeny po 4, 8 a 24 hodinách. Po 8 hodinách intenzivní péče bylo dále zaznamenáno užití vazopresorů, množství podaných infuzních roztoků a transfuzních přípravků, diuréza a velikost krevní ztráty. Dále byla provedena kalkulace Physiological and Operative Severity Score for the Enumeration of Mortality and Morbidity (POSSUM) score [187] a SOFA po 8 a 24 hodinách. Všechna tato data byla získána retrospektivně členem výzkumného týmu, který nebyl seznámen s randomizací nemocného.

Výskyt infekčních a orgánových komplikací (kardiální, plicní, gastrointestinální, renální a trombotické) byl sledován do propuštění z nemocnice. Seznam sledovaných komplikací byl založen na skórovacím systému POSSUM a adaptován podle ostatních optimalizačních studií [25,134,150]. Komplikace s fatálním vyústěním nebo ty, které zásadně ohrozily nemocného na životě či významně prodloužily hospitalizaci (viz dále), byly označeny jako významné a byly dále analyzovány. Diagnostika a terapie komplikujících onemocnění byla plně v režii ošetřujícího personálu. Člen výzkumného týmu, který neznal randomizaci nemocného, provedl navíc jejich zhodnocení podle předem definovaných kritérií [188,189]. Komplikace, které nastaly po propuštění z hospitalizace, a vedly k nutnosti opakovaného ošetření na specializovaném pracovišti či rehospitalizaci do 30tého dne, byly také zaznamenány. V každé skupině byl stanoven počet nemocných s komplikacemi a jejich celková četnost, dále pak délka setrvání na jednotce intenzivní péče (JIP), délka užití orgánových podpor (nejčastěji umělá plicní ventilace) a celková délka hospitalizace. V případě úmrtí byl zaznamenán čas od operace do úmrtí. Pro analýzu ekonomického dopadu intervence byla také stanovena úhrnná délka hospitalizace všech nemocných v jednotlivých studijních skupinách jako součet celkových délek hospitalizací jednotlivých nemocných.

3.2.4 Statistické zpracování

U rizikových nemocných je četnost komplikací velmi vysoká a na podkladě našich nepublikovaných retrospektivních analýz dosahuje až 65%, což odpovídá výsledkům jiných

studií na této populaci [25,90,150]. Zmíněné optimalizační studie často vedou k významné redukci (50 až 60%) v morbiditě nemocných. Pro dostatečnou sílu studie s cílovým snížením morbidity z původních 65% na 38% (redukce o 40%) je nutno zařadit 50 nemocných v každé skupině (síla 80%, chyba I typu 5%, oboustranný test). Vzhledem k předpokládané ztrátě nemocných při inoperabilitě etc. dosahující 15-20% byl počet plánovaně navýšen na 60 pacientů v každé skupině.

Statistické zpracování dat bylo provedeno po odslepení na konci studie, normalita rozložení byla testována Kolmogorov-Smirnovovým testem. Data s normálním rozložením byla dále testována pomocí párového či nepárového t-testu, ostatní potom pomocí Mann-Whitney, případně Wilcoxonova testu. Změna hodnot v čase byla sledována užitím ANOVA testu pro opakovaná sledování případně Friedmanovým testem. Pro výpočet významnosti pro kategorická data byl užit chí-kvadrát test. V textu jsou data dále uváděna jako průměr \pm směrodatná odchylka pro data sledující Gaussovské rozložení, v případě nenormálního rozložení jako medián [interkvartilové rozpětí] a četnost (procentuální zastoupení) pro kategorická data. Pro všechny testy byla zvykle užitá 5% hladina významnosti. Kalkulace byly provedeny pomocí programu MedCalc® verze 10.4.8.0 (Frank Schoonjans, MedCalc Software, Broekstraat 52, 9030 Mariakerke, Belgie).

3.3 Výsledky

V průběhu konání studie od července 2007 do května 2009 bylo vyhledáno 215 vhodných pacientů, z nichž 92 nesplnilo vstupní kritéria, 3 nemocní odmítli na studii participovat. Celkem bylo tedy podle plánu zařazeno a randomizováno 120 nemocných. U patnácti nemocných nedošlo k provedení plánované operace (9 ve skupině Vigileo a 6 v kontrolní skupině). Kromě těchto nemocných nebyly shledány žádné odchylky od plánovaného protokolu (kompletní průběh viz obrázek 2).

Mezi oběma skupinami nebyly shledány zásadní rozdíly v základních demografických parametrech, komorbiditách, sledovaných skórovacích systémech (ASA, APACHE II, SOFA a POSSUM) a provedené chirurgické operaci (viz tabulka 4). Ve vstupních hemodynamických a biochemických parametrech také nebyly shledány významné rozdíly (viz tabulky 5 a 6).

Tabulka 4 - Demografická a anamnestická data

Parametr	Vigileo	Kontrola	p
Počet ve skupině	60	60	
Počet s dokončeným protokolem	51 (85%)	54 (90%)	
Muži: Ženy	42 : 8	41 : 13	0.081
Věk (roky)	66,80 ± 7,71	66,54 ± 8,54	0.867
Váha (kg)	81,78 ± 12,2	81,85 ± 16,77	0.982
Výška (cm)	172,45 ± 7,22	171,83 ± 9,98	0.717
APACHE II skóre	6,59 ± 3,04	6,76 ± 2,61	0.758
SOFA skóre	1 (1-2)	1 (0-2)	0.82
POSSUM skóre (operační)	17 (16-20)	17 (14-20)	0.304
POSSUM skóre (fyziologické)	20 (19-23)	21 (19-23)	0.295
ASA (1:2:3:4:5)	0:10:33:8:0	0:10:38:6:0	0.759
Komorbidity			
Ischemická choroba srdeční	29 (57%)	26 (48%)	0.485
Hypertenze	49 (96%)	50 (93%)	0.727
Ischemická choroba dolních končetin	27 (53%)	26 (48%)	0.768
Chronická plicní choroba /Astma	13 (25%)	10 (19%)	0.531
Jiná plicní patologie	5 (10%)	2 (4%)	0.389
Mozková příhoda v anamnéze	8 (16%)	6 (11%)	0.687
Diabetes mellitus	18 (39%)	20 (37%)	0.977
Chronické selhání ledvin	4 (8%)	4 (7%)	0.776
Malignita	18 (35%)	21 (39%)	0.858
Věk nad 70 let	20 (39%)	19 (35%)	0.822
Typ operace			
Kolo-rektální chirurgie	14 (27%)	16 (29,5%)	0.976
Operace slinivky	2 (4%)	1 (2%)	0.96
Výkony na abdominální aortě	35 (69%)	37 (68.5%)	0.843
Epidurální analgezie	31 (61%)	35 (65%)	0.822

Hodnoty jsou uvedeny jako počet (procento), průměr ± směrodatná odchylka, nebo medián (interkvartilové rozpětí).

V průběhu operace bylo pacientům ve skupině Vigileo podáno více koloidních náhrad (1425 (1000-1500) ml vs. 1000 (540-1250); $p=0,0028$), ačkoli množství podaných krystaloidů a transfuzních přípravků se významně nelišilo. Byl také patrný mírný trend k udržení dostatečné spontánní diurézy v intervenční skupině (Vigileo 1,1 (0,8-1,9 ml/kg/h vs. 0,9 (0,6-

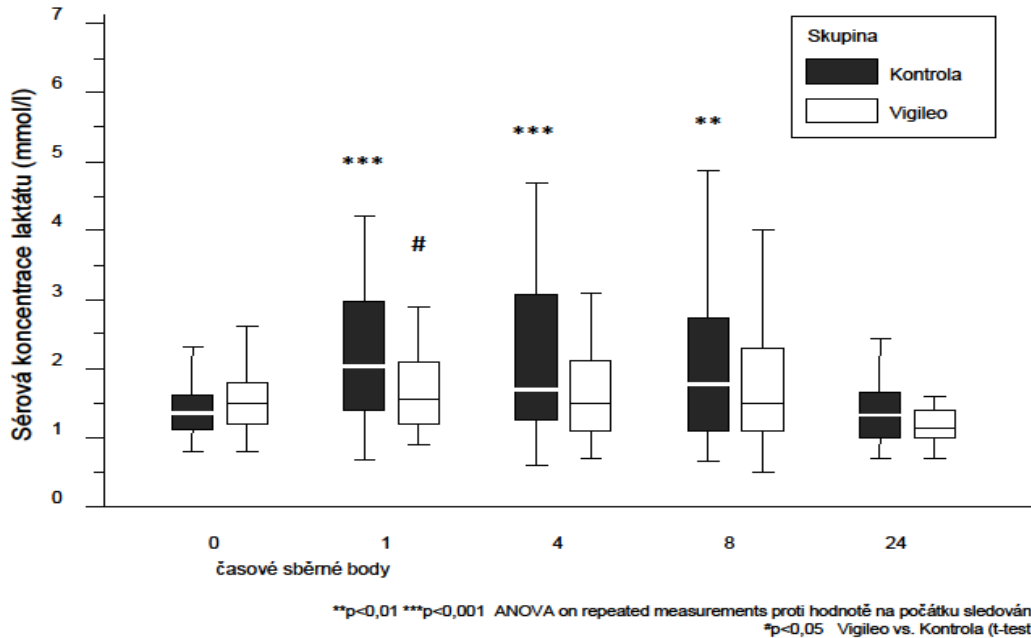
1,4) ml/kg/h u Kontrolní skupiny; $p=0,068$). Ve skupině Vigileo bylo dále pozorován nižší výskyt hypotenzí (2 (1-2) vs. 4 (2-6); $p=0,0001$) a hraniční významnosti dosahovalo snížení nutnosti užití infuze vazopresorů (3 (6%) vs. 11 (20%); $p=0,058$). V časném pooperačním období do 8 hodin nebyly shledány další zásadní odlišnosti v množství podaných tekutin a transfuzních přípravků, stejně tak jako v diuréze, nutnosti farmakologické podpory oběhu či základních vitálních hodnotách (viz Tabulka 5). Rozdíl v základních hemodynamických hodnotách (CVP, MAP a srdeční frekvence) nebyl patrný ani na konci operace, ačkoli v obou skupinách došlo k výraznému poklesu středního arteriálního tlaku oproti hodnotám změřeným před operací. U nemocných v intervenční skupině došlo v průběhu operace k poklesu srdeční frekvence ($74 \pm 13 \text{ min}^{-1}$ vs. $70 \pm 11 \text{ min}^{-1}$; $p=0,0108$) a nárůstu CVP ($8 \pm 2 \text{ mmHg}$ vs. $10 \pm 3 \text{ mmHg}$; $p=0,0002$). Obdobná změna nebyla pozorována v kontrolní skupině. Parametry dynamické variability tepového objemu v intervenční skupině významně poklesl z $13 \pm 5 \%$ vstupně na $7 \pm 2 \%$ ($p<0,0001$), v kontrolní skupině nebyly hemodynamické parametry měřeny.

Na konci operačního zákroku byl v kontrolní skupině pozorován nárůst koncentrace sérového laktátu, který přetrvával v následujících 4 a 8 hodinách ($p<0,01$, viz tabulka 6 a obrázek 4). Oproti tomu v intervenční skupině nedošlo k významnému nárůstu sérového laktátu (hladina na konci operace ve skupině Vigileo $1,78 \text{ mmol/l}$ vs. $2,25 \text{ mmol/l}$ v kontrolní skupině; $p=0,0252$). V obou skupinách došlo k poklesu arteriálního pH na konci operace a postupné normalizaci v pooperačním průběhu. V intervenční skupině byl pokles pH podstatně menší ($7,37$ vs. $7,35$; $p=0,049$). Změny pH byly doprovázeny poklesem sérové koncentrace bikarbonátu a excessu bází s následnou rychlou normalizací, významné rozdíly mezi skupinami nebyly v těchto parametrech pozorovány. Na konci operace byl pozorován nárůst hodnoty ScvO_2 proti předoperačním hodnotám a naopak v průběhu dalších 24 hodin došlo k poklesu venózní saturace bez rozdílu v obou skupinách. Bližší přehled hodnot laboratorních parametrů je uveden v tabulce 6.

Tabulka 5 - Hemodynamické parametry

Parametr	Vigileo (N=51)	Kontrola (N=54)	p
Hodnoty před operací			
MAP (mmHg)	103 ± 13	103 ± 16	0.948
CVP (mmHg)	8 ± 2	9 ± 4	0.362
Srdeční frekvence (/min)	74 ± 13	74 ± 10	0.851
CI (ml/min/m ²)	3 ± 0.64	Hodnota neměřena	
SVV (%)	13 ± 5	Hodnota neměřena	
Hodnoty na konci operace			
MAP (mmHg)	92 ± 12* *(p<0.0001 vs. vstupní)	91 ± 14* *(p<0.0001 vs. vstupní)	0.702
CVP (mmHg)	10 ± 3* *(p=0.0002 vs. vstupní)	10 ± 3 (p = nesignifikantní)	0.439
Srdeční frekvence (/min)	70 ± 11* *(p=0.0108 vs. vstupní)	73 ± 15 (p = nesignifikantní)	0.264
CI (ml/min/m ²)	3.6 ± 0.7* *(p<0.0001 vs. vstupní)	Hodnota neměřena	
SVV (%)	7 ± 2* *(p<0.0001 vs. vstupní)	Hodnota neměřena	
Počet hypotenzí v průběhu operace	2 (1-2)	3.5 (2-6)	0.0001
Délka anestezie (min)	184 ± 46	202 ± 53	0.072
Délka operace (min)	163 ± 44	176 ± 55	0.214
Délka aortálního klampu (min)	61.5 ± 35	57 ± 35	0.592
Tekutinová bilance a farmakoterapie v průběhu operace			
Krystaloidy (ml)	2321 ± 681	2459 ± 930	0.386
Koloidy (ml)	1425 (1000-1500)	1000 (540-1250)	0.0028
Erytrocytární přípravky (ml)	0 (0-566)	270 (0-578)	0.633
Mražená plazma (ml)	0 (0-540)	0 (0-540)	0.793
Krevní ztráta (ml)	700 (500-1200)	800 (400-1325)	0.511
Diuréza (ml/kg/h)	1.13 (0.76-1.85)	0.896 (0.56-1.43)	0.068
Noradrenalin	3 (5.88%)	11 (20.37%)	0.058
Dobutamin	2 (3.92%)	0 (0%)	0.451
Vazodilatancia	5 (9.8%)	3 (5.56%)	0.652
Tekutinová bilance a farmakoterapie v průběhu 8 hodinové pooperační péče			
Krystaloidy (ml)	1587 ± 371	1528 ± 475	0.485
Koloidy (ml)	0 (0-500)	0 (0-250)	0.887
Erytrocytární přípravky (ml)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.746
Mražená plazma (ml)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.744
Diuréza (ml/kg/h)	1.18 (0.79-1.89)	1.08 (0.83-1.89)	0.886
Noradrenalin	7 (13.72%)	6 (11.11%)	0.913
Dobutamin	1 (1.96%)	0 (0%)	0.977
Vazodilatancia	10 (19.61%)	9 (16.67%)	0.891
Podpora diurézy	13 (25.49%)	17 (31.48%)	0.643
SOFA skóre (8 hodin)	3 (2-5.25)	3 (1-4)	0.474
SOFA skóre (24 hodin)	2 (2-4)	3 (1.5-4)	0.541

Hodnoty jsou uvedeny jako počet (procento), průměr ± směrodatná odchylka, nebo medián (interkvartilové rozpětí).



Obrázek 4 - Vývoj sérové hladiny laktátu

Tabulka 6 - Biochemická data

Parametr	Před operací	Konec operace	4 hod. poOP	8 hod. poOP	24 hod. poOP
Sérová hladina laktátu (mmol/l)					
Vigileo	1.48 ±0.44	1.78 ± 0.83[#]	1.75 ± 0.86	1.85 ±0.98	1.25 ±0.52
Kontrola	1.42 ±0.43	2.25 ±1.12***	2.14 ±1.11***	2.10 ±1.18**	1.4 ± 0.50
Arteriální pH					
Vigileo	7.43±0.03	7.37±0.05*** #	7.39±0.04**	7.41±0.05	7.41±0.03*
Kontrola	7.41±0.04	7.35±0.05***	7.38±0.05**	7.40±0.05	7.42±0.04
Base Excess (mmol/l)					
Vigileo	0.67±1.72	-1.55±1.91***	-0.23±2.19*	0.41±1.8	1.36±2.36
Kontrola	-0.19±2.55	-2.15±2.54***	-0.55±2.44	-0.09±2.64	1.17±2.17
Sérový Bikarbonát (mmol/l)					
Vigileo	24.63±1.81	23.05±1.68***	24.11±2.36	24.65±1.84	25.59±2.59
Kontrola	23.81±2.69	22.67±2.16**	24.04±2.28	24.33±2.57	25.45±2.94
ScvO₂ (%)					
Vigileo	71.79±6.94	80.18±7.86***	69.43±8.40	68.54±8.23	67.61±6.54*
Kontrola	72.27±6.77	80.04±6.87*	69.00±7.92	69.50±7.84	67.36±7.14**
Hemoglobin (g/dl)					
Vigileo	12.3 ± 1.5	10.5 ± 1.1***	11.4 ± 1.5***	11.2 ± 1.5***	10.7 ± 1.3***
Kontrola	12.7 ± 1.6	10.4 ± 1.2***	11.4 ± 1.3***	11.2 ± 1.4***	10.8 ± 1.0***

*p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001 ANOVA on repeated measurements s Bonferroniho korekcí proti měření před operací
[#]p<0.05 Vigileo vs. Kontrola (t-test); Hodnoty jsou uvedeny jako průměr ± směrodatná odchylka; poOP = pooperační

Výsledky shrnující pooperační stonání nemocných jsou shrnuty v tabulce 7, data jsou uváděna jak pro „intention-to-treat“, tak pro „per protokol“ analýzu. Incidence infekčních a orgánových komplikací do 30 dnů byla významně nižší v intervenované skupině (18 nemocných (30%) vs. 35 (58,3%); $p=0,0033$, relativní riziko 0,514 s 95% intervalem spolehlivosti 0,331 – 0,8). Stejně tak byl ve skupině Vigileo nižší počet vzniklých komplikací (34 proti 77 komplikacím; $p=0,0066$). Dále bylo proti kontrolní skupině pozorováno významné snížení jak počtu (13 proti 41 komplikaci; $p=0,0132$), tak incidence závažných ohrožujících komplikací (7 nemocných (11,7%) vs. 22 (36,7%); $p=0,0028$; relativní riziko 0,318 s 95% intervalem spolehlivosti 0,147 – 0,688). V parametrech mortality, délky hospitalizace na JIP a v nemocnici nebyl shledán významný rozdíl mezi skupinami v intention-to-treat populaci. Pacienti intervenční skupiny strávili v součtu v nemocnici 627 dní, zatímco nemocní kontrolní skupiny 925 dní. Úhrnná doba strávená na JIP byla prakticky totožná mezi skupinami (222 dny - Vigileo vs. 229 dní - Kontrola). Obdobné výsledky byly zaznamenány i v rámci analýzy pouze té části nemocných, u nichž byla provedena optimalizační intervence v plném rozsahu (per protokol analýza). Byl pozorován nižší počet infekčních a orgánových komplikací v intervenční skupině (32 proti 73 komplikacím; $p=0,0141$) a jejich menší četnost (16 pacientů (31,37%) vs. 32 (59,26%); $p=0,0076$; relativní riziko 0,5294 s 95% intervalem spolehlivosti 0,3335-0,8405). Závažné komplikace vznikly u 6 nemocných intervenční skupiny (11,76%) oproti 19 (35,19%) nemocným kontrolní skupiny ($p=0,0097$; relativní riziko 0,3344, 95% interval spolehlivosti 0,1452-0,7701). Také počet závažných komplikací byl významně nižší ve skupině Vigileo (12 proti 38; $p=0,0274$). Na rozdíl od intention-to-treat bylo v per protokol analýze pozorováno snížení celkové délky hospitalizace (9 (8-12) vs. 10 (8-19) dní; $p=0,0421$) u intervenované skupiny. V ostatních parametrech (mortalita a délka pobytu na JIP) nebyl ani zde pozorován významný rozdíl.

Tabulka 7 – Výsledky pooperačního sledování a komplikace

Parametry	Vigileo	Kontrola	p
Počet pacientů	60	60	
ITT analýza			
Per protokol analýza	51	54	
Mortalita (%)			
ITT	1 (1.67%)	2 (3.33%)	1.0
Per protokol	1 (1.96%)	1 (1.85%)	0.501
Délka hospitalizace (dny)			
ITT	9 [8-11.5]	10 [8-16]	0.0937
Per protokol	9 [8-12]	10[8-19]	0.0421
Délka pobytu na JIP (dny)			
ITT	3 [2-5]	3 [0.5-5]	0.789
Per protokol	3 [2-6]	3 [2-5]	0.368
Rehospitalizace (jen ITT)	2 (3.33%)	6 (10%)	0.272
Morbidity (den 30)			
Pacienti s komplikacemi			
ITT	18 (30%)	35 (58.3%)	0.0033
Per protokol	16 (31.37%)	32 (59.26%)	0.0076
Pc. se závažnými komplikacemi(*)			
ITT	7 (11.7%)	22 (36.6%)	0.0028
Per protokol	6 (11.76%)	19 (35.19%)	0.0097
Počet komplikací (den 30)			
ITT	34	77	0.0066
Per protokol	32	73	0.0141
Počet záv. komplikací (den 30) (*)			
ITT	13	41	0.0132
Per protokol	12	38	0.0274
Výčet jednotlivých komplikací (jen ITT)			
Infekční			
Pneumonie *	4	8	
Sepse *	1	8	
Nitrobršišní infekce *	1	4	
Katétrová infekce *	1	8	
Infekce močového traktu	3	13	
Ranná infekce/dehiscence	2	5	
Dekubitus	1	3	
Kardiovaskulární			
Arytmie (život neohrožující)	3	5	
Arytmie (život ohrožující) *	0	0	
Srdeční selhání/Plicní otok *	3	6	
Infarkt myokardu *	0	1	
Respirační			
Plicní embolizace *	0	0	
ALI / ARDS *	0	0	
Ventilační podpora (vč. pooperační)	3	6	
Nové nasazení vent.podpory *	2	4	
Ledvinné			
AKI (bez dialýzy)	2	4	
Selhání ledvin s dialýzou *	1	1	
Trombotické			
Cévní mozková příhoda (vč. TIA) *	0	1	
Hluboká žilní trombóza	0	1	
Trombóza cévní protězy	1	3	
Gastro-intestinální			
Krvácení do GIT	0	0	
Ileus	0	0	
Pankreatitis (edematózní/nekrotizující *)	2/0	0/0	
Jaterní dysfunkce (mírná/závažná *)	0/0	1/0	

Hodnoty jsou uvedena jako počet (procento), nebo medián (interkvartilové rozpětí).

* Komplikace považované za závažné (život ohrožující nebo závažně limitující)

U nemocných, u nichž došlo k rozvoji komplikací v pooperačním období, byla nalezena významně vyšší hladina laktátu na konci operace (1,5 (1,2-2,2) vs. 2 mmol/l (1,4-3,1); $p=0,003$). Závažné komplikace byly spojeny s nižší hodnotou srdečního indexu na konci operace ($3,7 \pm 0,7$ vs. $2,95 \pm 0,3$; $p=0,0108$). V ostatních laboratorních a hemodynamických parametrech nebyly shledány rozdíly. Hospitalizace nemocných s rozvojem komplikace byla delší jak na JIP (3 (0-4) vs. 4 dny (2-6); $p=0,0054$), tak v celkové délce v nemocnici (8 (7-10) vs. 11 dní (8-17); $p<0,0001$).

3.4 Diskuze

Optimalizace hemodynamiky v průběhu vysoce rizikových operačních zákroků v oblasti dutiny břišní pomocí variace tepového objemu a přístroje Vigileo/FloTrac vedla ke zvýšení oběhové stability nemocných, snížení hladiny laktátu na konci operace a snížení počtu komplikací v pooperačním období.

Naše práce je první svého druhu využívající protokol postavený na dynamické změně tepového objemu a užití přístroje Vigileo/FloTrac v perioperačním období. V nedávné době byla publikována studie Mayera et. al. [114], poskytující obdobné výsledky na menší skupině nemocných s využitím jiného optimalizačního protokolu. Obě práce (naše i Mayerova) využívají monitor Vigileo s druhou generací softwaru (verze 1.10). Tato verze je podle mnoha studií a celkové meta-analýzy dostatečně přesná a spolehlivá k užití v perioperační medicíně [106], ačkoli v poslední době bylo publikováno několik kontroverzních prací. Nejasnosti se týkají hlavně využití u nemocných s významnou oběhovou instabilitou [190], při vysoké variabilitě srdeční frekvence, nebo při významných a prudkých změnách vaskulárního tonu [145,191]. Dále byl pozorován významný vliv snížení systémové vaskulární rezistence [107,108], což může být zdrojem nepřesností v případě vazoplegie navozené celkovými anestetiky. V průběhu zákroku byla v našem případě systémová rezistence monitorována a její zásadní odchylky od normálu nebyly pozorovány, užití vazopresorů v průběhu naší studie bylo minimální. Novější verze softwaru, vybavené tzv. dynamic tone technologií, by měly tento problém dále redukovat.

Optimalizační protokol naší studie byl postaven na dynamické změně parametrů, což dále limituje vliv případné chyby v přesnosti měření. Výhodou užití dynamického

protokolu a přístroje Vigileo/FloTrac je relativní snadnost aplikace, na druhou stranu přináší rozhodování na podkladě SVV několik potenciálních chyb, které je nutno vzít v úvahu. Jak již bylo zmíněno, jedná se hlavně o vliv nízkých dechových objemů [141], srdečního rytmu [142] a užití vazopresorů [144]. K omezení potenciální chyby byl dechový objem a celkové nastavení ventilátoru definováno protokolem: dechový objem 8 ml/kg, pozitivní přetlak na konci výdechu 0,6 kPa. Nemocní s nepravidelným srdečním rytmem byli z práce vyloučeni. K vyloučení náhlých výkyvů v měření způsobených jinými vlivy v průběhu operace (manipulace etc.) bylo nutné splnění podmínky setrvalé změny hemodynamických parametrů v 5 minutových intervalech. Jako cílovou hodnotu pro vedení objemové intervence bylo dosažení hodnoty SVV pod 10 % jak bylo doporučeno Manackem [192]. Optimální diskriminační hodnota pro variaci tepového objemu je stále předmětem diskuzí. Práce na kardiochirurgické populaci popisuje 9,6 % jako nejlepší [112], jiné studie [193] doporučují užití vyšších hodnot (12 %). Lahner [145] nebyl schopen potvrdit dobrou prediktivní hodnotu SVV u nitrobřišních operací, což poukazuje na stále existující nejasnosti ohledně běžného užití dynamických parametrů. Využití dynamického ukazatele (SVV, PPV) bez současné znalosti ostatních hemodynamických parametrů je proto nutno považovat za nedostatečné. V naší práci bylo SVV kombinováno se zhodnocením změny srdečního indexu a centrálního žilního tlaku.

Do současné doby byly publikovány dvě studie, které využívají dynamických parametrů k vedení intraoperační tekutinové terapie. Lopes [150] pozoroval u vysoce rizikových nemocných redukcí pooperační morbiditidy shodného rozsahu jako naše práce nebo jiné GDT studie při využití protokolu postaveného pouze na PPV. Hlavní limitací této studie je velmi malý počet nemocných (17 nemocných v intervenované a 16 v kontrolní skupině). Výskyt komplikací byl vyšší v obou skupinách (75 % v kontrolní vs. 41 % v intervenční větvi), nicméně proporcionální redukce je obdobná. To může být zdůvodněno vyšším počtem nemocných s deklarovaným rizikem ASA 4 v Lopesově studii. Druhá práce Buettnera et. al. [149] nepopisuje při užití protokolu postaveného na parametru SPV významný vliv na pooperační stonání nemocných. Populace nemocných zařazená do této studie je ovšem významně méně riziková (převládají nemocní ASA 2). Užití SPV v optimalizaci může být navíc omezeno vzhledem k relativně liberálnímu užívání noradrenalinu v rámci protokolu této práce, který ovlivňuje parametr SPV více než SVV

[143]. Nemocní v intervenční skupině mohli být vzhledem k vysoké hodnotě variace tepového objemu hypovolemičtí, a to i přes relativně veliký infundovaný objem. Hodnoty SVV ve třetí a šesté hodině dosáhly u intervenované skupiny v této studii 12 a 11 %, zatímco SPV byla jen 7, respektive 6 %.

Četnost a počet pooperačních komplikací v naší studii byl významně snížen v intervenční skupině. Toto snížení je v souladu s výsledky mnoha jiných GDT prací včetně zcela nedávno publikované Mayerovy studie [114]. Ten popisuje rozvoj komplikací u 20% intervenovaných a 50 % kontrolních pacientů. Obecně je GDT také spojena s vyšším podílem infundovaných náhrad (většinou koloidních) a výrazným nárůstem hemodynamických parametrů na konci intervenčního období. Bohužel naše i Mayerova práce prováděla jen standardní monitoraci kontrolní skupiny (CVP, MAP apod.). To samozřejmě zásadně limituje interpretaci, že SVV optimalizace je skutečnou příčinou zlepšení pooperačního výstupu. Na druhou stranu jedním ze základních faktorů GDT protokolů je včasné rozpoznání a okamžitá reakce na zhoršení průtokových parametrů. Výsledky takto vedených intervencí nemusí být primárně patrné z rozdílu hemodynamických proměnných, ale spíše z biochemických známek orgánové hypoperfuze. Znamky práce na kyslíkový dluh (hladina sérového laktátu, její normalizace, hodnoty ScvO₂) mohou spíše poukázat na tento problém a sloužit jako prediktory rozvoje komplikací [17,194,195]. V naší studii jsme pozorovali nárůst sérové hladiny laktátu v kontrolní skupině přetrvávající až do osmé pooperační hodiny. Hodnoty ScvO₂ se významně nelišily mezi jednotlivými skupinami s výrazným nárůstem saturace venózní krve v průběhu anestezie a postupným poklesem s minimem 24 hodin po operaci. U nemocných, u nichž došlo k rozvoji komplikací, byla hladina laktátu významně vyšší. Ve studiích Lopese [150] a Chytry [19] cílená hemodynamická péče vedla ke snížení hladiny laktátu, což bylo spojeno se snížením počtu infekčních komplikací. Pearse et. al. [194] pozorovali při sekundární analýze dat z prospektivní studie [25] dobrou prediktivní hodnotu ScvO₂ pro rozvoj pooperačních komplikací s limitní hodnotou 64,4%. V jiné práci zabývající se využitím ScvO₂ k predikci pooperačního vývoje byla stanovena diskriminační hodnota 73% [195]. U nemocných v naší studii nebyla nalezena žádná korelace mezi hodnotou ScvO₂ a morbiditou. Významnou měrou se na tom mohl podílet veliký počet (nad 60%) cévně-chirurgických výkonů. V průběhu naložené aortální svorky dochází k produkci laktátu v oblasti pod uzávěrem, po jehož uvolnění dojde k náhlému zaplavení

systémové cirkulace. Hemodynamická instabilita v tomto období může významně prodloužit restituci normálních poměrů a zhoršit ischemicko-reperfuční postižení s následným vznikem komplikací. Vzhledem k místu měření ScvO₂ v povodí horní duté žíly je schopnost detekovat tento problém omezen a hladina laktátu může být lepším prognostickým markerem. Doba naložené svorky, která se významně podílí na míře ischemicko-reperfučního infarktu, byla shodná mezi oběma skupinami. K vyloučení potenciální externí substituce laktátu jsme používali bezlaktátové infuzní roztoky.

V kontrastu k nižšímu množství pozorovaných komplikací je minimální dopad intervence na délku hospitalizace a pobytu na JIP. V per protokol analýze skutečně optimalizovaných pacientů bylo pozorováno snížení celkové délky hospitalizace o 1 den, úhrnná délka hospitalizace nemocných v intervenční větvi byla menší o 298 dní, rozdíl v intention-to-treat analýze ale nebyl statisticky průkazný. Je nutno zmínit několik faktorů, které mohou značně zkreslit tento parametr. Každá instituce má vnitřní zavedené postupy a schémata, podle kterých provádí péči na JIP i běžných odděleních. Tyto postupy mohou významně prodloužit nebo naopak zkrátit hospitalizaci. V několika pracích [89,90,134] byla užita předem definovaná kritéria propuštění z JIP a nemocnice k vyloučení hospitalizace ze sociálních či ekonomických důvodů atp. V naší studii nebyla takováto kritéria stanovena. Medián délky hospitalizace na JIP byl i ve skupině nekomplikujících se nemocných 3 dny, což podporuje tuto teorii. Celková délka hospitalizace v naší studii byla porovnatelná s jinými GDT studii [58,90,150,151], ale i zde se může významně podílet množství procedurálních faktorů počínaje nasazením enterální nutrice, rehabilitací a dobou ponechání kožních stehů konče. Větší množství rehospitalizovaných nemocných v kontrolní skupině (3,3 % vs. 10 %) podporuje předpoklad vlivu schematického přístupu k propouštění nemocných. V obou skupinách byla pozorována velmi malá mortalita v porovnání s jinými autory [25,114,150], odpovídající ale predikované hodnotě podle skóre POSSUM a APACHE II. To může být způsobeno větším poměrem akutní operativy [150], či nemocných s vyšším ASA skóre [25] ve zmíněných studiích.

Naše práce má vedle již diskutovaných ještě několik zásadních omezení. Výsledky studie prováděné na jednom pracovišti jsou často velmi obtížně přenositelné do jiného prostředí. Další limitací je zařazení smíšené skupiny nitrobršních výkonů s rozdílnou patofyziologickou odezvou a tedy i tendencí k rozvoji komplikací. Naším cílem bylo

zhodnotit vliv optimalizace vedené na nespecifické populaci vysoce rizikových chirurgických nemocných léčených v naší instituci. Užití více homogenní populace nebo zařazení vyššího počtu nemocných s následnou analýzou podskupin by pravděpodobně zlepšilo interpretovatelnost výsledků. Práce nemá samozřejmě dostatečnou sílu, aby prokázala jakýkoli vliv na mortalitu nemocných. K získání odpovědi na tyto otázky by bylo nutné provedení rozsáhlejší studie na více pracovištích k dosažení dostatečného počtu nemocných a minimalizaci zmíněných nedostatků.

4 Závěr a význam pro klinickou praxi

Cílená hemodynamická optimalizace stavu kriticky nemocných a rizikových pacientů v perioperační péči byla v mnoha studiích spojena s významným benefitem a snížením celkové morbidity a mortality. Klinická aplikace protokolů perioperační optimalizace hemodynamiky je při užití méně invazivních přístrojů analyzujících tepovou křivku značně zjednodušena. Naše studie je v celosvětovém měřítku jednou z prvních publikovaných prací zabývajících se touto problematikou.

Optimalizace intravaskulárního objemu v průběhu rozsáhlých nitrobřišních výkonů s využitím dynamické variace tepového objemu a přístroje Vigileo/FloTrac byla v naší studii spojena s větší oběhovou stabilitou v průběhu anestezie a snížením koncentrace laktátu na konci zákroku. V pooperačním období bylo pozorováno signifikantně méně infekčních a orgánových komplikací, což vedlo ke zkrácení délky hospitalizace. Úhrnná délka pobytu 120 pacientů intervenční skupiny byla kratší o 298 dní, což při mediánu délky hospitalizace 9 dní umožní ošetření dalších 33 nemocných při stejné lůžkové kapacitě.

Výstupy pro klinickou praxi jsou především:

- Cílená optimalizace objemového stavu s využitím nových senzitivnějších parametrů předpovídajících reaktivitu na objemovou nálož může vést k významnému zvýšení bezpečnosti nemocných v průběhu vysoce rizikových operačních zákroků.
- Díky minimální invazivitě užitých monitorovacích prostředků je také podstatně snižené iatrogení riziko v porovnání s původními publikovanými vysoce invazivními postupy a nabízí širokou klinickou aplikovatelnost.
- Snížení počtu komplikací a zkrácení doby hospitalizace s sebou přináší mimo jiné i nezanedbatelný ekonomický přínos.

5 Seznam literatury

1. Boldt J, Ince C: **The impact of fluid therapy on microcirculation and tissue oxygenation in hypovolemic patients: a review.** *Intensive Care Med* 2010, **36(8)**:1299-1308.
2. Vincent JL, Pinsky MR, Sprung CL, Levy M, Marini JJ, Payen D, Rhodes A, Takala J: **The pulmonary artery catheter: in medio virtus.** *Crit Care Med* 2008, **36(11)**:3093-3096.
3. Alhashemi JA, Cecconi M, Hofer CK: **Cardiac output monitoring: an integrative perspective.** *Crit Care* 2011, **15(2)**:214.
4. Lee AJ, Cohn JH, Ranasinghe JS: **Cardiac output assessed by invasive and minimally invasive techniques.** *Anesthesiology research and practice* 2011, **2011**:475151.
5. Montenij LJ, de Waal EEC, Buhre WF: **Arterial waveform analysis in anesthesia and critical care.** *Curr Opin Anaesthesiol* 2011, **24(6)**:551-556.
6. Powell-Tuck J, Gosling P, Lobo D, Allison S, Carlson G, Gore M, Lewington A, Pearse R, Mythen M: **British consensus guidelines on intravenous fluid therapy for adult surgical patients (GIFTASUP).** London: NHS National Library of Health. http://www.ics.ac.uk/downloads/2008112340_GIFTASUP%20FINAL_31-10-08.pdf (accessed 11 January 2009) 2009,
7. **NICE medical technologies guidance 3. CardioQ-ODM oesophageal doppler monitor** [<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13312/52624/52624.pdf>]
8. Marik PE, Monnet X, Teboul JL: **Hemodynamic parameters to guide fluid therapy.** *Annals of intensive care* 2011, **1(1)**:1.
9. Takala J, Ruokonen E, Tenhunen JJ, Parviainen I, Jakob SM: **Early non-invasive cardiac output monitoring in hemodynamically unstable intensive care patients: a multi-center randomized controlled trial.** *Crit Care* 2011, **15(3)**:R148.
10. Pinsky MR, Vincent JL: **Let us use the pulmonary artery catheter correctly and only when we need it.** *Crit Care Med* 2005, **33(5)**:1119-1122.
11. Pinsky MR, Payen D: **Functional hemodynamic monitoring.** *Crit Care* 2005, **9(6)**:566-572.
12. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, Waxman K, Lee TS: **Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients.** *Chest* 1988, **94(6)**:1176-1186.
13. Hamilton MA, Cecconi M, Rhodes A: **A Systematic Review and Meta-Analysis on the Use of Preemptive Hemodynamic Intervention to Improve Postoperative Outcomes in Moderate and High-Risk Surgical Patients.** *Anesthesia & Analgesia* 2011, **112(6)**:1392-1402.
14. Boyd O, Grounds RM, Bennett ED: **A randomized clinical trial of the effect of deliberate perioperative increase of oxygen delivery on mortality in high-risk surgical patients.** *JAMA* 1993, **270(22)**:2699-2707.
15. Abbas SM, Hill AG: **Systematic review of the literature for the use of oesophageal Doppler monitor for fluid replacement in major abdominal surgery.** *Anaesthesia* 2008, **63(1)**:44-51.
16. Mythen MG: **Postoperative gastrointestinal tract dysfunction.** *Anesth Analg* 2005, **100(1)**:196-204.
17. Meregalli A, Oliveira RP, Friedman G: **Occult hypoperfusion is associated with increased mortality in hemodynamically stable, high-risk, surgical patients.** *Crit Care* 2004, **8(2)**:R60-R65.

18. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M: **Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock.** *N Engl J Med* 2001, **345(19)**:1368-1377.
19. Chytra I, Pradl R, Bosman R, Pelnár P, Kasal E, Zidková A: **Esophageal Doppler-guided fluid management decreases blood lactate levels in multiple-trauma patients: a randomized controlled trial.** *Crit Care* 2007, **11(1)**:R24.
20. Gaieski DF, Band RA, Abella BS, Neumar RW, Fuchs BD, Kolansky DM, Merchant RM, Carr BG, Becker LB, Maguire C, Klair A, Hylton J, Goyal M: **Early goal-directed hemodynamic optimization combined with therapeutic hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest.** *Resuscitation* 2009, **80(4)**:418-424.
21. Boyd O, Jackson N: **How is risk defined in high-risk surgical patient management?** *Crit Care* 2005, **9(4)**:390-396.
22. Kirov MY, Kuzkov VV, Molnar Z: **Perioperative haemodynamic therapy.** *Curr Opin Crit Care* 2010, **16(4)**:384-392.
23. Shoemaker W, Wo C, Thangathurai D, Velmahos G, Belzberg H, Asensio J, Demetriades D: **Hemodynamic patterns of survivors and nonsurvivors during high risk elective surgical operations.** *World J Surg* 1999, **23(12)**:1264-1271.
24. Cecconi M, Fasano N, Langiano N, Divella M, Costa M, Rhodes A, Della Rocca G: **Goal Directed Haemodynamic Therapy during elective total hip arthroplasty under regional anaesthesia.** *Critical Care* 2011, **15(3)**:R132.
25. Pearse R, Dawson D, Fawcett J, Rhodes A, Grounds RM, Bennett ED: **Early goal-directed therapy after major surgery reduces complications and duration of hospital stay. A randomised, controlled trial [ISRCTN38797445].** *Crit Care* 2005, **9(6)**:R687-R693.
26. Giglio MT, Marucci M, Testini M, Brienza N: **Goal-directed haemodynamic therapy and gastrointestinal complications in major surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials.** *Br J Anaesth* 2009, **103(5)**:637-646.
27. Brienza N, Giglio MT, Marucci M, Fiore T: **Does perioperative hemodynamic optimization protect renal function in surgical patients? A meta-analytic study.** *Crit Care Med* 2009, **37(6)**:2079-2090.
28. Dalfino L, Giglio MT, Puntillo F, Marucci M, Brienza N: **Haemodynamic goal-directed therapy and postoperative infections: earlier is better. a systematic review and meta-analysis.** *Crit Care* 2011, **15(3)**:R154.
29. Sobol JB, Wunsch H: **Triage of high-risk surgical patients for intensive care.** *Crit Care* 2011, **15(2)**:217.
30. Scheer B, Perel A, Pfeiffer UJ: **Clinical review: complications and risk factors of peripheral arterial catheters used for haemodynamic monitoring in anaesthesia and intensive care medicine.** *Crit Care* 2002, **6(3)**:199-204.
31. Gardner RM: **Direct blood pressure measurement--dynamic response requirements.** *Anesthesiology* 1981, **54(3)**:227-236.
32. Augusto JF, Teboul JL, Radermacher P, Asfar P: **Interpretation of blood pressure signal: physiological bases, clinical relevance, and objectives during shock states.** *Intensive Care Med* 2011, **37(3)**:411-419.
33. Michard F, Teboul JL, Richard C, Lecarpentier Y, Chemla D: **Arterial pressure monitoring in septic shock.** *Intensive Care Med* 2003, **29(4)**:659.

34. Singer M, Matthay MA: **Clinical review: Thinking outside the box - an iconoclastic view of current practice.** *Crit Care* 2011, **15(4)**:225.
35. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL: **Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008.** *Crit Care Med* 2008, **36(1)**:296-327.
36. Lamia B, Chemla D, Richard C, Teboul JL: **Clinical review: interpretation of arterial pressure wave in shock states.** *Crit Care* 2005, **9(6)**:601-606.
37. Belz GG: **Elastic properties and Windkessel function of the human aorta.** *Cardiovasc Drugs Ther* 1995, **9(1)**:73-83.
38. Jones CJ, Goodfellow J, Bleasdale RA, Frenneaux MP: **Modulation of interaction between left ventricular ejection and the arterial compartment: assessment of aortic wave travel.** *Heart Vessels* 2000, **15(6)**:247-255.
39. Marik PE, Baram M, Vahid B: **Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven maids.** *Chest* 2008, **134(1)**:172-178.
40. Magder S: **Central venous pressure: A useful but not so simple measurement.** *Crit Care Med* 2006, **34(8)**:2224-2227.
41. Sonnenblick EH: **Instantaneous force-velocity-length determinants in the contraction of heart muscle.** *Circ Res* 1965, **16**:441-451.
42. Abbott B, Mommaerts W: **A study of inotropic mechanisms in the papillary muscle preparation.** *J Gen Physiol* 1959, **42(3)**:533-551.
43. Abraham T, Nishimura R: **Myocardial strain: can we finally measure contractility?** *J Am Coll Cardiol* 2001, **37(3)**:731-734.
44. Bergenzaun L, Gudmundsson P, Ohlin H, Daring J, Ersson A, Ihrman L, Willenheimer R, Chew M: **Assessing left ventricular systolic function in shock: evaluation of echocardiographic parameters in intensive care.** *Crit Care* 2011, **15(4)**:R200.
45. Combes A, Berneau JB, Luyt CE, Trouillet JL: **Estimation of left ventricular systolic function by single transpulmonary thermodilution.** *Intensive Care Med* 2004, **30(7)**:1377-1383.
46. Jabot J, Monnet X, Bouchra L, Chemla D, Richard C, Teboul JL: **Cardiac function index provided by transpulmonary thermodilution behaves as an indicator of left ventricular systolic function.** *Crit Care Med* 2009, **37(11)**:2913-2918.
47. Ritter S, Rudiger A, Maggiorini M: **Transpulmonary thermodilution-derived cardiac function index identifies cardiac dysfunction in acute heart failure and septic patients: an observational study.** *Critical Care* 2009, **13(4)**:R133-R133.
48. Trepte CJ, Eichhorn V, Haas SA, Richter HP, Goepfert MS, Kubitz JC, Goetz AE, Reuter DA: **Thermodilution-derived indices for assessment of left and right ventricular cardiac function in normal and impaired cardiac function.** *Crit Care Med* 2011,
49. De Hert SG, Robert D, Cromheecke S, Michard F, Nijs J, Rodrigus IE: **Evaluation of left ventricular function in anesthetized patients using femoral artery dP/dt(max).** *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006, **20(3)**:325-330.
50. Wallace A, Skinner N, Mitchell J, others: **Hemodynamic determinants of the maximal rate of rise of left ventricular pressure.** *Am J Physiol* 1963, **205(1)**:30-30.
51. Siegel JH, Sonnenblick EH: **Isometric time-tension relationships as an index of myocardial contractility.** *Research* 1963, **12**:597-610.

52. Isakow W, Schuster D: **Extravascular lung water measurements and hemodynamic monitoring in the critically ill: bedside alternatives to the pulmonary artery catheter.** *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology* 2006, **291(6)**:L1118-L1118.
53. van der Heijden M, Groeneveld ABJ: **Extravascular lung water to blood volume ratios as measures of pulmonary capillary permeability in nonseptic critically ill patients.** *J Crit Care* 2010, **25(1)**:16-22.
54. Phillips CR, Chesnutt MS, Smith SM: **Extravascular lung water in sepsis-associated acute respiratory distress syndrome: indexing with predicted body weight improves correlation with severity of illness and survival.** *Crit Care Med* 2008, **36(1)**:69-73.
55. Sakka S, Klein M, Reinhart K, Meier-Hellmann A: **Prognostic Value of Extravascular Lung Water in Critically Ill Patients*.** *Chest* 2002, **122(6)**:2080-2080.
56. Cotter G, Williams SG, Vered Z, Tan LB: **Role of cardiac power in heart failure.** *Curr Opin Cardiol* 2003, **18(3)**:215-222.
57. Fincke R, Hochman JS, Lowe AM, Menon V, Slater JN, Webb JG, LeJemtel TH, Cotter G, SHOCK Investigators: **Cardiac power is the strongest hemodynamic correlate of mortality in cardiogenic shock: a report from the SHOCK trial registry.** *J Am Coll Cardiol* 2004, **44(2)**:340-348.
58. Donati A, Loggi S, Preiser JC, Orsetti G, Munch C, Gabbanelli V, Pelaia P, Pietropaoli P: **Goal-Directed Intraoperative Therapy Reduces Morbidity and Length of Hospital Stay in High-Risk Surgical Patients.** *Chest* 2007, **132(6)**:1817-1824.
59. Reinhart K, Rudolph T, Bredle DL, Hannemann L, Cain SM: **Comparison of central-venous to mixed-venous oxygen saturation during changes in oxygen supply/demand.** *Chest* 1989, **95(6)**:1216-1221.
60. van Beest PA, van Ingen J, Boerma EC, Holman ND, Groen H, Koopmans M, Spronk PE, Kuiper MA: **No agreement of mixed venous and central venous saturation in sepsis, independent of sepsis origin.** *Crit Care* 2010, **14(6)**:R219.
61. Mathews L, Singh RKK: **Cardiac output monitoring.** *Ann Card Anaesth* 2008, **11(1)**:56-68.
62. Stewart G: **Researches on the circulation time and on the influences which affect it. IV. The output of the heart.** *J Physiol* 1897, **22**:159-159.
63. Hamilton W, Moore J, Kinsman J, Spurling R: **Studies on the circulation: IV. Further analysis of the injection method, and of changes in hemodynamics under physiological and pathological conditions.** *American Journal of Physiology--Legacy Content* 1932, **99(3)**:534.
64. Swan HJ, Ganz W, Forrester J, Marcus H, Diamond G, Chonette D: **Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter.** *N Engl J Med* 1970, **283(9)**:447-451.
65. Nishikawa T, Dohi S: **Errors in the measurement of cardiac output by thermodilution.** *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie* 1993, **40(2)**:142-153.
66. Wiener RS, Welch HG: **Trends in the use of the pulmonary artery catheter in the United States, 1993-2004.** *JAMA* 2007, **298(4)**:423-429.
67. Robin E: **Death by pulmonary artery flow-directed catheter. Time for a moratorium?** *Chest* 1987, **92(4)**:727-731.
68. Sandham JD, Hull RD, Brant RF, Knox L, Pineo GF, Doig CJ, Laporta DP, Viner S, Passerini L, Devitt H, Kirby A, Jacka M, Canadian Critical Care Clinical Trials Group: **A randomized,**

- controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients.** *N Engl J Med* 2003, **348(1)**:5-14.
69. Harvey S, Harrison DA, Singer M, Ashcroft J, Jones CM, Elbourne D, Brampton W, Williams D, Young D, Rowan K, PAC-Man study collaboration: **Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-Man): a randomised controlled trial.** *Lancet* 2005, **366(9484)**:472-477.
70. Shah MR, Hasselblad V, Stevenson LW, Binanay C, O'Connor CM, Sopko G, Califf RM: **Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: meta-analysis of randomized clinical trials.** *JAMA* 2005, **294(13)**:1664-1670.
71. Meier P, Zierler K: **On the theory of the indicator-dilution method for measurement of blood flow and volume.** *J Appl Physiol* 1954, **6(12)**:731.
72. Newman E, Merrell M, Genecin A, Monge C, Milnor W, McKEEVER W: **The dye dilution method for describing the central circulation. An analysis of factors shaping the time-concentration curves.** *Circulation* 1951, **4(5)**:735.
73. Sakka SG, Rühl CC, Pfeiffer UJ, Beale R, McLuckie A, Reinhart K, Meier-Hellmann A: **Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution.** *Intensive Care Med* 2000, **26(2)**:180-187.
74. Linton RA, Band DM, Haire KM: **A new method of measuring cardiac output in man using lithium dilution.** *Br J Anaesth* 1993, **71(2)**:262-266.
75. Bettex DA, Hinselmann V, Hellermann JP, Jenni R, Schmid ER: **Transoesophageal echocardiography is unreliable for cardiac output assessment after cardiac surgery compared with thermodilution.** *Anaesthesia* 2004, **59(12)**:1184-1192.
76. Perrino AC, Harris SN, Luther MA: **Intraoperative determination of cardiac output using multiplane transesophageal echocardiography: a comparison to thermodilution.** *Anesthesiology* 1998, **89(2)**:350-357.
77. Darmon PL, Hillel Z, Mogtader A, Mindich B, Thys D: **Cardiac output by transesophageal echocardiography using continuous-wave Doppler across the aortic valve.** *Anesthesiology* 1994, **80(4)**:796-805; discussion 25A.
78. Brown JM: **Use of echocardiography for hemodynamic monitoring.** *Crit Care Med* 2002, **30(6)**:1361-1364.
79. Tan HL: **Clinical evaluation of USCOM ultrasonic cardiac output monitor in cardiac surgical patients in intensive care unit.** *Br J Anaesth* 2005, **94(3)**:287-291.
80. Side CD, Gosling RG: **Non-surgical assessment of cardiac function.** *Nature* 1971, **232(5309)**:335-336.
81. Singer M, Clarke J, Bennett ED: **Continuous hemodynamic monitoring by esophageal Doppler.** *Crit Care Med* 1989, **17(5)**:447-452.
82. Singer M: **Oesophageal Doppler.** *Curr Opin Crit Care* 2009, **15(3)**:244-248.
83. Funk DJ, Moretti EW, Gan TJ: **Minimally Invasive Cardiac Output Monitoring in the Perioperative Setting.** *Anesthesia & Analgesia* 2009, **108(3)**:887-897.
84. Lefrant JY, Bruelle P, Aya AG, Saïssi G, Dautzat M, de La Coussaye JE, Eledjam JJ: **Training is required to improve the reliability of esophageal Doppler to measure cardiac output in critically ill patients.** *Intensive Care Med* 1998, **24(4)**:347-352.
85. Schober P, Loer SA, Schwarte LA: **Perioperative hemodynamic monitoring with transesophageal Doppler technology.** *Anesth Analg* 2009, **109(2)**:340-353.

86. Dark PM, Singer M: **The validity of trans-esophageal Doppler ultrasonography as a measure of cardiac output in critically ill adults.** *Intensive Care Med* 2004, **30(11)**:2060-2066.
87. Laupland KB, Bands CJ: **Utility of esophageal Doppler as a minimally invasive hemodynamic monitor: a review.** *Can J Anaesth* 2002, **49(4)**:393-401.
88. Lee JH, Kim JT, Yoon SZ, Lim YJ, Jeon Y, Bahk JH, Kim CS: **Evaluation of corrected flow time in oesophageal Doppler as a predictor of fluid responsiveness.** *Br J Anaesth* 2007, **99(3)**:343-348.
89. Sinclair S, James S, Singer M: **Intraoperative intravascular volume optimisation and length of hospital stay after repair of proximal femoral fracture: randomised controlled trial.** *BMJ* 1997, **315(7113)**:909-912.
90. Wakeling HG: **Intraoperative oesophageal Doppler guided fluid management shortens postoperative hospital stay after major bowel surgery.** *Br J Anaesth* 2005, **95(5)**:634-642.
91. Noblett SE, Snowden CP, Shenton BK, Horgan AF: **Randomized clinical trial assessing the effect of Doppler-optimized fluid management on outcome after elective colorectal resection.** *Br J Surg* 2006, **93(9)**:1069-1076.
92. Mowatt G, Houston G, Hernandez R, De Verteuil R, Fraser C, Cuthbertson B, Vale L: **Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of oesophageal Doppler monitoring in critically ill and high-risk surgical patients.** *Health Technol Assess (Rockv)* 2009, **13(7)**:1-1.
93. Krivitski N, Kislukhin V, Thuramalla N: **Theory and in vitro validation of a new extracorporeal arteriovenous loop approach for hemodynamic assessment in pediatric and neonatal intensive care unit patients.** *Pediatric critical care medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2008, **9(4)**:423.
94. Cecconi M, Rhodes A: **Pulse pressure: more than 100 years of changes in stroke volume.** *Intensive Care Med* 2011, **37(6)**:898-900.
95. Wesseling K, De Wit B, Weber J, Smith N: **A simple device for the continuous measurement of cardiac output.** *Adv Cardiovasc Phys* 1983, **5(2)**:16-16.
96. Oren-Grinberg A: **The PiCCO Monitor.** *Int Anesthesiol Clin* 2010, **48(1)**:57-85.
97. Bendjelid K: **When to recalibrate the PiCCO? From a physiological point of view, the answer is simple.** *Acta Anaesthesiol Scand* 2009, **53(5)**:689-690.
98. Saugel B, Umgelter A, Schuster T, Phillip V, Schmid RM, Huber W: **Transpulmonary thermodilution using femoral indicator injection: a prospective trial in patients with a femoral and a jugular central venous catheter.** *Crit Care* 2010, **14(3)**:R95.
99. Marik PE, Cavallazzi R, Vasu T, Hirani A: **Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature.** *Crit Care Med* 2009, **37(9)**:2642-2647.
100. Wesseling K, Jansen J, Settels J, Schreuder J: **Computation of aortic flow from pressure in humans using a nonlinear, three-element model.** *J Appl Physiol* 1993, **74(5)**:2566-2566.
101. Langewouters G, Wesseling K, Goedhard W: **The static elastic properties of 45 human thoracic and 20 abdominal aortas in vitro and the parameters of a new model.** *J Biomech* 1984, **17(6)**:425-425.
102. Jansen JR, Schreuder JJ, Mulier JP, Smith NT, Settels JJ, Wesseling KH: **A comparison of cardiac output derived from the arterial pressure wave against thermodilution in cardiac surgery patients.** *Br J Anaesth* 2001, **87(2)**:212-222.

103. Bogert LWJ, van Lieshout JJ: **Non-invasive pulsatile arterial pressure and stroke volume changes from the human finger.** *Exp Physiol* 2005, **90(4)**:437-446.
104. Jellema W, Wesseling K, Groeneveld J, Stoutenbeek C, Thijs L, van Lieshout J, others: **Continuous cardiac output in septic shock by simulating a model of the aortic input impedance: a comparison with bolus injection thermodilution.** *Anesthesiology* 1999, **90(5)**:1317.
105. Sundar S, Panzica P: **LiDCO systems.** *Int Anesthesiol Clin* 2010, **48(1)**:87-100.
106. Mayer J, Boldt J, Poland R, Peterson A, Manecke GR: **Continuous arterial pressure waveform-based cardiac output using the FloTrac/Vigileo: a review and meta-analysis.** *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2009, **23(3)**:401-406.
107. Biancofiore G, Critchley LAH, Lee A, Bindi L, Bisà M, Esposito M, Meacci L, Mozzo R, DeSimone P, Urbani L, Filipponi F: **Evaluation of an uncalibrated arterial pulse contour cardiac output monitoring system in cirrhotic patients undergoing liver surgery.** *Br J Anaesth* 2009, **102(1)**:47-54.
108. Biais M, Nouette-Gaulain K, Cottenneau V, Vallet A, Cochard JF, Revel P, Sztark F: **Cardiac output measurement in patients undergoing liver transplantation: pulmonary artery catheter versus uncalibrated arterial pressure waveform analysis.** *Anesth Analg* 2008, **106(5)**:1480-6, table of contents.
109. De Backer D, Marx G, Tan A, Junker C, Van Nuffelen M, Hüter L, Ching W, Michard F, Vincent JL: **Arterial pressure-based cardiac output monitoring: a multicenter validation of the third-generation software in septic patients.** *Intensive Care Med* 2011, **37(2)**:233-240.
110. Metzelder S, Coburn M, Fries M, Reinges M, Reich S, Rossaint R, Marx G, Rex S: **Performance of cardiac output measurement derived from arterial pressure waveform analysis in patients requiring high-dose vasopressor therapy.** *Br J Anaesth* 2011, **106(6)**:776-784.
111. Cannesson M, Tran NP, Cho M, Hatib F, Michard F: **Predicting fluid responsiveness with stroke volume variation despite multiple extrasystoles.** *Crit Care Med* 2012, **40(1)**:193-198.
112. Hofer CK, Senn A, Weibel L, Zollinger A: **Assessment of stroke volume variation for prediction of fluid responsiveness using the modified FloTrac and PiCCOplus system.** *Crit Care* 2008, **12(3)**:R82.
113. Benes J, Chytra I, Altmann P, Hluchy M, Kasal E, Svitak R, Prادل R, Stepan M: **Intraoperative fluid optimization using stroke volume variation in high risk surgical patients: results of prospective randomized study.** *Crit Care* 2010, **14(3)**:R118.
114. Mayer J, Boldt J, Mengistu A, Rohm K, Suttner S: **Goal-directed intraoperative therapy based on autocalibrated arterial pressure waveform analysis reduces hospital stay in high-risk surgical patients: a randomized, controlled trial.** *Crit Care* 2010, **14(10)**:R18.
115. Bendjelid K, Giraud R, Siegenthaler N, Michard F: **Validation of a new transpulmonary thermodilution system to assess global end-diastolic volume and extravascular lung water.** *Crit Care* 2010, **14(6)**:R209.
116. Romano SM, Pistolesi M: **Assessment of cardiac output from systemic arterial pressure in humans.** *Crit Care Med* 2002, **30(8)**:1834-1841.
117. Romagnoli S, Romano SM, Bevilacqua S, Ciappi F, Lazzeri C, Peris A, Dini D, Gelsomino S: **Cardiac output by arterial pulse contour: reliability under hemodynamic derangements.** *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009, **8(6)**:642-646.

118. Scolletta S, Romano SM, Biagioli B, Capannini G, Giomarelli P: **Pressure recording analytical method (PRAM) for measurement of cardiac output during various haemodynamic states.** *Br J Anaesth* 2005, **95(2)**:159-165.
119. Caruso LJ: **What Is the Best Way To Measure Cardiac Output? : Who Cares, Anyway?** *Chest* 2002, **122(3)**:771-774.
120. Walsh TS, Hopton P, Lee A: **A comparison between the Fick method and indirect calorimetry for determining oxygen consumption in patients with fulminant hepatic failure.** *Crit Care Med* 1998, **26(7)**:1200-1207.
121. Young BP, Low LL: **Noninvasive monitoring cardiac output using partial CO(2) rebreathing.** *Crit Care Clin* 2010, **26(2)**:383-92, table of contents.
122. Tachibana K, Imanaka H, Takeuchi M, Takauchi Y, Miyano H, Nishimura M: **Noninvasive cardiac output measurement using partial carbon dioxide rebreathing is less accurate at settings of reduced minute ventilation and when spontaneous breathing is present.** *Anesthesiology* 2003, **98(4)**:830-837.
123. Nilsson LB, Eldrup N, Berthelsen PG: **Lack of agreement between thermodilution and carbon dioxide-rebreathing cardiac output.** *Acta Anaesthesiol Scand* 2001, **45(6)**:680-685.
124. Kubicek WG, Karnegis JN, Patterson RP, Witsoe DA, Mattson RH: **Development and evaluation of an impedance cardiac output system.** *Aerosp Med* 1966, **37(12)**:1208-1212.
125. Bernstein DP: **A new stroke volume equation for thoracic electrical bioimpedance: theory and rationale.** *Crit Care Med* 1986, **14(10)**:904-909.
126. Keren H, Burkhoff D, Squara P: **Evaluation of a noninvasive continuous cardiac output monitoring system based on thoracic bioimpedance.** *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007, **293(1)**:H583-H589.
127. Shoemaker WC, Belzberg H, Wo CC, Milzman DP, Pasquale MD, Baga L, Fuss MA, Fulda GJ, Yarbrough K, Van DeWater JP, Ferraro PJ, Thangathurai D, Roffey P, Velmahos G, Murray JA, Asensio JA, ElTawil K, Dougherty WR, Sullivan MJ, Patil RS, Adibi J, James CB, Demetriades D: **Multicenter study of noninvasive monitoring systems as alternatives to invasive monitoring of acutely ill emergency patients.** *Chest* 1998, **114(6)**:1643-1652.
128. Raaijmakers E, Faes TJ, Scholten RJ, Goovaerts HG, Heethaar RM: **A meta-analysis of three decades of validating thoracic impedance cardiography.** *Crit Care Med* 1999, **27(6)**:1203-1213.
129. Vincent JL, Rhodes A, Perel A, Martin GS, Rocca GD, Vallet B, Pinsky MR, Hofer CK, Teboul JL, de Boode WP, Scolletta S, Vieillard-Baron A, De Backer D, Walley KR, Maggiorini M, Singer M: **Clinical review: Update on hemodynamic monitoring - a consensus of 16.** *Crit Care* 2011, **15(4)**:229.
130. Hofer CK, Cecconi M, Marx G, della Rocca G: **Minimally invasive haemodynamic monitoring.** *Eur J Anaesthesiol* 2009, **26(12)**:996-1002.
131. Beneš J, Chytra I: **Perioperační optimalizace hemodynamiky.** *Anest. intenziv. Med* 2011, **22(2)**:96-102.
132. Monnet X, Teboul JL: **Volume responsiveness.** *Curr Opin Crit Care* 2007, **13(5)**:549-553.
133. Magder S, Bafaqeeh F: **The clinical role of central venous pressure measurements.** *J Intensive Care Med* 2007, **22(1)**:44-51.
134. Venn R, Steele A, Richardson P, Poloniecki J, Grounds M, Newman P: **Randomized controlled trial to investigate influence of the fluid challenge on duration of hospital stay and perioperative morbidity in patients with hip fractures.** *Br J Anaesth* 2002, **88(1)**:65-71.

135. Trof RJ, Danad I, Reilingh MWL, Breukers RMBGE, Groeneveld ABJ: **Cardiac filling volumes versus pressures for predicting fluid responsiveness after cardiovascular surgery: the role of systolic cardiac function.** *Harv Mens Health Watch* 2011, **15(1)**:R73.
136. Gruenewald M, Meybohm P, Koerner S, Renner J, Maracke M, Schrezenmeir J, Steinfath M, Bein B: **Dynamic and volumetric variables of fluid responsiveness fail during immediate postresuscitation period.** *Crit Care Med* 2011, **39(8)**:1953-1959.
137. Michard F, Alaya S, Zarka V, Bahloul M, Richard C, Teboul JL: **Global end-diastolic volume as an indicator of cardiac preload in patients with septic shock.** *Chest* 2003, **124(5)**:1900-1908.
138. Goepfert MSG, Reuter DA, Akyol D, Lamm P, Kilger E, Goetz AE: **Goal-directed fluid management reduces vasopressor and catecholamine use in cardiac surgery patients.** *Intensive Care Med* 2007, **33(1)**:96-103.
139. Perel A, Pizov R, Cotev S: **Systolic blood pressure variation is a sensitive indicator of hypovolemia in ventilated dogs subjected to graded hemorrhage.** *Anesthesiology* 1987, **67(4)**:498-502.
140. Kubitz JC, Annecke T, Kemming GI, Forkl S, Kronas N, Goetz AE, Reuter DA: **The influence of positive end-expiratory pressure on stroke volume variation and central blood volume during open and closed chest conditions.** *Eur J Cardiothorac Surg* 2006, **30(1)**:90-95.
141. Backer D, Heenen S, Piagnerelli M, Koch M, Vincent JL: **Pulse pressure variations to predict fluid responsiveness: influence of tidal volume.** *Intensive Care Med* 2005, **31(4)**:517-523.
142. Umgelter A, Reindl W, Schmid RM, Huber W: **Is supra-ventricular arrhythmia a reason for the bad performance of the FlowTrac device?** *Crit Care* 2007, **11(1)**:406; author reply 406.
143. Kubitz JC, Forkl S, Annecke T, Kronas N, Goetz AE, Reuter DA: **Systolic pressure variation and pulse pressure variation during modifications of arterial pressure.** *Intensive Care Med* 2008, **34(8)**:1520-1524.
144. Kubitz JC, Annecke T, Forkl S, Kemming GI, Kronas N, Goetz AE, Reuter DA: **Validation of pulse contour derived stroke volume variation during modifications of cardiac afterload.** *Br J Anaesth* 2007, **98(5)**:591-597.
145. Lahner D, Kabon B, Marschalek C, Chiari A, Pestel G, Kaider A, Fleischmann E, Hetz H: **Evaluation of stroke volume variation obtained by arterial pulse contour analysis to predict fluid responsiveness intraoperatively.** *Br J Anaesth* 2009, **103(3)**:346-351.
146. Perel A: **Automated assessment of fluid responsiveness in mechanically ventilated patients.** *Anesth Analg* 2008, **106(4)**:1031-1033.
147. Michard F: **Stroke volume variation: from applied physiology to improved outcomes.** *Crit Care Med* 2011, **39(2)**:402-403.
148. Maguire S, Rinehart J, Vakharia S, Cannesson M: **Technical communication: respiratory variation in pulse pressure and plethysmographic waveforms: intraoperative applicability in a North American academic center.** *Anesth Analg* 2011, **112(1)**:94-96.
149. Buettner M, Schummer W, Huettemann E, Schenke S, van Hout N, Sakka SG: **Influence of systolic-pressure-variation-guided intraoperative fluid management on organ function and oxygen transport.** *Br J Anaesth* 2008, **101(2)**:194-199.
150. Lopes MR, Oliveira MA, Pereira V, Lemos I, Auler J, Michard F: **Goal-directed fluid management based on pulse pressure variation monitoring during high-risk surgery: a pilot randomized controlled trial.** *Crit Care* 2007, **11(5)**:R100.

151. Conway D, Mayall R, Abdul-Latif M, Gilligan S, Tackaberry C: **Randomised controlled trial investigating the influence of intravenous fluid titration using oesophageal Doppler monitoring during bowel surgery***. *Anaesthesia* 2002, **57(9)**:845-845.
152. Gan TJ, Soppitt A, Maroof M, el-Moalem H, Robertson KM, Moretti E, Dwane P, Glass PSA: **Goal-directed intraoperative fluid administration reduces length of hospital stay after major surgery**. *Anesthesiology* 2002, **97(4)**:820-826.
153. Monnet X, Teboul JL: **Passive leg raising**. *Intensive Care Med* 2008, **34(4)**:659-663.
154. Lobo S, Salgado P, Castillo V, Borim A, Polachini C, Palchetti J, Brienzi S, de Oliveira G: **Effects of maximizing oxygen delivery on morbidity and mortality in high-risk surgical patients**. *Crit Care Med* 2000, **28(10)**:3396-3404.
155. Turek Z, Sykora R, Matejovic M, Cerny V: **Anesthesia and the microcirculation**. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2009, **13(4)**:249-258.
156. Jhanji S, Vivian-Smith A, Lucena-Amaro S, Watson D, Hinds C, Pearse R: **Haemodynamic optimisation improves tissue microvascular flow and oxygenation after major surgery: a randomised controlled trial**. *Crit Care* 2010, **14(4)**:R151.
157. Jhanji S, Lee C, Watson D, Hinds C, Pearse RM: **Microvascular flow and tissue oxygenation after major abdominal surgery: association with post-operative complications**. *Intensive Care Med* 2009, **35(4)**:671-677.
158. Kimberger O, Arnberger M, Brandt S, Plock J, Sigurdsson GH, Kurz A, Hildebrand L: **Goal-directed colloid administration improves the microcirculation of healthy and perianastomotic colon**. *Anesthesiology* 2009, **110(3)**:496-504.
159. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, Latini R, Tognoni G, Pesenti A, Fumagalli R: **A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients**. SvO₂ Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995, **333(16)**:1025-1032.
160. Alía I, Esteban A, Gordo F, Lorente JA, Diaz C, Rodriguez JA, Frutos F: **A randomized and controlled trial of the effect of treatment aimed at maximizing oxygen delivery in patients with severe sepsis or septic shock**. *Chest* 1999, **115(2)**:453-461.
161. Hayes MA, Yau EH, Timmins AC, Hinds CJ, Watson D: **Response of critically ill patients to treatment aimed at achieving supranormal oxygen delivery and consumption. Relationship to outcome**. *Chest* 1993, **103(3)**:886-895.
162. Kern J, Shoemaker W: **Meta-analysis of hemodynamic optimization in high-risk patients**. *Crit Care Med* 2002, **30(8)**:1686-1692.
163. Holte K, Sharrock NE, Kehlet H: **Pathophysiology and clinical implications of perioperative fluid excess**. *Br J Anaesth* 2002, **89(4)**:622-632.
164. Murphy CV, Schramm GE, Doherty JA, Reichley RM, Gajic O, Afessa B, Micek ST, Kollef MH: **The importance of fluid management in acute lung injury secondary to septic shock**. *Chest* 2009, **136(1)**:102-109.
165. Payen D, de Pont AC, Sakr Y, Spies C, Reinhart K, Vincent JL, Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Investigators: **A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure**. *Crit Care* 2008, **12(3)**:R74.
166. Perel A: **Bench-to-bedside review: the initial hemodynamic resuscitation of the septic patient according to Surviving Sepsis Campaign guidelines--does one size fit all?** *Crit Care* 2008, **12(5)**:223.

167. Boyd JH, Forbes J, Nakada TA, Walley KR, Russell JA: **Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality.** *Crit Care Med* 2011, **39(2)**:259-265.
168. Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, Engoru C, Olupot-Olupot P, Akech SO, Nyeko R, Mtove G, Reyburn H, Lang T, Brent B, Evans JA, Tibenderana JK, Crawley J, Russell EC, Levin M, Babiker AG, Gibb DM, FEAST Trial Group: **Mortality after fluid bolus in African children with severe infection.** *N Engl J Med* 2011, **364(26)**:2483-2495.
169. Varadhan KK, Lobo DN: **A meta-analysis of randomised controlled trials of intravenous fluid therapy in major elective open abdominal surgery: getting the balance right.** *Proc Nutr Soc* 2010, **69(4)**:488-498.
170. Morrison CA, Carrick MM, Norman MA, Scott BG, Welsh FJ, Tsai P, Liscum KR, Wall MJ, Mattox KL: **Hypotensive Resuscitation Strategy Reduces Transfusion Requirements and Severe Postoperative Coagulopathy in Trauma Patients With Hemorrhagic Shock: Preliminary Results of a Randomized Controlled Trial.** *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care* 2011, **70(3)**:652-663.
171. Bickell WH, Wall MJ, Pepe PE, Martin RR, Ginger VF, Allen MK, Mattox KL: **Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries.** *N Engl J Med* 1994, **331(17)**:1105-1109.
172. McSwain NE, Champion HR, Fabian TC, Hoyt DB, Wade CE, Eastridge BJ, Rasmussen TE, Roussel RR, Butler FK, Holcomb JB, Schreiber MA, Shackford SR, Blackbourne LH: **State of the Art of Fluid Resuscitation 2010: Prehospital and Immediate Transition to the Hospital.** *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care* 2011, **70**:S2-S10.
173. Ertmer C, Kampmeier T, Rehberg S, Lange M: **Fluid resuscitation in multiple trauma patients.** *Curr Opin Anaesthesiol* 2011, **24(2)**:202-208.
174. Durham RM, Neunaber K, Mazuski JE, Shapiro MJ, Baue AE: **The use of oxygen consumption and delivery as endpoints for resuscitation in critically ill patients.** *J Trauma* 1996, **41(1)**:32-9; discussion 39.
175. Velmahos GC, Demetriades D, Shoemaker WC, Chan LS, Tatevossian R, Wo CC, Vassiliu P, Cornwell EE, Murray JA, Roth B, Belzberg H, Asensio JA, Berne TV: **Endpoints of resuscitation of critically injured patients: normal or supranormal? A prospective randomized trial.** *Ann Surg* 2000, **232(3)**:409-418.
176. Neumar RW, Nolan JP, Adrie C, Aibiki M, Berg RA, Böttiger BW, Callaway C, Clark RSB, Geocadin RG, Jauch EC, Kern KB, Laurent I, Longstreth WT, Merchant RM, Morley P, Morrison LJ, Nadkarni V, Peberdy MA, Rivers EP, Rodriguez-Nunez A, Sellke FW, Spaulding C, Sunde K, Vanden Hoek T: **Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A consensus statement from the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, European Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Asia, and the Resuscitation Council of Southern Africa); the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; and the Stroke Council.** *Circulation* 2008, **118(23)**:2452-2483.
177. Adrie C, Laurent I, Monchi M, Cariou A, Dhainau JF, Spaulding C: **Postresuscitation disease after cardiac arrest: a sepsis-like syndrome?** *Curr Opin Crit Care* 2004, **10(3)**:208-212.

178. Jones AE, Shapiro NI, Kilgannon JH, Trzeciak S, Emergency Medicine Shock Research Network (EMSHOCKNET) investigators: **Goal-directed hemodynamic optimization in the post-cardiac arrest syndrome: a systematic review.** *Resuscitation* 2008, **77(1)**:26-29.
179. Sunde K, Pytte M, Jacobsen D, Mangschau A, Jensen LP, Smedsrud C, Draegni T, Steen PA: **Implementation of a standardised treatment protocol for post resuscitation care after out-of-hospital cardiac arrest.** *Resuscitation* 2007, **73(1)**:29-39.
180. Rhodes A, Cecconi M, Hamilton M, Poloniecki J, Woods J, Boyd O, Bennett D, Grounds RM: **Goal-directed therapy in high-risk surgical patients: a 15-year follow-up study.** *Intensive Care Med* 2010, **36(8)**:1327-1332.
181. Khuri SF, Henderson WG, DePalma RG, Mosca C, Healey NA, Kumbhani DJ, Participants in the VA National Surgical Quality Improvement Program: **Determinants of long-term survival after major surgery and the adverse effect of postoperative complications.** *Ann Surg* 2005, **242(3)**:326-41; discussion 341.
182. Mowatt G, Houston G, Hernández R, de Verteuil R, Fraser C, Cuthbertson B, Vale L: **Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of oesophageal Doppler monitoring in critically ill and high-risk surgical patients.** *Health Technol Assess* 2009, **13(7)**:iii-iv, ix.
183. Glassford NJ, Myles P, Bellomo R: **The Australian approach to peri-operative fluid balance.** *Curr Opin Anaesthesiol* 2012, **25(1)**:102-110.
184. Challand C, Struthers R, Sneyd JR, Erasmus PD, Mellor N, Hosie KB, Minto G: **Randomized controlled trial of intraoperative goal-directed fluid therapy in aerobically fit and unfit patients having major colorectal surgery.** *Br J Anaesth* 2012, **108(1)**:53-62.
185. Lees N, Hamilton M, Rhodes A: **Clinical review: Goal-directed therapy in high risk surgical patients.** *Crit Care* 2009, **13(5)**:231.
186. Cannesson M, Pestel G, Ricks C, Hoeft A, Perel A: **Hemodynamic monitoring and management in patients undergoing high risk surgery: a survey among North American and European anesthesiologists.** *Crit Care* 2011, **15(4)**:R197.
187. Copeland GP, Jones D, Walters M: **POSSUM: a scoring system for surgical audit.** *Br J Surg* 1991, **78(3)**:355-360.
188. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM: **CDC definitions for nosocomial infections, 1988.** *Am J Infect Control* 1988, **16(3)**:128-140.
189. Hoste EAJ, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D, Kellum JA: **RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis.** *Crit Care* 2006, **10(3)**:R73.
190. Compton FD, Zukunft B, Hoffmann C, Zidek W, Schaefer JH: **Performance of a minimally invasive uncalibrated cardiac output monitoring system (FloTrac/Vigileo) in haemodynamically unstable patients.** *Br J Anaesth* 2008, **100(4)**:451-456.
191. Hamm JB, Nguyen BV, Kiss G, Wargnier JP, Jauffroy A, Helaine L, Arvieux CC, Gueret G: **Assessment of a cardiac output device using arterial pulse waveform analysis, Vigileo, in cardiac surgery compared to pulmonary arterial thermodilution.** *Anaesth Intensive Care* 2010, **38(2)**:295-301.
192. Manecke GR, Auger WR: **Cardiac output determination from the arterial pressure wave: clinical testing of a novel algorithm that does not require calibration.** *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007, **21(1)**:3-7.

193. Derichard A, Robin E, Tavernier B, Costecalde M, Fleyfel M, Onimus J, Lebuffe G, Chambon JP, Vallet B: **Automated pulse pressure and stroke volume variations from radial artery: evaluation during major abdominal surgery.** *Br J Anaesth* 2009, **103(5)**:678-684.
194. Pearse R, Dawson D, Fawcett J, Rhodes A, Grounds RM, Bennett ED: **Changes in central venous saturation after major surgery, and association with outcome.** *Crit Care* 2005, **9(6)**:R694-R699.
195. Collaborative Study Group on Perioperative ScvO₂ Monitoring: **Multicentre study on peri- and postoperative central venous oxygen saturation in high-risk surgical patients.** *Crit Care Med* 2006, **10(6)**:R158.
196. Wilson J, Davies S: **Improving surgical outcomes: it is the destination not the journey.** *Crit Care* 14, no. 4 (2010): 177.
197. Peck M, Hamilton M: "This prospective, randomized controlled trial (RCT) adds to the expanding literature supporting protocolised intraoperative fluid..." Evaluation of: [Benes J et. al. **Intraoperative fluid optimization using stroke volume variation in high risk surgical patients: results of prospective randomized study.** *Crit Care.* 2010; 14(3):R118; doi: 10.1186/cc9070]. <http://f1000.com/4108957?key=ngv0q3454cj7czj>
198. **Request for clarification of randomization method**
<http://ccforum.com/content/14/3/R118/comments>

6 Přílohy

6.1 Seznam nejdůležitějších publikovaných prací

Beneš J., Chytra I., Altmann P., Hluchý M., Kasal E., Sviták R., Pradl R., Štěpán M.: **Intraoperative fluid optimization using stroke volume variation in high-risk surgical patients: results of a randomized prospective study**, *Critical Care* 2010, **14**:R118 doi:10.1186/cc9070, ISSN: 1364-8535; **Impakt faktor časopisu 4,6**

Beneš J., Chytra I., Pradl R., Kasal E.: **Balanced study groups in a randomized trial - authors' response**. *Critical Care* 2011, **15**:460; doi:10.1186/cc10549, ISSN: 1364-8535; **Impakt faktor časopisu 4,6**

Beneš J., Chvojka J., Sykora R., Radej J., Kroužeky A., Novak I., Matejovic M.: **Searching for mechanisms that matter in early septic acute kidney injury: an experimental study**, *Critical Care* 2011, **15**:R256 doi:10.1186/cc10517 ISSN: 1364-8535; **Impakt faktor časopisu 4,6**

Štengl M., Barták F., Sykora R., Chvojka J., Beneš J., Kroužeky A., Novák I., Švíglerová J., Kuncová J., Matějovič M.: **Reduced L-type calcium current in ventricular myocytes from pigs with hyperdynamic septic shock**, *Crit Care Med* 2010 Vol. 38, No. 2, DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181cb0f61; ISSN: 0090-3593; **Impakt faktor časopisu 6,594**

Beneš J., Pradl R., Chytra I.: **Perioperative hemodynamic optimization – a way to individual goals**, in Vincent J.L.: Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine 2012, v tisku

Beneš J., Chytra I.: **Perioperační optimalizace hemodynamiky**, *Anest. Intenziv.Med.*, 22, 2011, č.2, p. 96-102, ISSN: 1214-2158

Sviták R., Chytra I., Bosman R., Beneš J., Kasal E., Bárta R., Hejkal L., Hrdlička P., Růžička J., Rada I., Masár O.: **Protokol agresivní léčby nemocných s oběhovým šokem v přednemocniční neodkladné péči na základě monitorace sérového laktátu**, *Urgentní medicína* 2010, **1**, pp. 19-22, ISSN: 1212-1924

Vycital O., Bruha J., Liska V., Treska V., Mirka H., Kobr J., Sykora R., Skalický T., Sutnar A., Chlumská A., Racek J., Trefil L., Beneš J.: **Novel use of biological therapy in acceleration of liver regeneration after partial portal vein ligation in a porcine experimental model**, *Plzeň.lék.sborn.* 2009, **75**, pp. 17-27

J. Beneš, I. Chytra, J. Zatloukal, P. Altmann, R. Pradl, R. Svitak, M. Hluchy, M. Štěpán, E. Kasal: **Možnosti predikce vzniku pooperačních komplikací**, *Anest.Intenziv.Med.*, 22, 2011, č.1, p.51, ISSN: 1214-2158

Beneš J., Chytra I., Altmann P., Hluchý M., Sviták R., Pradl R., Štěpán M., Kasal E.: **Intraoperative fluid optimization using stroke volume variation in high-risk surgical patients** in *Monitorowanie dynamiki ukladu krzenia w terapii ukierunkowanej na cele (GDT) – Ksiazka streszczen, Biuro Organizacji Konferencji I Zjazdow*, Poznan, 2010, p. 39, ISBN 978-83-929603-4-8

J. Beneš, I. Chytra, J. Zatloukal, P. Altmann, R. Pradl, R. Sviták, M. Hluchý, M. Štěpán, E. Kasal: **Možnosti predikce vzniku pooperačních komplikací** in *XVII. kongres ČSARIM – Kniha abstrakt, 2010*, Občanské sdružení ČSARIM, p.5, ISBN 978-80-254-7942-1

Beneš J., Chytra I., Altmann P., Hluchý M., Kasal E., Sviták R., Pradl R., Štěpán M.: **Peroperační optimalizace tekutinové léčby variací srdečního tepového objemu** in *XIV Minářovy dny – Sborník abstrakt, 2010*, Euroverlag, p.16, ISBN 978-80-7177-029-9

Beneš J., Chytra I., Altmann P., Hluchý M., Kasal E., Sviták R., Pradl R., Štěpán M.: **Optimalizace objemové nálože pomocí variace srdečního tepového objemu – finální výsledky randomizované prospektivní studie**, *Anest.Intenziv.Med.* 2009, 5, p. 274, ISSN: 1214-2158

Beneš J., Chytra I., Altmann P., Hluchý M., Kasal E., Sviták R., Pradl R., Štěpán M.: **Intraoperative fluid optimization using stroke volume variation in high-risk surgical patients: preliminary results of a randomized prospective single-center study**, *Critical Care* 13, 2009 Suppl.1 (P201)doi:10.1186/cc7365, ISSN: 1364-8535;

Beneš J., Chytra I., Altmann P., Hluchý M., Kasal E., Sviták R., Pradl R., Štěpán M.: **Peroperační tekutinová terapie řízená variací tepového objemu – výsledky randomizované prospektivní studie** in *Novinky v anesteziologii, intenzivní medicíně a léčbě bolesti* 2008, Galén, ISBN 978-80-7262-589-5

Beneš J., Chytra I., Kasal E., Altmann P., Hluchý M., Pradl R., Štěpán M., Sviták R.: **Neinvazivní ukazatelé pozitivní odpovědi na podání bolusu tekutiny v průběhu nitrobřišní operace**, *Anest.Intenziv.Med.* 19, 2008, No. 5, s. 279, ISSN 1212-2158

Beneš J., Chytra I., Kasal E., Altmann P., Hluchý M., Pradl R., Štěpán M., Sviták R.: **Neinvazivní ukazatelé pozitivní odpovědi na podání bolusu tekutiny v průběhu nitrobřišní operace** in *Sborník abstraktů přednášek, II česko-slovenský kongres intenzivní medicíny*, 2008, Euroverlag Publishing, ISBN 978-80-7177-007-6

6.2 Přiložené publikované práce

6.2.1 Intraoperative fluid optimization using stroke volume variation in high-risk surgical patients: results of a randomized prospective study

Autoři: Beneš J., Chytra I., Altmann P., Hluchý M., Kasal E., Svitak R., Pradl R., Štěpán M

Publikováno v časopisu *Critical Care* 2010, **14**:R118 doi:10.1186/cc9070, ISSN: 1364-8535;
Impakt faktor časopisu 4,6

Publikace byla opatřena editorialem [196] v časopisu *Critical Care*. Dále byla zařazena na prestižním webovém serveru Faculty of 1000 (<http://f1000.com>) nejdůležitějších publikovaných článků v medicíně a biologii s individuálním impakt faktorem 6 a opatřena post-publication peer review [197]. Článek byl oceněn odbornou společností Českou Společností Anesteziologie Resuscitace a Intenzivní Medicíny jako nejlepší původní práce uveřejněná v časopise s impakt faktorem za rok 2010. Do současného okamžiku (9.2.2012) byl článek citován 24 pracemi dle ISI Web of Science a 36 dle Google Scholar.

RESEARCH

Open Access

Intraoperative fluid optimization using stroke volume variation in high risk surgical patients: results of prospective randomized study

Jan Benes*, Ivan Chytra, Pavel Altmann, Marek Hluchy, Eduard Kasal, Roman Svitak, Richard Pradl and Martin Stepan

Abstract

Introduction: Stroke volume variation (SVV) is a good and easily obtainable predictor of fluid responsiveness, which can be used to guide fluid therapy in mechanically ventilated patients. During major abdominal surgery, inappropriate fluid management may result in occult organ hypoperfusion or fluid overload in patients with compromised cardiovascular reserves and thus increase postoperative morbidity. The aim of our study was to evaluate the influence of SVV guided fluid optimization on organ functions and postoperative morbidity in high risk patients undergoing major abdominal surgery.

Methods: Patients undergoing elective intraabdominal surgery were randomly assigned to a Control group (n = 60) with routine intraoperative care and a Vigileo group (n = 60), where fluid management was guided by SVV (Vigileo/FloTrac system). The aim was to maintain the SVV below 10% using colloid boluses of 3 ml/kg. The laboratory parameters of organ hypoperfusion in perioperative period, the number of infectious and organ complications on day 30 after the operation, and the hospital and ICU length of stay and mortality were evaluated. The local ethics committee approved the study.

Results: The patients in the Vigileo group received more colloid (1425 ml [1000-1500] vs. 1000 ml [540-1250]; $P = 0.0028$) intraoperatively and a lower number of hypotensive events were observed (2[1-2] Vigileo vs. 3.5[2-6] in Control; $P = 0.0001$). Lactate levels at the end of surgery were lower in Vigileo (1.78 ± 0.83 mmol/l vs. 2.25 ± 1.12 mmol/l; $P = 0.0252$). Fewer Vigileo patients developed complications (18 (30%) vs. 35 (58.3%) patients; $P = 0.0033$) and the overall number of complications was also reduced (34 vs. 77 complications in Vigileo and Control respectively; $P = 0.0066$). A difference in hospital length of stay was found only in per protocol analysis of patients receiving optimization (9 [8-12] vs. 10 [8-19] days; $P = 0.0421$). No difference in mortality (1 (1.7%) vs. 2 (3.3%); $P = 1.0$) and ICU length of stay (3 [2-5] vs. 3 [0.5-5]; $P = 0.789$) was found.

Conclusions: In this study, fluid optimization guided by SVV during major abdominal surgery is associated with better intraoperative hemodynamic stability, decrease in serum lactate at the end of surgery and lower incidence of postoperative organ complications.

Trial registration: Current Controlled Trials ISRCTN95085011.

Introduction

Fluid administration in the intraoperative period is an integral part of everyday anesthesiology practice. Adequate intravascular volume replacement is a crucial issue that can seriously affect postoperative organ function and

hence outcome [1-3]. Guiding fluid management using standard physiologic variables (blood pressure, heart rate etc) may be associated with a state of occult hypoperfusion [4]. Goal-directed therapy (GDT) was proposed to overcome this problem by introducing different hemodynamic variables into a dynamic perspective of individualized fluid loading and use vasoactive substances to reach predefined goal of optimal preload and/or oxygen delivery [5,6].

* Correspondence: benesj@fnplzen.cz

Department of Anesthesiology and Intensive Care, Charles University teaching hospital, alej Svobody 80, Plzen, 304 60, Czech Republic
Full list of author information is available at the end of the article



In past years, many trials using different devices and goals have been published in the literature demonstrating better outcomes in organ functions [7,8], morbidity [9-14] or even mortality [15]. Esophageal Doppler was used by many for guiding fluid management with good results but its use is partially limited by the need for deep sedation [16] and experienced staff [17]. Also, the reliability in major vascular procedures requiring cross-clamping of descendent aorta could be questioned. Different algorithms for arterial pressure wave analysis have been introduced lately. As arterial cannulation is routinely used for continuous blood pressure monitoring in high-risk patients, their use is not associated with increased invasivity and risk. These monitors are generally well tolerated by patients and easy to maintain. Some of these devices have already been used in GDT trials [12].

With the introduction of arterial pressure waveform analysis, the well-known interaction between stroke volume variation (SVV) and lung inflation during mechanical ventilation [18] has become available for routine clinical use. Several studies documented the usefulness of blood pressure variations and its surrogates (pulse pressure variation or systolic pressure variation) in predicting position on the Frank-Starling curve and hence fluid responsiveness [19-22]. The reliability of automated assessment [23], the influence of ventilator setting [24,25] and afterload modification [26] were also addressed in the literature.

Vigileo/FloTrac is a continuous monitor of patient's hemodynamic status on a beat-to-beat basis using online analysis of arterial pressure waveform. Cardiac performance is calculated assessing the arterial tree impedance (defined as coefficient $K_{hi} - \chi$), so no external calibration is needed and the device is ready to use after obtaining basic demographic parameters [27]. In past years, the arterial impedance calculation was criticized and use in clinical practice was debatable [28-30]. However, with software modifications and more frequent calculation of impedance, the device accuracy improved [31,32,35]. Despite some controversy [36,37] it is used in clinical practice. SVV derived by Vigileo/FloTrac has shown good correlation with results acquired from the PiCCO system and with a cut-off value of 9.6% a good sensitivity and specificity for predicting fluid responsiveness [21]. The aim of our prospective randomized study was to examine the effect of SVV-guided fluid therapy in the perioperative care of high-risk surgical patients and its influence on postoperative morbidity and mortality in comparison with standard treatment.

Materials and methods

This was a prospective, randomized, partially blinded, single-center study conducted between July 2007 and May 2009 at the Department of Anesthesiology and

Intensive Care Medicine, at Charles University Teaching Hospital in Plzeň. The trial was approved by local research ethics committee and all patients gave their informed consent. High-risk patients scheduled for major abdominal surgery with anticipated operation time longer than 120 minutes or presumed blood loss exceeding 1,000 ml (i.e. colorectal or pancreatic resections, intraabdominal vascular surgery) were screened for eligibility. At least one operation-related and one patient-related inclusion criteria had to be fulfilled (Table 1). Patients younger than 18 years, with documented arrhythmias and with a weight below 55 kg or above 140 kg were excluded to ensure accuracy of Vigileo/FloTrac measurement [38].

Patients randomization and outcome measures

Patients meeting inclusion criteria were randomized using opaque sealed envelopes to intervention (Vigileo) or control (Control) group. The anesthetist responsible for intra-operative management was aware of the group assignment, whereas all other members of research team, other health care providers and patients were not. Randomization concealment for researchers was broken only at the end of the study for statistical data analysis. In case of intraoperative change in procedure performed (abandoning planned surgery because of inoperability or performing just a minor procedure), study protocol optimization was not realized, but their postoperative outcome was assessed in the intention-to-treat analysis (Figure 1)

Primary outcome measures were postoperative morbidity based on number of infectious and other organ

Table 1: Inclusion criteria

Procedure-related (at least one of them)
Operation duration more than 120 minutes and opened peritoneal cavity
Presumed blood loss more than 1,000 ml
Patient related (at least one of them)
Ischemic heart disease or severe heart dysfunction
Chronic obstructive pulmonary disease (moderate to severe)
Age above 70 years
ASA 3 or more for other reasons (chronic kidney disease, diabetes etc.)
Exclusion criteria
Irregular heart rhythm
Body weight less than 55 kg or more than 140 kg
Age under 18 years
ASA, American Society of Anesthesiologists' physical status classification.

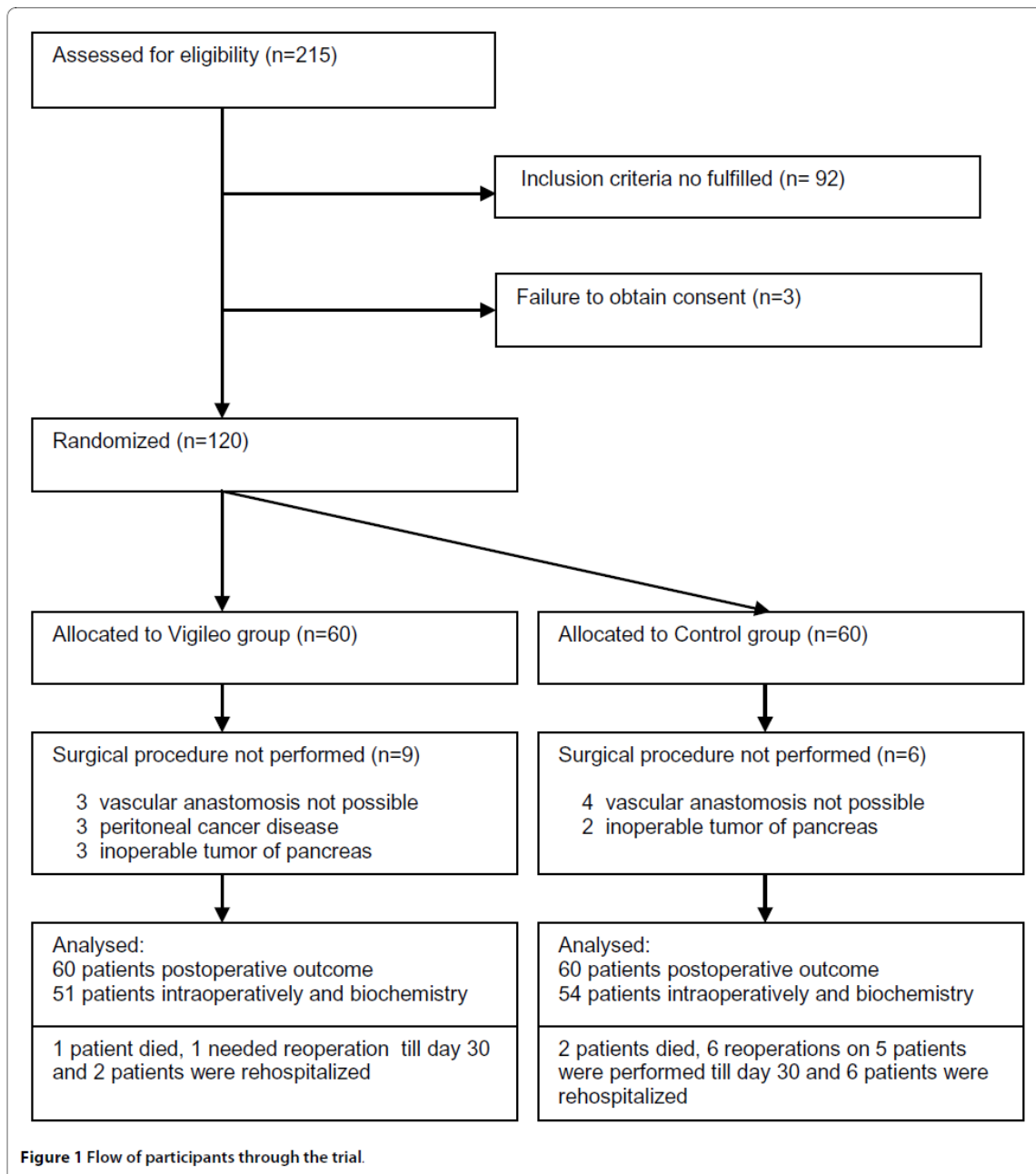


Figure 1 Flow of participants through the trial.

complications until day 30 after the operation, consistent with previous studies on peri-operative optimization [11,12,16]. Secondary outcome measures were hospital/ICU length of stay and all-cause mortality. These parameters were assessed both on intention-to-treat and per protocol basis. Biochemical parameters of oxygen debt during operation and in early postoperative period (8 hours), that is serum lactate level, central venous oxygen

saturation (ScvO₂), arterial acid-base balance parameters and intraoperative hemodynamic parameters and amounts of intravenous fluids and inotropes used were assessed only in per protocol patients.

Peri-operative care

A central venous catheter was inserted via the subclavian or internal jugular vein the day before surgery. An antero-

posterior chest x-ray was obtained to exclude catheter malposition. Patients were premedicated according to institutional standards and an infusion of balanced crystalloid solution (Ringerfundin; B.Braun Melsungen Ag, Melsungen, Germany) at a rate of 2 ml/kg/hr was started at 8 am on the day of surgery. Baseline demographic parameters, blood pressure, and heart and respiratory rates as well as preoperative Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) and Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) scores were recorded in the operating room. Before induction of anesthesia, an arterial line (20G, BD Arterial Cannula, BD Critical Care Systems Ltd., Singapore) was inserted into the radial artery of the non-dominant forearm and first measurements and laboratory blood were taken. Optimal pressure signal damping was assessed using flush test before the first measurements. In the patients, who gave informed consent for epidural analgesia, a catheter for postoperative pain management was inserted between the Th7/8 and L1/2 vertebral interspaces and after performing a test for correct extradural placement, a dose of sufentanil 10 µg in 10 ml saline solution was administered. Anesthesia was then induced using either thiopental 4 mg/kg, propofol 2 mg/kg or etomidate 2 mg/kg in combination with sufentanil 5 to 15 µg. Tracheal intubation was facilitated by neuromuscular relaxation (atracurium, cis-atracurium or rocuronium), depending on comorbidities and anesthesiologists choice. Anesthesia was maintained with volatile anesthetics (sevoflurane or desflurane) in N₂O and O₂ mixture (0.9 to 1.2 MAC). Sufficient analgesia was provided using 5 µg boluses of sufentanil, or with a continuous infusion of sufentanil 10 µg and bupivacain 25 mg in 20 ml saline at a rate of 4 to 6 ml/hr via an epidural catheter. All patients were mechanically ventilated with tidal volume 8 ml/kg and positive end-expiratory pressure (PEEP) 0.6 kPa, respiratory rate was set to maintain normocapnia. Anemia (hemoglobin level below 90 g/l) and acute blood loss higher than 20% of calculated patient's circulatory volume were corrected with transfusions of packed red blood cells (RBC) and fresh frozen plasma (FFP), respectively. The number of transfused units (both RBC and FFP) was recorded as well as the amount of infused crystalloid and colloid solutions, diuresis and blood loss. At time of skin closure, blood was taken for acid-base balance analysis (both arterial and central venous), blood count and basic biochemical laboratory tests.

Study protocol

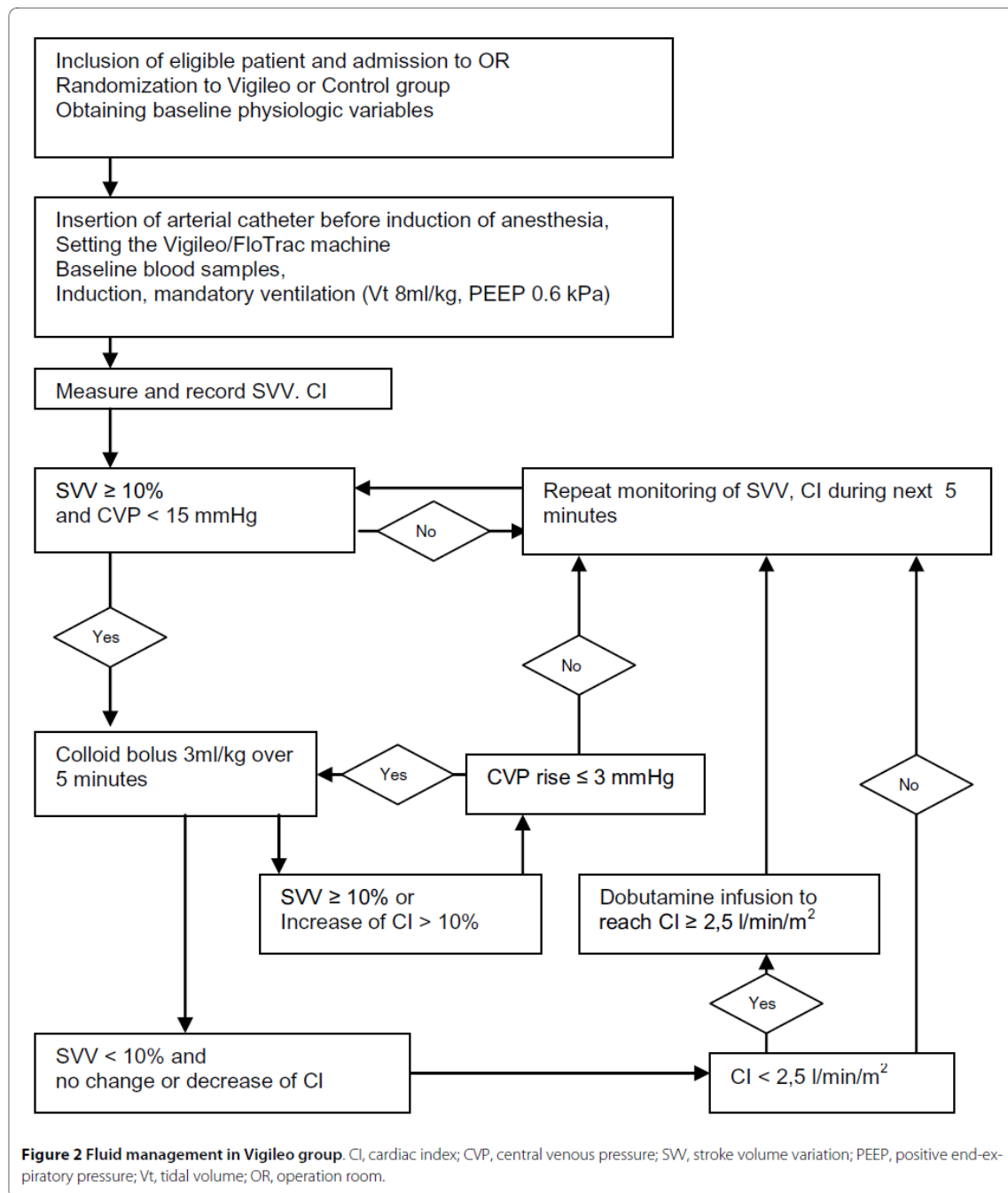
Vigileo/FloTrac device (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) with software version 1.10 was used for measuring SVV and other hemodynamic variables. Intraoperative basal fluid replacement was realized in both groups with continuous infusion of 8 ml/kg/hr of crystalloid solution

(Plasmalyte; Baxter Czech spol.s.r.o, Praha, Czech Republic). In the Vigileo group, additional boluses of 3 ml/kg colloid solution (Voluven 130/0.4 6%; Fresenius Kabi AG, Bad Homburg, Germany, Tetraspan 130/0.4 6%; B.Braun Melsungen Ag, Melsungen, Germany) were given when SVV measured by Vigileo/FloTrac system rose above 10% (a sustained change during the previous five minutes) or in the case of positive response (cardiac index (CI) increase above 10%) to previous fluid challenge. Central venous pressure (CVP) measurement served as a regulatory mechanism (Figure 2). An infusion of dobutamine was started to maintain CI between 2.5 and 4 l/min/m² under low cardiac output state conditions (CI less than 2.5 l/min/m²) after appropriate fluid administration. Ephedrine boluses of 5 to 15 mg or norepinephrine infusion were allowed in addition to colloid infusion to treat a fall in systolic arterial pressure below 90 mmHg or mean arterial pressure (MAP) below 65 mmHg (e.g. during clamp release or sudden large blood loss etc.) to maintain MAP above 70 mmHg. These episodes were recorded as hypotensive events and underwent analysis. In the Control group, the anesthesiologist was free to give additional fluids (both crystalloids and colloids) or use vasoactive substances to maintain blood pressure, diuresis and CVP in normal ranges (MAP > 65 mmHg, heart rate < 100 bpm, CVP 8 to 15 mmHg, urine output > 0.5 ml/kg/h).

Postoperative care and data collection

After surgery, the patients were transferred to either ICU or a monitored bed on the standard ward. During the postoperative period the patients were managed by an intensivist or a surgeon, who was not aware of the patient's allocation in study group. Biochemical tests (arterial and central venous blood gas, serum lactate, blood count and other laboratory tests) were performed at 4, 8 and 24 hours after the end of surgery. Basal measurements of blood pressure, heart and respiratory rates, peripheral hemoglobin oxygen saturation, diuresis, medication and intravenous fluids or blood products administered during eight hours postoperatively were retrospectively collected by a member of the research team blinded to patient allocation. Physiological and Operative Severity Score for the Enumeration of Mortality and Morbidity (POSSUM) [39] was calculated after operation along with SOFA score for the period of 8 and 24 hours postoperatively.

Patients were monitored up to discharge from the hospital for infectious and organ complications (cardiac, pulmonary, gastrointestinal, renal and thrombotic). The list of screened complications was based on the POSSUM scoring system and adapted according to other literature data [11,12,16]. Additionally, we followed complications deemed as life-threatening or disabling. Diagnosis and management of complications were undertaken by non-



research staff. These were verified in accordance with predefined criteria [40,41] where available by a member of the research team unaware of patient group allocation. Complications that occurred after discharge and required ambulatory or in-hospital care up to day 30 after surgery

were also recorded. The total number of complications and the number of patients with complications were calculated for each group. The ICU and standard care length of stay and length of ventilator support were recorded at

the end of hospitalization. If a patient died, the time from operation to death was recorded.

Statistical analysis

A high number of infectious and organ complications can be anticipated in high-risk surgical patients. According to our retrospective analysis of the incidence of complications in similar patient populations in our hospital (65%, unpublished data) and data from similar studies [8,11,12], the percentage of patients with postoperative complications can exceed 60% with a 50 to 60% reduction described in intervention groups. For a decrease in morbidity from 65 to 38%, a study sample size of 50 patients in each group was calculated for two-sided tests with type I error of 5% and power of 80%. Owing to an anticipated loss of 15 to 20% of patients entering the study due to a change in scheduled surgery, we proposed to include 60 patients in each group. For a test of normal distribution, the Kolmogorov-Smirnov test was used. Continuous data with normal distribution were tested with paired or unpaired t-tests, non-normally distributed data using Mann-Whitney U test and Wilcoxon rank-sum test for unpaired and paired results, respectively. The change in time-dependent variables was tested using analysis of variance (ANOVA) on repeated measurements or Friedman test. Categorical data were tested using chi-square test and chi-square test for trend. Unless stated otherwise, normally distributed data are presented as mean \pm (standard deviation), and as median (interquartile ranges) where not normally distributed. A $P < 0.05$ was considered statistically significant for all tests. All calculations were performed with MedCalc[®] version 10.4.8.0 (Frank Schoonjans, MedCalc Software, Broekstraat 52, 9030 Mariakerke, Belgium).

Results

A total of 215 patients were found to be eligible according to scheduled surgical procedures from July 2007 to May 2009. After examining these patients for inclusion criteria and obtaining informed consent, 120 patients were included and randomized to the Vigileo or Control groups. Fifteen patients dropped out after randomization because of unanticipated cancellation of their surgery (nine patients from the Vigileo group and six patients from the Control group). There were no other discontinuations or patients lost to follow-up (Figure 1).

Both groups were equal in basic demographic parameters, co-morbidities, American Society of Anesthesiologists' physical status classification status or surgical procedure performed. No significant differences in basal scoring systems (APACHE II, SOFA and POSSUM scores) at baseline were observed. Patients were also comparable in terms of baseline biochemical laboratory parameters and physiologic variables (Table 2).

The Vigileo group received a significant larger amount of colloid infusions (Vigileo 1,425 ml (1,000 to 1,500) vs. Control 1,000 ml (540 to 1,250); $P = 0.0028$), the volume of infused crystalloids, the amount of blood products and blood loss did not differ between the groups. There was a trend towards maintaining higher diuresis during the study period in the Vigileo group (1.13 (0.76 to 1.85) ml/kg/hr vs. 0.896 (0.56 to 1.43) ml/kg/hr in the Control group; $P = 0.068$). Lower incidence of intraoperative hypotensive events (2 (1 to 2) vs. 3.5 (2 to 6); $P = 0.0001$) and a trend toward lower use of norepinephrine (3 patients (5.88%) vs. 11 patients (20.37%); $P = 0.058$) was found in Vigileo group. The amount of fluids infused, diuresis, physiologic variables and pharmacological interventions within the first eight hours postoperatively did not significantly differ between the groups (Table 3). No difference in MAP, heart rate and CVP between the groups was observed at the end of surgery, although in both groups a significant decrease of MAP against baseline value was found. In the Vigileo group a decrease in heart rate (74 ± 13 vs. 70 ± 11 ; $P = 0.0108$), increase in CVP (8 ± 2 vs. 10 ± 3 ; $P = 0.0002$) from baseline occurred, while no such difference was observed in the Control group. At the end of surgery a decrease in SVV compared with preoperative value (13 ± 5 vs. 7 ± 2 ; $P < 0.0001$) was observed in the Vigileo group, a similar parameter was not evaluated in the Control group.

An increase in serum lactate concentration was observed in the Control group compared with baseline at the end of surgery, four and eight hours after operation ($P < 0.01$, ANOVA on repeated measurements with Bonferroni correction). We found no such difference in the Vigileo group. Serum lactate concentration at the end of the operation in the Vigileo group was lower than in the Control group (1.78 mmol/l vs. 2.25 mmol/l; $P = 0.0252$). Arterial pH decreased at the end of operation in both groups compared with baseline and normalized during postoperative period; however, in the Vigileo group the pH at the end of operation was higher (7.37 in the Vigileo vs. 7.35 in the Control groups; $P = 0.049$). A concomitant decrease in base excess and serum bicarbonate from baseline at the end of surgery was observed in both groups but normalized early in the postoperative period, no difference was found between the groups. In comparison with baseline the ScvO₂ in both groups was higher at the end of surgery and was lower 24 hours after operation (ANOVA on repeated measurement), no difference between the groups was observed. All results are presented in Table 4 and Figure 3.

Results of postoperative outcome are presented in Table 5 on an intention-to-treat basis and also as per protocol analysis. The incidence of organ and infectious complications in the 30-day postoperative period was lower in the Vigileo group (18 patients (30%) vs. 35

Table 2: Baseline demographics

Parameters	Vigileo group	Control group	P value
Number in group	60	60	
Male : Female	50 : 10	47 : 13	0.643
Age	66.73 ± 7.88	66.32 ± 8.38	0.78
Weight (kg)	80.47 ± 12.75	82.49 ± 17.18	0.466
Height (cm)	172.07 ± 7.2	172.1 ± 10.19	0.99
APACHE II score	6.59 ± 3.04	6.76 ± 2.61	0.758
SOFA score	1 (1-2)	1 (0-2)	0.82
POSSUM (operative score)	17 (16-20)	17 (14-20)	0.304
POSSUM (physiology score)	20 (19-23)	21 (19-23)	0.295
ASA (1:2:3:4:5)	0:14:37:9:0	0:11:40:9:0	0.646
Chronic disease			
Coronary artery disease	32 (53%)	31 (52%)	0.942
Hypertension	56 (93%)	56 (93%)	0.721
Peripheral artery disease	31 (52%)	30 (50%)	0.971
COPD/Asthma bronchiale	13 (22%)	12 (20%)	0.964
Other pulmonary pathology	5 (8%)	3 (5%)	0.767
Cerebrovascular disease	8 (13%)	8 (13%)	0.786
Diabetes mellitus	21 (35%)	23 (38%)	0.851
Chronic kidney disease	5 (8%)	4 (7%)	0.89
Malignancy	23 (38%)	23 (38%)	0.851
Age > 70 years	24 (40%)	21 (35%)	0.706
Surgical procedure			
Colo-rectal surgery	17 (28%)	16 (27%)	0.935
Pancreatic surgery	5 (8%)	3 (5%)	0.767
Intraabdominal vascular surgery	38 (63%)	41 (68%)	0.701
Surgery cancelled (Figure 1)	9 (15%)	6 (10%)	0.581
Epidural analgesia	35 (58%)	37 (62%)	0.794

Values are presented as absolute (percentage), mean ± standard deviation or median (interquartile range).

APACHE II, Acute Physiology And Chronic Health Evaluation score II; ASA, American Society of Anesthesiologists' physical status classification; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; POSSUM, physiologic and operative severity score for the enumeration of mortality and morbidity score; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment score.

(58.3%); $P = 0.0033$; relative risk = 0.514; 95% confidence interval = 0.331 to 0.8) and also the number of complications was significantly diminished (34 vs. 77; $P = 0.0066$). The incidence of severe complications (7 patients (11.7%) vs. 22 (36.7%); $P = 0.0028$; relative risk = 0.318; 95% confidence interval = 0.147 to 0.688) and their number (13 complications vs. 41; $P = 0.0132$) was also lower in the Vigileo group. There was no difference in mortality, hospital and ICU length of stay between groups. Similar results were obtained when analyzing only patients whose optimization was carried out: complication rate was lower in Vigileo (16 patients (31.37%) vs. 32 (59.26%);

$P = 0.0076$; relative risk = 0.5294; 95% confidence interval = 0.3335 to 0.8405) as well as their number (32 vs. 73; $P = 0.0141$). Severe complications developed six patients (11.76%) in Vigileo vs. 19 (35.19%) in the Control group ($P = 0.0097$; relative risk = 0.3344; 95% confidence interval = 0.1452 to 0.7701) and their number (12 complications vs. 38; $P = 0.0274$) was also lower in the Vigileo group. In this per protocol group a lower rate of complications was even associated with shorter hospital length of stay in the Vigileo group (9 (8 to 12) vs. 10 (8 to 19); $P = 0.0421$). Again there was no difference in mortality and ICU length of stay.

Table 3: Perioperative period ('per protocol' analysis)

Parameters	Vigileo group n = 51 (85%)	Control group n = 54 (90%)	P value
Baseline measurement			
MAP (mmHg)	103 ± 13	103 ± 16	0.948
CVP (mmHg)	8 ± 2	9 ± 4	0.362
HR (beats/min)	74 ± 13	74 ± 10	0.851
CI (ml/min/m ²)	3 ± 0.64	N/A	
SVV (%)	13 ± 5	N/A	
End of surgery			
MAP (mmHg)	92 ± 12*	91 ± 14*	0.702
CVP (mmHg)	10 ± 3*	10 ± 3	0.439
	*(P = 0.0002 vs. baseline)		
HR (beats/min)	70 ± 11*	73 ± 15	0.264
	*(P = 0.0108 vs. baseline)		
CI (ml/min/m ²)	3.6 ± 0.7*	N/A	
	*(P < 0.0001 vs. baseline)		
SVV (%)	7 ± 2*	N/A	
	*(P < 0.0001 vs. baseline)		
Number of hypotensive periods intraoperatively	2 (1-2)	3.5 (2-6)	0.0001
Length of anesthesia (min)	184 ± 46	202 ± 53	0.072
Length of surgery (min)	163 ± 44	176 ± 55	0.214
Length of aortic cross-clamping	61.5 ± 35	57 ± 35	0.592
Crystalloids (ml)	2321 ± 681	2459 ± 930	0.386
Colloids (ml)	1425 (1000-1500)	1000 (540-1250)	0.0028
Blood (ml)	0 (0-566)	270 (0-578)	0.633
Fresh frozen plasma (ml)	0 (0-540)	0 (0-540)	0.793
Estimated blood loss (ml)	700 (500-1200)	800 (400-1325)	0.511
Diuresis (ml/kg/h)	1.13 (0.76-1.85)	0.896 (0.56-1.43)	0.068
Norepinephrine	3 (5.88%)	11 (20.37%)	0.058
Dobutamine	2 (3.92%)	0 (0%)	0.451
Vasodilatation therapy	5 (9.8%)	3 (5.56%)	0.652
After eight hours on ICU			
Crystalloids (ml)	1587 ± 371	1528 ± 475	0.485
Colloids (ml)	0 (0-500)	0 (0-250)	0.887
Blood (ml)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.746
Fresh frozen plasma (ml)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.744
Diuresis (ml/kg/h)	1.18 (0.79-1.89)	1.08 (0.83-1.89)	0.886
Norepinephrine	7 (13.72%)	6 (11.11%)	0.913
Dobutamine	1 (1.96%)	0 (0%)	0.977
Vasodilatation therapy	10 (19.61%)	9 (16.67%)	0.891
Diuretic support	13 (25.49%)	17 (31.48%)	0.643
SOFA (8 hours)	3 (2-5.25)	3 (1-4)	0.474
SOFA (24 hours)	2 (2-4)	3 (1.5-4)	0.541

Perioperative period analyzed only for patients whose intraoperative protocol was carried in full extent. Values are presented as absolute (percentage), mean ± standard deviation or median (interquartile range).

CI, cardiac index; CVP, central venous pressure; HR, heart rate; MAP, mean arterial pressure; N/A, not applicable; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; SVV, stroke volume variation.

When analyzing patients according to developed complications, a higher serum lactate level at the end of surgery (1.5 (1.2 to 2.2) vs. 2 mmol/l (1.4 to 2.8); $P = 0.0084$) and four hours after (1.4 (1 to 2) vs. 2 mmol/l (1.4 to 3.1); $P = 0.003$) was observed in the group with complications. Severe complications were associated with lower CI at the end of surgery (3.7 ± 0.7 vs. 2.95 ± 0.3 ; $P = 0.0108$). No difference in postoperative ScvO₂ or other laboratory and hemodynamic parameters was found. Length of stay in ICU (3 (0 to 4) vs. four days (2 to 6); $P = 0.0054$) and in hospital (8 (7 to 10) vs. 11 days (8 to 16.8); $P < 0.0001$) was shorter in the group without complications.

Discussion

Intraoperative fluid optimization in high-risk surgical patients undergoing major abdominal surgery using SVV and Vigileo/FloTrac monitor increased hemodynamic stability during operation, decreased lactate concentration at the end of operation and was associated with a lower rate of postoperative complications with a tendency to decrease hospital length of stay.

To our knowledge, this is the first study using a Vigileo/FloTrac monitor in the perioperative setting for guiding fluid management mainly by SVV. Recently a study by

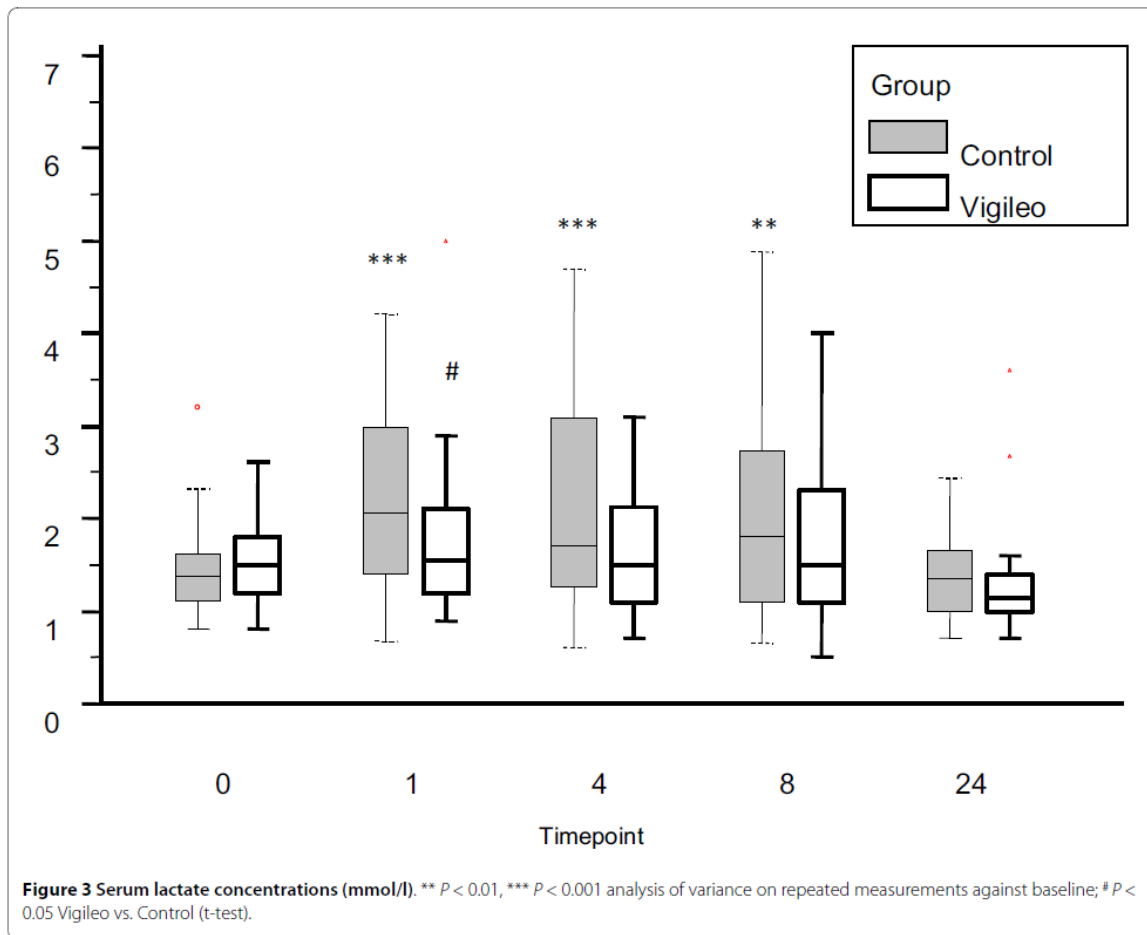
Mayer and colleagues [42], looking at a group of surgical patients, was optimized using Vigileo/FloTrac was published with very similar results regarding postoperative complication rates and counts. Also, the same software version (second generation - 1.10) was used. Including Vigileo software version information is of critical importance, as second-generation devices seem to be more accurate according to some studies [31-35] although many controversial results have been presented recently. Reliability of the device was questioned in hemodynamically unstable patients [43], in those with high heart rate variability or when sudden changes in vascular tone occur as in cases of vasoactive drugs bolus administration etc [36,37], or during hepatic surgery [44,45]. Specifically, the influence of systemic vascular resistance alteration on accuracy of the Vigileo monitor is of note and might be a source of possible bias, particularly in patients under general anesthesia. Systemic vascular resistance was measured in the Vigileo group and no significant divergences from normal ranges were observed. Furthermore, the use and dosage of vasopressors was relatively low in our patients. Moreover, a sustained change of hemodynamic parameters was one of the conditions in the decision protocol to minimize these flaws. The aim of our study was

Table 4: Biochemical variables

Variable	Baseline	End of surgery	4 hours postOP	8 hours postOP	24 hours postOP	ANOVA on rpt.m.
Serum lactate (mmol/l)						
Vigileo	1.48 ± 0.44	1.78 ± 0.83[#]	1.75 ± 0.86	1.85 ± 0.98	1.25 ± 0.52	0.002
Control	1.42 ± 0.43	2.25 ± 1.12^{***}	2.14 ± 1.11 ^{***}	2.10 ± 1.18 ^{**}	1.4 ± 0.50	< 0.001
Arterial pH						
Vigileo	7.43 ± 0.03	7.37 ± 0.05^{***#}	7.39 ± 0.04 ^{**}	7.41 ± 0.05	7.41 ± 0.03 [*]	< 0.001
Control	7.41 ± 0.04	7.35 ± 0.05^{***}	7.38 ± 0.05 ^{**}	7.40 ± 0.05	7.42 ± 0.04	< 0.001
Base excess (mmol/l)						
Vigileo	0.67 ± 1.72	-1.55 ± 1.91 ^{***}	-0.23 ± 2.19 [*]	0.41 ± 1.8	1.36 ± 2.36	< 0.001
Control	-0.19 ± 2.55	-2.15 ± 2.54 ^{***}	-0.55 ± 2.44	-0.09 ± 2.64	1.17 ± 2.17	< 0.001
Serum bicarbonate (mmol/l)						
Vigileo	24.63 ± 1.81	23.05 ± 1.68 ^{***}	24.11 ± 2.36	24.65 ± 1.84	25.59 ± 2.59	< 0.001
Control	23.81 ± 2.69	22.67 ± 2.16 ^{**}	24.04 ± 2.28	24.33 ± 2.57	25.45 ± 2.94	< 0.001
ScvO₂ (%)						
Vigileo	71.79 ± 6.94	80.18 ± 7.86 ^{***}	69.43 ± 8.40	68.54 ± 8.23	67.61 ± 6.54 [*]	< 0.001
Control	72.27 ± 6.77	80.04 ± 6.87 [*]	69.00 ± 7.92	69.50 ± 7.84	67.36 ± 7.14 ^{**}	< 0.001
Hemoglobin (g/dl)						
Vigileo	12.3 ± 1.5	10.5 ± 1.1 ^{***}	11.4 ± 1.5 ^{***}	11.2 ± 1.5 ^{***}	10.7 ± 1.3 ^{***}	< 0.001
Control	12.7 ± 1.6	10.4 ± 1.2 ^{***}	11.4 ± 1.3 ^{***}	11.2 ± 1.4 ^{***}	10.8 ± 1.0 ^{***}	< 0.001

Perioperative period analyzed only for patients whose intraoperative protocol was carried in full extent; * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ analysis of variance (ANOVA) on repeated measurements with Bonferroni correction against baseline; [#] $P < 0.05$ Vigileo vs. Control (t-test); Values are presented as mean ± standard deviation.

PostOP, postoperatively; ScvO₂, central venous oxygen saturation.



to evaluate the clinical utility of this safe and easy-to-use device. Using a new software generation (version 3.0 or higher) would probably enhance the monitor performance, but it was not available at the beginning of our study.

Using dynamic variables including SVV, some possible confounders should be considered. We already mentioned the influence of tidal volume [24,25], heart rhythm [38] and use of vasopressors [26]. We tried to minimize all of these as described by using a fixed tidal volume of 8 ml/kg with PEEP 0.6 kPa and excluding patients with irregular heart rhythm. As mentioned, a sustained rise of SVV above 10% in a period of five minutes was needed to start an intervention in order to exclude a possible bias due to surgical manipulations or other influences. We used the 10% threshold proposed by Manecke [27], which was the best available recommended value for Vigileo/FloTrac at the time of preparing our protocol, although the optimal cut-off value for SVV is still uncertain. A study in cardiosurgical patients [21] proposed a lower

target of 9.6%, although other trials in patients undergoing major abdominal surgery [22] offered a more liberal value of 12%. Another study [36] was unable to find a good predictive cut-off value under open abdomen conditions, probably showing that some hidden confounder still exists. These inconclusive results show that a further evaluation of dynamic variables is needed and results of protocols based only on variations itself should be assessed with caution. We used a dynamic change of CI and CVP for decision-making as safety measures to forestall these potential flaws.

Two studies were published using dynamic variables for intraoperative fluid management. Lopes and colleagues [11] demonstrated a significant morbidity reduction using solely pulse pressure variation in the optimization of high-risk surgical patients with results similar to our study and other literature concerning GDT [18,27]. A major limitation of that study was the small number of patients included (17 patients optimized and 16 in the control group). The complications rate was high (75% vs.

Table 5: Summary of outcomes and complications

Parameters	Vigileo group	Control group	P value
Number of patients			
ITT analysis	60	60	
Per protocol analysis	51	54	
Mortality (%)			
ITT	1 (1.67%)	2 (3.33%)	1.0
Per protocol	1 (1.96%)	1 (1.85%)	0.501
Hospital length of stay (days)			
ITT	9 (8-11.5)	10 (8-16)	0.0937
Per protocol	9 (8-12)	10(8-19)	0.0421
ICU length of stay (days)			
ITT	3 (2-5)	3 (0.5-5)	0.789
Per protocol	3 (2-6)	3 (2-5)	0.368
Rehospitalization (ITT only)	2 (3.33%)	6 (10%)	0.272
Morbidity (day 30)			
Patients with complications			
ITT	18 (30%)	35 (58.3%)	0.0033
Per protocol	16 (31.37%)	32 (59.26%)	0.0076
Patient with severe complication(*)			
ITT	7 (11.7%)	22 (36.6%)	0.0028
Per protocol	6 (11.76%)	19 (35.19%)	0.0097
Complications (day 30)			
ITT	34	77	0.0066
Per protocol	32	73	0.0141
Severe complications (day 30) (*)			
ITT	13	41	0.0132
Per protocol	12	38	0.0274
List of complications (ITT only)			
Infectious			
Pneumonia *	4	8	
Sepsis *	1	8	
Intraabdominal infection *	1	4	
Catheter-related bloodstream inf. *	1	8	
Urinary tract infection	3	13	
Wound infection/dehiscence	2	5	
Decubital inf.	1	3	
Cardiovascular			
Arrhythmias (non-life threatening)	3	5	
Arrhythmias (life threatening) *	0	0	
Heart failure/Pulmonary edema *	3	6	
Acute myocardial infarction *	0	1	
Respiratory			
Pulmonary embolism *	0	0	

Table 5: Summary of outcomes and complications (Continued)

ALI/ARDS *	0	0
Ventilator support (incl.postoperative)	3	6
New onset of ventilator support *	2	4
Renal		
AKI (without dialysis)	2	4
Renal failure with dialysis *	1	1
Thrombotic		
Stroke (including TIA) *	0	1
Deep vein thrombosis	0	1
Graft thrombosis	1	3
Gastro-intestinal		
GIT bleeding	0	0
GIT obstruction	0	0
Pancreatitis (edematous/necrotizing *)	2/0	0/0
Hepatic dysfunction (mild/severe *)	0/0	1/0

Values are presented as absolute (percentage) or median (interquartile range).

* Complication deemed as severe (life disabling or threatening).

AKI, acute kidney injury; ALI/ARDS, acute lung injury/acute respiratory distress syndrome; GIT, gastro-intestinal tract; ITT, intention to treat analysis; Per protocol, only patients whose intraoperative protocol was carried in full extent; TIA, transient ischemic attack.

41%) compared with our results but the proportional reduction was similar. One possible explanation for this disproportion is a higher number of ASA 4 patients. A second study [46] found no treatment benefit using systolic pressure variation (SPV) in guiding fluid management. The reason for different results could lie in the population studied being much healthier and a relatively liberal use of norepinephrine. As SPV is more influenced by afterload modification than SVV [47], patients in this study could have been, despite vigorous fluid resuscitation, still not optimized. This opinion is supported by a high SVV in the study group (12% in 3rdhour and 11% in 6thhour of protocol) compared with low SPV (7% and 6% in the same time points).

The rate and number of postoperative complications in our study were significantly lower in the interventional group. This reduction corresponds with many GDT trials including the recently published study by Mayer and colleagues [42], where only 20% of GDT patients developed complications compared with 50% in the control group. GDT is generally associated with infusion of larger amounts of colloids and improvement in hemodynamic parameters at the end of surgery. A difference between GDT and control groups are described in some studies, but neither the current trial or the one by Mayer and colleagues brings information about more detailed hemodynamic parameters in control groups whose management was guided with standard care (CVP, MAP etc). This naturally limits interpretation about whether the SVV-guided fluid loading is really the cause of morbidity

reduction. Nevertheless, the one of the most probable causes of GDT success is a timely recognition of hemodynamic derangements and prompt intervention for their solution. Such an effect may not lead to a significant difference of hemodynamic variables at the end of surgery, but more probably would manifest in biochemical markers resulting from these derangements.

Biochemical parameters of oxygen debt (serum lactate level, its normalization and low ScvO₂ or low mixed venous oxygen saturation (SvO₂)) could serve as these markers and are early indicators of unfavorable outcome in critically ill patients [4,48,49]. In our study we observed an increase in serum lactate concentration in the Control group, which was associated with arterial pH decrease and persisted for eight hours postoperatively. The course of ScvO₂ values at different time points was similar in both groups with a slight elevation during anesthesia and decrease 24 hours after operation. A difference in arterial serum lactate level between patients with complications and those without was detected. A higher mean lactate 24 hours postoperatively in the study by Lopes and colleagues [11] and Chytra and colleagues [9] showed that GDT decreased lactate level with a possible association to a reduction of infectious complications. A good predictive value of postoperative ScvO₂ was found by Pearse and colleagues [48] in the analysis of their GDT study with a proposed cut-off value of 64.4%, and another study [49] found even higher predictive ScvO₂ levels of 73%. We were unable to prove any correlation between ScvO₂ and postoperative morbidity. A large portion of vascular

surgery procedures (above 60% in both groups) probably contributed to this phenomenon. Lactate generated during aortic cross clamping in lower body parts spread after clamp release into systemic circulation. Hemodynamic instability and low intravascular volume during the reperfusion period could delay restitution of normal flow promoting ischemia-reperfusion injury with consequent complications. This may impact on the fidelity of ScvO₂ and arterial serum lactate levels might be a better predictor of outcome under these circumstances. Lactate-free fluids were used for volume substitution to exclude potential bias and the time of ischemia producing aortic cross-clamping was measured and was comparable between groups.

In contrast to the lower incidence and number of complications a limited impact on the length of stay in the ICU or hospital was found in our study. Only hospital length of stay in those patients whose optimization protocol was carried out was reduced. However, some factors can limit the generalization of these findings. Each institution usually has its own regimens and protocols of ICU and ward care, which can significantly change the length of stay. A 'medical fitness for discharge' was used by some authors [8,13,16] to overcome the problem of social hospitalization and other biases. Discharge criteria were not predefined in our study, which can limit the interpretation of both (hospital and ICU) length of stay parameters. Other possible reasons why the ICU length of stay was similar in both groups, although rate of severe complications was higher in the controls, is a suspected 'overtreatment' of patients without complications (a median of three days on ICU was observed in uncomplicated patients). When comparing other GDT studies the hospital length of stay is similar to our results in both groups [7,8,11,14]. Some other factors such as mobilization of patients or suture removal after laparotomy can limit and influence length of stay on the surgical ward more than medical fitness to discharge. A higher proportion of rehospitalized patients in the control group (3.3% vs. 10%; although not statistically significant) could support this notion. Low mortality counts were observed in both groups in comparison with other authors [11,12,42], but similar to those proposed by POSSUM (Portsmouth modification) and APACHE II scoring systems (both 2.82%). Inclusion of emergency patients [12] and a higher proportion of ASA grade 4 patients [11] or possibly an older population and more complex surgical procedures [42] in other studies can also explain this difference.

The single-center design belongs to major limitations of the trial. The potential bias resulting from institutional standards of care has already been discussed. Also the inclusion of a mixture of surgical procedures could influence our results, because the pathophysiology and causes of complications vary between vascular and non-vascular

major abdominal surgery. Our goal was to evaluate the optimization protocol on a nonspecific surgical population usually treated in our institution. We conducted a retrospective analysis of patients undergoing similar surgical procedures and proposed a suitable group size in order to reach the predefined goal of morbidity reduction. A better understanding of observed relations would be possible with a more homogenous population or by a subgroup analysis of a larger sample. Also our study lacks power to show a significant reduction in mortality. On the contrary the extensive reduction in morbidity in such a small population advocates the value of this relatively simple intervention; however, it will have to be proven in a larger multi-center study.

Conclusions

Optimization of intravascular volume during major abdominal surgery using SVV and Vigileo cardiac output monitor is associated with better intraoperative hemodynamic stability and decrease in serum lactate concentration at the end of surgery. In the postoperative period a significantly lower incidence of complications were found. A larger and multicenter study, optimally using the novel software generation should be performed to confirm results of our study.

Key messages

- In this study, intraoperative hemodynamic optimization using SVV in high-risk patients undergoing major abdominal surgery was associated with improved hemodynamic stability and reduced serum lactate concentration at the end of surgery.
- In this study, GDT using SVV as an end-point was associated with reduced postoperative complication rates.

Abbreviations

APACHE: Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation; ANOVA: analysis of variance; ASA: American Society of Anesthesiologists' physical status classification; CI: cardiac index; CVP: central venous pressure; FFP: fresh frozen plasma; GDT: goal-directed therapy; MAP: mean arterial pressure; PEEP: positive end-expiratory pressure; POSSUM: Physiological and Operative Severity Score for the Enumeration of Mortality and Morbidity; RBC: red blood cells; ScvO₂: central venous oxygen saturation; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; SPV: systolic pressure variation; SVV: stroke volume variation.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

JB, ICH, EK and RP were responsible for the study design. JB, PA, MH, RS and MS were responsible for administering the protocol. JB and ICH provided the data analysis and drafting the manuscript. All authors have given final approval of this version of the manuscript.

Acknowledgements

The authors would like to thank the nursing staff at University Hospital Plzen for their assistance with this study. The study was supported by a research grant of Czech Ministry of Education MSM0021620819

Author Details

Department of Anesthesiology and Intensive Care, Charles University teaching hospital, alej Svobody 80, Pízen, 304 60, Czech Republic

Received: 12 January 2010 Revised: 4 May 2010
Accepted: 16 June 2010 Published: 16 June 2010

References

1. Bundgaard-Nielsen M, Holte K, Secher NH, Kehlet H: **Monitoring of perioperative fluid administration by individualized goal-directed therapy.** *Acta Anaesthesiol Scand* 2007, **51**:331-340.
2. Holte K, Sharrock NE, Kehlet H: **Pathophysiology and clinical implications of perioperative fluid excess.** *Br J Anaesth* 2002, **89**:622-632.
3. Giglio MT, Marucci M, Testini M, Brienza N: **Goal-directed haemodynamic therapy and gastrointestinal complications in major surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials.** *Br J Anaesth* 2009, **103**:637-646.
4. Meregalli A, Oliveira RP, Friedman G: **Occult hypoperfusion is associated with increased mortality in hemodynamically stable, high-risk, surgical patients.** *Crit Care* 2004, **8**:R60-R65.
5. Davies SJ, Wilson RJ: **Preoperative optimization of the high-risk surgical patient.** *Br J Anaesth* 2004, **93**:121-128.
6. Tote SP, Grounds RM: **Performing perioperative optimization of the high-risk surgical patient.** *Br J Anaesth* 2006, **97**:4-11.
7. Conway DH, Mayall R, bdu-Latif MS, Gilligan S, Tackaberry C: **Randomised controlled trial investigating the influence of intravenous fluid titration using oesophageal Doppler monitoring during bowel surgery.** *Anaesthesia* 2002, **57**:845-849.
8. Wakeling HG, McFall MR, Jenkins CS, Woods WG, Miles WF, Barclay GR, Fleming SC: **Intraoperative oesophageal Doppler guided fluid management shortens postoperative hospital stay after major bowel surgery.** *Br J Anaesth* 2005, **95**:634-642.
9. Chytra I, Pradi R, Bosman R, Pelnar P, Kasal E, Zidkova A: **Esophageal Doppler-guided fluid management decreases blood lactate levels in multiple-trauma patients: a randomized controlled trial.** *Crit Care* 2007, **11**:R24.
10. Gan TJ, Soppitt A, Maroof M, El-Moalem H, Robertson KM, Moretti E, Dwane P, Glass PS: **Goal-directed intraoperative fluid administration reduces length of hospital stay after major surgery.** *Anesthesiology* 2002, **97**:820-826.
11. Lopes MR, Oliveira MA, Pereira VO, Lemos IP, Auler JO Jr, Michard F: **Goal-directed fluid management based on pulse pressure variation monitoring during high-risk surgery: a pilot randomized controlled trial.** *Crit Care* 2007, **11**:R100.
12. Pearse R, Dawson D, Fawcett J, Rhodes A, Grounds RM, Bennett ED: **Early goal-directed therapy after major surgery reduces complications and duration of hospital stay. A randomised, controlled trial [ISRCTN38797445].** *Crit Care* 2005, **9**:R687-R693.
13. Sinclair S, James S, Singer M: **Intraoperative intravascular volume optimisation and length of hospital stay after repair of proximal femoral fracture: randomised controlled trial.** *BMJ* 1997, **315**:909-912.
14. Donati A, Loggi S, Preiser JC, Orsetti G, Munch C, Gabbanelli V, Pelaia P, Pietropaoli P: **Goal-directed intraoperative therapy reduces morbidity and length of hospital stay in high-risk surgical patients.** *Chest* 2007, **132**:1817-1824.
15. Wilson J, Woods J, Fawcett J, Whall R, Dibb W, Morris C, McManus E: **Reducing the risk of major elective surgery: randomised controlled trial of preoperative optimisation of oxygen delivery.** *BMJ* 1999, **318**:1099-1103.
16. Venn R, Steele A, Richardson P, Poloniecki J, Grounds M, Newman P: **Randomized controlled trial to investigate influence of the fluid challenge on duration of hospital stay and perioperative morbidity in patients with hip fractures.** *Br J Anaesth* 2002, **88**:65-71.
17. Lefrant JY, Bruelle P, Aya AG, Saissi G, Dauzat M, de La Coussaye JE, Eledjam JJ: **Training is required to improve the reliability of esophageal Doppler to measure cardiac output in critically ill patients.** *Intensive Care Med* 1998, **24**:347-352.
18. Morgan BC, Crawford EW, Hornbein TF, Martin WE, Guntheroth WG: **Hemodynamic effects of changes in arterial carbon dioxide tension during intermittent positive pressure ventilation.** *Anesthesiology* 1967, **28**:866-873.
19. Reuter DA, Felbinger TW, Kilger E, Schmidt C, Lamm P, Goetz AE: **Optimizing fluid therapy in mechanically ventilated patients after cardiac surgery by on-line monitoring of left ventricular stroke volume variations. Comparison with aortic systolic pressure variations.** *Br J Anaesth* 2002, **88**:124-126.
20. Solus-Biguenet H, Fleyfel M, Tavernier B, Kipnis E, Onimus J, Robin E, Lebuffe G, Decoene C, Pruvot FR, Vallet B: **Non-invasive prediction of fluid responsiveness during major hepatic surgery.** *Br J Anaesth* 2006, **97**:808-816.
21. Hofer CK, Senn A, Weibel L, Zollinger A: **Assessment of stroke volume variation for prediction of fluid responsiveness using the modified FloTrac and PiCCOplus system.** *Crit Care* 2008, **12**:R82.
22. Derichard A, Robin E, Tavernier B, Costecalde M, Fleyfel M, Onimus J, Lebuffe G, Chambon JP, Vallet B: **Automated pulse pressure and stroke volume variations from radial artery: evaluation during major abdominal surgery.** *Br J Anaesth* 2009, **103**:678-684.
23. Perel A: **Automated assessment of fluid responsiveness in mechanically ventilated patients.** *Anesth Analg* 2008, **106**:1031-1033.
24. De BD, Heenen S, Plagnerelli M, Koch M, Vincent JL: **Pulse pressure variations to predict fluid responsiveness: influence of tidal volume.** *Intensive Care Med* 2005, **31**:517-523.
25. Reuter DA, Bayerlein J, Goepfert MS, Weis FC, Kilger E, Lamm P, Goetz AE: **Influence of tidal volume on left ventricular stroke volume variation measured by pulse contour analysis in mechanically ventilated patients.** *Intensive Care Med* 2003, **29**:476-480.
26. Kubitz JC, Annecke T, Forkl S, Kemming GI, Kronas N, Goetz AE, Reuter DA: **Validation of pulse contour derived stroke volume variation during modifications of cardiac afterload.** *Br J Anaesth* 2007, **98**:591-597.
27. Manecke GR: **Edwards FloTrac sensor and Vigileo monitor: easy, accurate, reliable cardiac output assessment using the arterial pulse wave.** *Expert Rev Med Devices* 2005, **2**:523-527.
28. Sander M, Spies CD, Grubitzsch H, Foer A, Muller M, von HC: **Comparison of uncalibrated arterial waveform analysis in cardiac surgery patients with thermodilution cardiac output measurements.** *Crit Care* 2006, **10**:R164.
29. Mayer J, Boldt J, Schollhorn T, Rohm KD, Mengistu AM, Suttner S: **Semi-invasive monitoring of cardiac output by a new device using arterial pressure waveform analysis: a comparison with intermittent pulmonary artery thermodilution in patients undergoing cardiac surgery.** *Br J Anaesth* 2007, **98**:176-182.
30. Prasser C, Bele S, Keyl C, Schweiger S, Trabold B, Amann M, Welnhofner J, Wiesenack C: **Evaluation of a new arterial pressure-based cardiac output device requiring no external calibration.** *BMC Anesthesiol* 2007, **7**:9.
31. Senn A, Button D, Zollinger A, Hofer CK: **Assessment of cardiac output changes using a modified FloTrac/Vigileo algorithm in cardiac surgery patients.** *Crit Care* 2009, **13**:R32.
32. McGee WT, Horswell JL, Calderon J, Janvier G, Van ST, Van den BG, Kozlikowski L: **Validation of a continuous, arterial pressure-based cardiac output measurement: a multicenter, prospective clinical trial.** *Crit Care* 2007, **11**:R105.
33. Mayer J, Boldt J, Wolf MW, Lang J, Suttner S: **Cardiac output derived from arterial pressure waveform analysis in patients undergoing cardiac surgery: validity of a second generation device.** *Anesth Analg* 2008, **106**:867-872. table
34. Manecke GR Jr, Auger WR: **Cardiac output determination from the arterial pressure wave: clinical testing of a novel algorithm that does not require calibration.** *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007, **21**:3-7.
35. Button D, Weibel L, Reuthebuch O, Genoni M, Zollinger A, Hofer CK: **Clinical evaluation of the FloTrac/Vigileo system and two established continuous cardiac output monitoring devices in patients undergoing cardiac surgery.** *Br J Anaesth* 2007, **99**:329-336.
36. Lahner D, Kabon B, Marschalek C, Chiari A, Pestel G, Kaider A, Fleischmann E, Hetz H: **Evaluation of stroke volume variation obtained by arterial pulse contour analysis to predict fluid responsiveness intraoperatively.** *Br J Anaesth* 2009, **103**:346-351.
37. Hamm JB, Nguyen BV, Kiss G, Wargnier JP, Jauffroy A, Helaine L, Arvieux CC, Gueret G: **Assessment of a cardiac output device using arterial pulse waveform analysis, Vigileo, in cardiac surgery compared to pulmonary arterial thermodilution.** *Anaesth Intensive Care* 2010, **38**:295-301.
38. Umgelter A, Reindl W, Schmid RM, Huber W: **Is supra-ventricular arrhythmia a reason for the bad performance of the FlowTrac device?** *Crit Care* 2007, **11**:406.

39. Copeland GP, Jones D, Walters M: POSSUM: a scoring system for surgical audit. *Br J Surg* 1991, **78**:355-360.
40. Hoste EA, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De BD, Kellum JA: RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care* 2006, **10**:R73.
41. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM: CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988, **16**:128-140.
42. Mayer J, Boldt J, Mengistu A, Rohm KD, Suttner S: Goal-directed intraoperative therapy based on autocalibrated arterial pressure waveform analysis reduces hospital stay in high-risk surgical patients: a randomized, controlled trial. *Crit Care* 2010, **14**:R18.
43. Compton FD, Zukunft B, Hoffmann C, Zidek W, Schaefer JH: Performance of a minimally invasive uncalibrated cardiac output monitoring system (FloTrac/Vigileo) in haemodynamically unstable patients. *Br J Anaesth* 2008, **100**:451-456.
44. Biais M, Nouette-Gaulain K, Cottenceau V, Vallet A, Cochard JF, Revel P, Sztark F: Cardiac output measurement in patients undergoing liver transplantation: pulmonary artery catheter versus uncalibrated arterial pressure waveform analysis. *Anesth Analg* 2008, **106**:1480-1486. table
45. Biancofiore G, Critchley LA, Lee A, Bindi L, Bisa M, Esposito M, Meacci L, Mozzo R, DeSimone P, Urbani L, Filippini F: Evaluation of an uncalibrated arterial pulse contour cardiac output monitoring system in cirrhotic patients undergoing liver surgery. *Br J Anaesth* 2009, **102**:47-54.
46. Buettner M, Schummer W, Huettemann E, Schenke S, van HN, Sakka SG: Influence of systolic-pressure-variation-guided intraoperative fluid management on organ function and oxygen transport. *Br J Anaesth* 2008, **101**:194-199.
47. Kubitz JC, Forkl S, Annecke T, Kronas N, Goetz AE, Reuter DA: Systolic pressure variation and pulse pressure variation during modifications of arterial pressure. *Intensive Care Med* 2008, **34**:1520-1524.
48. Pearse R, Dawson D, Fawcett J, Rhodes A, Grounds RM, Bennett ED: Changes in central venous saturation after major surgery, and association with outcome. *Crit Care* 2005, **9**:R694-R699.
49. Multicentre study on peri- and postoperative central venous oxygen saturation in high-risk surgical patients. *Crit Care* 2006, **10**:R158.

doi: 10.1186/cc9070

Cite this article as: Beneš et al., Intraoperative fluid optimization using stroke volume variation in high risk surgical patients: results of prospective randomized study *Critical Care* 2010, **14**:R118

Submit your next manuscript to BioMed Central
and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



6.2.2 Balanced study groups in a randomized trial - authors' response

Autoři: Benes J., Chytra I., Pradl R., Kasal E.

Publikováno v časopisu *Critical Care* 2011, 15:460; doi:10.1186/cc10549, ISSN: 1364-8535;

Impakt faktor časopisu 4,6

Článek je reakcí na komentář čtenáře uveřejněný v internetové podobě časopisu *Critical Care* [198].

COMMENTARY

Balanced study groups in a randomized trial - authors' response

Jan Beneš*, Ivan Chytra, Richard Pradl and Eduard Kasal

See related research by Beneš et al., <http://ccforum.com/content/14/3/R118>

Thank you for giving us the chance to reply to the comment raised by Dr Munis [1]. As we wrote in the Materials and methods section of our article [2], we used a sealed envelope, simple randomization procedure in a 1:1 proportion of intervention to control. No stratification was performed, although there are some factors affecting the study group homogeneity.

The strict inclusion and exclusion criteria resulted in a narrow spectrum of patients in the study: 'healthier' patients were not entered, and 'sicker' patients usually underwent a less invasive procedure. Also, disease prevalence is not independent in such a homogenous group; for instance, patients undergoing abdominal aortic surgery (comprising 66% of included patients) were mostly men aged over 60 years and smokers. The association with peripheral artery disease is given by the procedure itself; hypertension, ischemic heart disease and pulmonary pathologies are common. When the procedure distribution is balanced, the same could be expected with associated variables. This can affect similar balancing observed in other optimization studies [3-5].

Also, we have to admit that the list of demographic data (Table 2 in [2]) was not comprehensive. Some screened, but not entirely important, conditions were omitted for reasons of conciseness. The absence of these rarer states could contribute to the image of balanced study groups. These conditions are now listed in Table 1 here.

In conclusion, though our study was not intentionally stratified, the population homogeneity and dependence on disease prevalence could create some sort of 'pre-stratification'. With the inclusion of the rare conditions, however, the groups are not that balanced. We hope our explanation helps to elucidate and answer the problem raised by Dr Munis.

Table 1. Chronic disease conditions

Condition	Vigileo group (N = 60)	Control group (N = 60)	P-value
Pancreatitis in anamnesis	2 (3%)	0 (0%)	0.4758
Obesity	5 (8%)	10 (17%)	0.2695
Pulmonary embolism in anamnesis	5 (8%)	2 (3%)	0.4360
Chronic liver disease (usually mild to severe)	5 (8%)	2 (3%)	0.4360

Competing interests

After publishing the original article, JB received speaker's fees from Edward Lifesciences Inc. The other authors declare that they have no other competing interests.

Acknowledgements

The study was supported by a research grant of Czech Ministry of Education, MSM0021620819.

Published: 8 December 2011

References

1. Request for clarification of randomization method [<http://ccforum.com/content/14/3/R118/comments>]
2. Beneš J, Chytra I, Altmann P, Hluchy M, Kasal E, Svitak R, Pradl R, Stepan M: Intraoperative fluid optimization using stroke volume variation in high risk surgical patients: results of prospective randomized study. *Crit Care* 2010, 14:R118.
3. Van der Linden PJ, Dierckx A, Wilms S, Balkens B, De Hert SG: A randomized controlled trial comparing an intraoperative goal-directed strategy with routine clinical practice in patients undergoing peripheral arterial surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2010, 27:788-793.
4. Boyd O, Grounds RM, Bennett ED: A randomized clinical trial of the effect of deliberate perioperative increase of oxygen delivery on mortality in high-risk surgical patients. *JAMA* 1993, 270:2699-2707.
5. Mayer J, Boldt J, Mangstl A, Rohm K, Suttner S: Goal-directed intraoperative therapy based on autocalibrated arterial pressure waveform analysis reduces hospital stay in high-risk surgical patients: a randomized, controlled trial. *Crit Care* 2010, 14:R118.

doi:10.1186/cc10549
Cite this article as: Beneš J, et al.: Balanced study groups in a randomized trial - authors' response. *Critical Care* 2011, 15:460.

*Correspondence: benešj@fnplzn.cz
Department of Anesthesiology and Intensive Care, Charles University hospital, alej Svobody 80, Plzeň, 304 60, Czech Republic

6.2.3 Perioperative hemodynamic optimization – a way to individual goals

Autoři: Beneš J., Pradl R., Chytra I.:

Přijato k publikaci v knize Vincent J.L.: Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine 2012, Springer

Přiložený text je vyžádanou kapitolou v ročence intenzivní a urgentní medicíny publikované u příležitosti 32nd International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine v Bruselu. Vzhledem k datu publikace knihy je přiložen text v podobě zaslané k editaci.

Perioperative hemodynamic optimization – a way to individual goals

Jan Benes, Richard Prادل and Ivan Chytra

Introduction

Perioperative goal directed therapy (GDT) and hemodynamic optimization belongs for almost thirty years on the schedule of anesthesiology and intensive care meetings. The idea that morbidity [1,2], incidence of infectious complications [3] and even short term [4] or long-term mortality [5] can be affected by improving hemodynamic status and oxygen delivery to organs in the moment of surgical trauma is very attractive. Since 1988 when Shoemaker et al. published their study [6] many things have changed in the approach to high risk surgical patients including less invasive therapies and new surgical methods. Hemodynamic monitoring possibilities have been spreading widely as well. Still the problem of hemodynamic optimization hardly moved from the hypothetical level of controlled trials to every-day practice in many institutions. Although there is a strong movement towards adoption of this principle via national guidelines [7] a community of believers (mostly from the academic field) is opposed by the practicing “infidels”. In a recently published survey among North American and European anesthesiologists only 35% of respondents use some cardiac output monitoring for high risk surgical patients [8]. Lees et al. [9] named the following controversies as the major reasons for not-adopting GDT:

- The right population (the problem with defining the high risk patients and surgery)
- The protocol itself (heterogeneity of goals, interventions and monitoring tools)
- Logistic reasons (economic and personal issues)

However without elucidating the practical issues, first, we will be hardly able to convince the staff of operating theatres and postoperative

intensive care units (ICU) to accept GDT and the hospital management to cover additional expenses.

Identifying and monitoring the high risk population

Given the number of diagnostic tools and monitoring techniques it is improbable for us to be ever able to find one supreme the others. As one size never fits all, the individualization was proposed into the patient-monitor relationship using a stepwise approach guided by actual hemodynamic and laboratory markers with escalating the invasivity of monitoring accordingly [10]. Kirov et al. further adapted this proposal onto surgical population adding patient and surgery related factors to constitute a two-dimensional decision scheme [11]. Defining high risk by using the Boyd’s and Jackson’s assumption [12] (the patients having a mortality risk of more than 5% due to their health conditions or undergoing surgery associated with 5% risk of death) has one drawback. Those ones with intermediate health-related risk under intermediate surgery-risk conditions can reach the “high-risk” threshold too and should not be missed. By adapting this two-dimensional stratification not only risk assessment is possible, but also the reasonable goals for therapy and predicted outcome benefit could be estimated (Figure 1). Brienza et al [13] provided a meta-analysis of GDT influence on the risk of death according to the control group mortality. They found that even though there is a mortality reduction in the overall population (30 studies, 4874 patients, odds ratio 0.54; 95% confidence interval 0.38 - 0.77), the high risk group (mortality > 10%) had the risk further lowered (odds ratio 0.38; 95% confidence interval 0.25-0.57). The effect vanished in lower risk groups (both 5-10% and below 5%). However even within these lower-mortality groups a reduction in organ and infectious complications could be observed [1-3]. On the other hand studies performed on patients with

very low risk (ASA 1-3, peripheral surgery) showed no outcome benefit [14,15]. The question still remains whether no benefit was proved because these studies were underpowered to show the reduction in rate of complications or there is none.

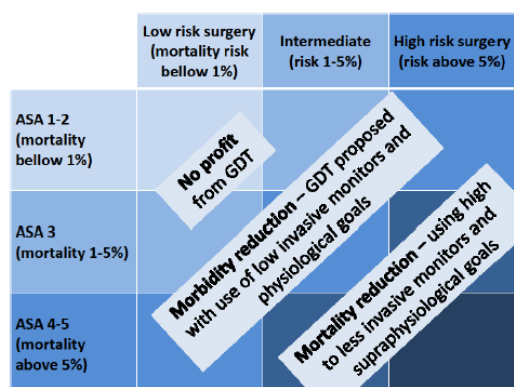


Figure 1 - Distribution of outcome benefits among different risk groups – a two dimensional scheme

Legend: ASA - American Society of Anesthesiologists' physical status classification, GDT - Goal Directed Therapy.

Defining the goals

The quite extensive meta-analytical work performed in last few years substitutes the missing large multicentric study. There have been probably more than 34 different randomized trials published till today with about 5200 patients included. Their protocols differ substantially. In the Table 1 a list of 20 recent studies (published since the year 2002) is given. Within these trials three of them used pulmonary artery catheter, 7 used esophageal Doppler device, one central venous catheter and 9 studies used some sort of arterial pressure waveform analysis (2 of them in combination with the dilution technique). Three major groups of protocol goals could be distinguished: the oxygen delivery supranormal values (4 studies), maximization of the stroke volume (14 studies) and oxygen extraction targets (2 studies). In some trials these goals overlap [16,17], in some others the only target was normalization of the cardiac index [14,18]. In 2002 the Kern's and Shoemaker's meta-analysis of previous optimization efforts was published [19]. This work is an important milestone as it emphasized some important issues regarding hemodynamic

optimization. First, the role of early treatment was stressed, it means the optimization is only reasonable if it started before organ dysfunction develops. The therapeutic effect of GDT appears to be related to the microvascular flow improvement and local tissue oxygen delivery due to increased global parameters of the oxygen delivery [20]. A local hemodynamic derangement resulting in ischemia/reperfusion injury, ensuing inflammation, cell dysfunction and possible death, both manifesting as organ failure, is the pathophysiological background of the hypoperfusion induced injury. Increasing amount of the oxygen delivered into failed organs or dead cells is futile. Actually, there is a strong suspicion that it can even promote the injury by increasing the oxygen reactive species production [21]. The second important information coming from Kern's and Shoemaker's meta-analysis was the disproportion in the effect of supranormal values on the high and the low mortality group. This lack of benefit set the proposed "supranormal" values of the oxygen delivery and hemodynamic status into question.

The Shoemaker's supranormal values

Hamilton cited in a large meta-analysis [4] nine studies, where the oxygen delivery index (DO₂I) of more than 600 ml/min/m² was used as therapeutic goal. All of them showed either a morbidity or mortality benefit. The extent of postoperative higher-than-normal circulatory conditions was evaluated by Shoemaker [6] and median values of survivors were proposed to be goals of intervention for other high risk patients as well. Originally Shoemaker proposed a group of hemodynamic indices (DO₂I >600 ml/min/m², VO₂I >170 ml/min/m², CI >4.5 l/min/m²), but as oxygen delivery is from the physiology perspective the most important one in majority of following studies only DO₂I was used as the goal of therapy. There are some hazards associated with the use of preset (and fixed) supranormal goals in every patient and every condition. When the definition of median is accounted there is one half of survivors in the Shoemaker's primary population who didn't reach the supranormal values. It is not clear if they could not reach these goals due to inability to increase their cardiac performance or there was no physiologic need. Nevertheless driving these patients with pharmacologic agents (fluids and inotropes) to reach these goals could possibly pose unnecessary risks. In the study by Lobo et al [22]

a substantial part of protocol group patients (58%) were unable to reach the predefined goals although they received higher doses of dobutamine ($19 \pm 12 \mu\text{g/kg/min}$ vs. $9.6 \pm 5.2 \mu\text{g/kg/min}$ in achievers) and fluids (median value 6.5 vs. 4 liters). Mortality of these protocol non-achievers was actually higher than that of those control patients who spontaneously achieved these predefined oxygen delivery goals. The values of oxygen consumption and extraction were higher in the protocol group than in the control referring to possible negative influences of interventions. In the study done by Pearse et al. [17] 21% of patients allocated to protocol group didn't reach the proposed goals of oxygen delivery index 600 ml/min/m^2 . These non-achievers suffered from increased incidence of cardiac morbidity: six of them had severe tachycardia and one myocardial infarction. This emphasize risks of deliberate inotropic support. On the other hand in another study performed by Lobo et al. [23] values of the mixed venous saturation in optimized group reached 83-86%. These values are probably by far too high than necessary. The number of patients who were unable to reach the predefined supranormal targets or were possibly "overtreated" is not negligible and there should be some mechanism integrated in our protocols to hinder the pursuit after fixed hemodynamic goals in a judicious level. The right question concerning the oxygen delivery should not probably be asked whether it is normal compared to some arbitrary value but if it is adequate to body needs. When we decide to drive our goals and patients above physiological level we should be more supra-adequate than supra-normal. To assess the adequacy we need to look at the other (venous) side of circulation.

Optimization of position on the Frank-Starling curve

Achieving stroke volume maximization is another concept of the optimization the status in the perioperative care. It was firstly proposed by Mythen [24] and consequently by Sinclair [25] in their protocols. A great contribution to this change in perception of the optimization was the use of the different monitoring technique. Both Mythen and Sinclair used esophageal Doppler instead of the pulmonary artery catheter. This allowed them to use corrected flow time as a better predictor of the fluid responsiveness to monitor the position of the patient on the Frank-Starling curve. The best heart performance under given contractile state is reached by using

consecutive fluid boluses to achieve the initiation of the flat portion of the curve. So are the best-obtainable conditions achieved, which are surely not normal, but still possible within physiologic limits. Fluid loading could be guided either by change in the stroke volume observed after fluid challenge or by different fluid responsiveness parameters. Use of dynamic change in stroke volume instead of the exact value and/or predictors obtainable without hemodynamic measurements makes the concept very attractive and far reaching. There have been 14 studies published since year 2002 (listed in Table 1) using the stroke volume maximization as a part of protocol. Most of these trials showed a morbidity reduction. Esophageal Doppler (7 studies) and arterial pressure waveform analysis (5 studies) were used to assess the hemodynamic status. In two studies only fluid responsiveness predictors were used to drive the protocol without contribution of hemodynamic variables which were neither accounted [15] or even not measured [26]. This low invasiveness and use of peripherally obtainable predictors poses on the other hand an indispensable risk. Corrected flow time showed to be a better predictor of the positive reaction to fluid challenge than filling pressures [27], but its value is inversely proportional to systemic resistance. This could pose some limitations when used under anesthesia conditions with its vasodilatory potential. Arterial pressure wave analysis devices are connected with assessing the fluid responsiveness by so called dynamic predictors - variations of stroke volume or arterial pressure induced by ventilation. The limits of these parameters are well described elsewhere [28]. The three most important include: the need for sedation, artificial ventilation and regular heart rhythm. Using the change of the stroke volume (usually 10%) is probably the safest way how to reach the plateau of Frank-Starling curve as it is applicable under many different conditions including spontaneous ventilation or vasoplegia. When the used device is precise enough the issue of the accuracy is of the lesser importance because relative changes are accounted, this enables the use of noncalibrated monitors.

The second limitation of the stroke volume maximization use is that it merely exploit the limits of given heart and that even the optimal fluid loading does not have to increase the oxygen delivery to satisfactory level, especially in patients with advanced heart dysfunction. In the study by Pearse [17] dopexamine infusion was ordered by the

protocol to reach DO₂I of 600 ml/min/m² after the stroke volume was maximized. Such inotropic support was necessary in 55 of 62 patients (89%). Cecconi et al. [16] described that 55% of optimally loaded patients needed dobutamine infusion to reach the same target. Lobo et al [23] compared the effect of fluids and inotropes versus fluids only on the ability to reach this oxygen delivery goal. They observed a high proportion of non-achievers in the fluids only group (28% during anesthesia and 64% during ICU stay) with consecutive increase of pulmonary edema and heart failure incidence in this group. Both groups received similar amounts of fluids guided by pulmonary occlusion pressures, so the major difference could be attributed to inotropic agents. The use of fluids only, and especially crystalloids, for optimization is also not without consequences. Under different pathological conditions as surgical trauma a dysfunction of vessel wall permeability and glycocalyx layer occurs, increasing the extravascular fluid leak [29]. The resulting interstitial edema prolongs diffusion distance for oxygen and so deteriorates the local cells oxygen delivery. Hildebrandt et al observed a better oxygen tension in the perianastomotic tissue when colloids were used for intraoperative GDT and steep deterioration when only crystalloids were infused [30]. The last issue to consider during the stroke volume maximization is the change of loading conditions due to changes in vascular tone, or those induced by mechanical ventilation and positive end-expiratory pressure. In common population these limits are of a quite small impact, but can influence the approach in some situations as for instance reversible vasoparalysis during regional anesthesia [16]. Within the named limits the stroke volume maximization is probably the best way how to start intraoperative fluid optimization, which could satisfy the requirements of the organism in some patients with preserved functional limits. In patients with diminished cardiovascular performance, another supportive treatment would be necessary. Nevertheless next steps have to follow in both cases in order to evaluate the adequacy of achieved global and local oxygen delivery (Figure 2).

The venous side of circulation

Donati et al.[31] published a protocol based on the use of the central venous catheter and evaluated the surrogate marker of oxygen delivery adequacy – superior vena cava estimate

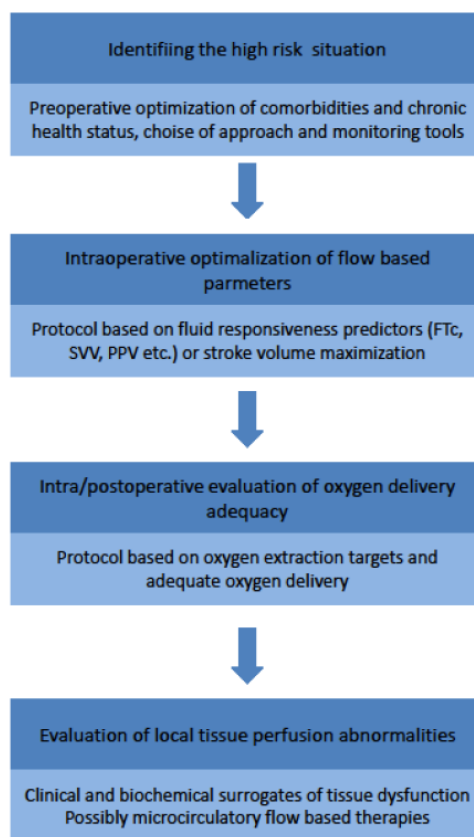


Figure 2 - Suggested “four-steps” algorithm for individualized goal directed therapy in high risk surgical patients

Legend: FTc – Corrected Flow Time, PPV – Pulse Pressure Variation, SVV – Stroke Volume Variation.

of oxygen extraction (O₂ER_e). They set the cut-off value for O₂ER_e on 27%, which equals the central venous saturation (ScvO₂) of 72-73% under normal oxygenation conditions. This is consistent with values proposed by other authors for the postoperative period [32,33] and also for treatment of sepsis [34,35]. The positive of the study is multicenter design and clear methodology including the protocol of the care. Two more studies were published using the venous saturation in the protocol. Kapoor et al. [36] used the goal of ScvO₂ > 70% in the first 8 postoperative hours in cardiac surgery patients as the second step after adequate fluid loading. The proposed intervention were packed red blood cells (target hematocrit > 30%) and dobutamine infusion. Polonen et al. [37] optimized cardiac surgery patients after admission to ICU for next 8 hours using the mixed venous saturation (SvO₂) higher than

70% and the lactate serum level below 2 mmol/l targets. Also in this protocol obtaining normal pulmonary artery occlusion pressure (PAOP 12-18 mmHg) and hemoglobin level preceded the proposed intervention with dobutamine. Oxygen extraction indices either from the central vein or pulmonary artery are a logical step assessing the effect of improved hemodynamic conditions. Their use in perioperative GDT was proposed by many authors [32,33], but some controversies have to be mentioned. First, there exists a large disproportion between values obtained under the general anesthesia and on conscious subjects. In a multicenter study on peri- and postoperative central venous saturation values higher than 80% were observed throughout the surgery with a drop after ICU admission. The similar drop was observed by Pearse et al. [33]. There are many reasons including diminished metabolism under the general anesthesia, mechanical ventilation on one side and pain, emergence from the anesthesia and shivering due to intraoperative fall in body temperature on the other. Using the central venous saturation as an estimate of mixed venous saturation isn't also without consequences as values from the upper part of the body do not have to correlate with SvO₂ in different pathological states [38].

Another drawback of the optimization method is given by the possible frequency of measurement. Owing to recent development in cardiac output monitoring possibilities we have got used to continuous measurement of hemodynamic indices. Under normal conditions for obtaining the venous oxygen saturation a blood sample is needed which can limit the frequency of decisive points in optimization protocol. In the study by Polonen et al. [37] an intermittent evaluation of goals was performed with the period of two hours between measurements. Following the protocol there were only four decisive points which didn't have to be enough to adapt the treatment. As a possible consequence a large number of non-achievers (43%) was observed in the trial. Use of the continuous measurement via some of the new optical catheter would possibly improve these results as well as applicability of this optimization goal, but impact of these devices has not been tested yet in the GDT trial setting. In general, using the extraction targets for the optimization gives way to a more physiologic process which is adaptive to individual patients needs. In view of the steep increase of oxygen consumption in the early postoperative setting this period is the probable golden hour of its use (Figure 2). One major disadvantage remains that the easily obtainable central venous saturation is

only an estimation of the global body oxygen extraction and knowledge of the invasive mixed venous saturation does not exclude regional perfusion abnormalities.

Evaluating possible tissue goals

All of described optimization goals as global hemodynamic parameters pose the risk of missing a local tissue hypoperfusion. Interventions done to reach these goals make local tissue perfusion abnormalities very unlikely, but cannot rule them out. There is a sparse evidence of using tissue oxygenation or perfusion goals for reaching the optimal hemodynamic state [39]. When considering local perfusion abnormalities their probable localization has to be identified in order to measure the affected tissue. Mythen et al. proposed the gastro-intestinal tract (GIT) to be one of the most affected organ systems and designed a GDT trial with maximal stroke volume goal and gastric tonometry measurements [24]. The protocol group showed markedly reduced signs of the gut hypoperfusion (higher pHi) and subsequent outcome improvement. Hildebrandt and co-workers [30] demonstrated in a porcine experiment the beneficial effect of goal-directed colloid infusion compared with goal-directed crystalloid and restricted crystalloid infusion regimes on gut tissue perfusion. Finally, Jhanji et al. [20] observed marked improvement of the sublingual microcirculatory flow and cutaneous tissue oxygen tension in the abdominal wall in patients optimized by using colloids and dopexamine infusion during ICU stay after the major GIT surgery. These studies support the assumption that the "local tissue perfusion" step is needed following fluid loading and reaching global oxygen delivery adequacy (Figure 2). However none of the assessment techniques available today is easy enough to be clinically acceptable for establishing a GDT protocol. It is also unclear whether the interventions used to optimize the global circulation (mostly fluids and inotropes) will be effective on the local level as well. New "tissue goals" could hasten our search for new interventions or adaptation of the old ones. Nevertheless an assessment of the possible local hemodynamic abnormality should be performed by using the standard clinical and biochemical markers (lactate, markers of organ injury). Diagnostic techniques as for instance clearance of the indocyanine-green dye, gastric mucosal tonometry, tissue oxygenation or

microcirculatory visualization, could be of value but their routine use is still elusive.

Conclusion

The use of individual goals for the perioperative hemodynamic optimization instead of arbitrary preset values should be encouraged. This can lead to utilize the physiologic potential of the given patient and hence minimize the negative risks of GDT. Potentially the compliance with the idea of the hemodynamic optimization would improve as well. Both adequate position on the Frank-Starling curve using fluid loading and increasing

oxygen delivery to reach adequate tissue oxygenation assessed by global extraction indices follow this principle of the physiologic hemodynamic optimization. Other goals including local microcirculatory or tissue perfusion parameters could add some important information and help to guide our optimization efforts, but their evaluation as therapy targets is still lacking.

Acknowledgement:

This work was supported by the research grant of the Czech Ministry of Education (MSM0021620819).

References

- Giglio MT, Marucci M, Testini M, Brienza N (2009) Goal-directed haemodynamic therapy and gastrointestinal complications in major surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth*, 103(5):637-646.
- Brienza N, Giglio MT, Marucci M, Fiore T (2009) Does perioperative hemodynamic optimization protect renal function in surgical patients? A meta-analytic study. *Crit Care Med*, 37(6):2079-2090.
- Dalfino L, Giglio MT, Puntillo F, Marucci M, Brienza N (2011) Haemodynamic goal-directed therapy and postoperative infections: earlier is better. a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*, 15(3):R154.
- Hamilton MA, Cecconi M, Rhodes A (2011) A Systematic Review and Meta-Analysis on the Use of Preemptive Hemodynamic Intervention to Improve Postoperative Outcomes in Moderate and High-Risk Surgical Patients. *Anesthesia & Analgesia*, 112(6):1392-1402.
- Rhodes A, Cecconi M, Hamilton M et al. (2010) Goal-directed therapy in high-risk surgical patients: a 15-year follow-up study. *Intensive Care Med*, 36(8):1327-1332.
- Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, Waxman K, Lee TS (1988) Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *Chest*, 94(6):1176-1186.
- Powell-Tuck J, Gosling P, Lobo D et al. (2009) British consensus guidelines on intravenous fluid therapy for adult surgical patients (GIFTASUP). Available at http://www.ics.ac.uk/downloads/2008112340_GIFTASUP%30FINAL_05-01-09.pdf Accessed 2009
- Cannesson M, Pestel G, Ricks C, Hoeft A, Perel A (2011) Hemodynamic monitoring and management in patients undergoing high risk surgery: a survey among North American and European anesthesiologists. *Crit Care*, 15(4):R197.
- Lees N, Hamilton M, Rhodes A (2009) Clinical review: Goal-directed therapy in high risk surgical patients. *Crit Care*, 13(5):231.
- Hofer CK, Cecconi M, Marx G, della Rocca G (2009) Minimally invasive haemodynamic monitoring. *Eur J Anaesthesiol*, 26(12):996-1002.
- Kirov MY, Kuzkov VV, Molnar Z (2010) Perioperative haemodynamic therapy. *Curr Opin Crit Care*, 16(4):384-392.
- Boyd O, Jackson N (2005) How is risk defined in high-risk surgical patient management? *Crit Care*, 9(4):390-396.
- Brienza N, Dalfino L, Giglio M (2011) Perioperative Hemodynamic Optimization. In: *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine, 1st edn.* Springer, pp.459-470.
- Van der Linden PJ, Dierick A, Wilmin S, Bellens B, De Hert SG (2010) A randomized controlled trial comparing an intraoperative goal-directed strategy with routine clinical practice in patients undergoing peripheral arterial surgery. *Eur J Anaesthesiol*, 27(9):788-793.
- Buettner M, Schummer W, Huettemann E, Schenke S, van Hout N, Sakka SG (2008) Influence of systolic-pressure-variation-guided intraoperative fluid management on organ function and oxygen transport. *Br J Anaesth*, 101(2):194-199.
- Cecconi M, Fasano N, Langiano N et al. (2011) Goal Directed Haemodynamic Therapy during elective total hip arthroplasty under regional anaesthesia. *Critical Care*, 15(3):R132.
- Pearse R, Dawson D, Fawcett J, Rhodes A, Grounds RM, Bennett ED (2005) Early goal-directed therapy after major surgery reduces complications and duration of hospital stay. A randomised, controlled trial [ISRCTN38797445]. *Crit Care*, 9(6):R687-R693.
- Goepfert MSG, Reuter DA, Akyol D, Lamm P, Kilger E, Goetz AE (2007) Goal-directed fluid management reduces vasopressor and catecholamine use in cardiac surgery patients. *Intensive Care Med*, 33(1):96-103.
- Kern J, Shoemaker W (2002) Meta-analysis of hemodynamic optimization in high-risk patients. *Crit Care Med*, 30(8):1686-1692.
- Jhanji S, Vivian-Smith A, Lucena-Amaro S, Watson D, Hinds C, Pearse R (2010) Haemodynamic optimisation improves tissue microvascular flow and oxygenation after major surgery: a randomised controlled trial. *Crit Care*, 14(4):R151.
- Altemeier WA, Sinclair SE (2007) Hyperoxia in the intensive care unit: why more is not always better. *Crit Care Med*, 13(1):73-78.
- Lobo S, Salgado P, Castillo V et al (2000) Effects of maximizing oxygen delivery on morbidity and mortality in high-risk surgical patients. *Crit Care Med*, 28(10):3396-3404.
- Lobo SM, Lobo FR, Polachini CA et al (2006) Prospective, randomized trial comparing fluids and dobutamine optimization of oxygen delivery in high-risk surgical patients [ISRCTN42445141]. *Crit Care*, 10(3):R72.

24. Mythen M, Webb A (1995) Perioperative plasma volume expansion reduces the incidence of gut mucosal hypoperfusion during cardiac surgery. *Arch Surg*, 130(4):423.
25. Sinclair S, James S, Singer M (1997) Intraoperative intravascular volume optimisation and length of hospital stay after repair of proximal femoral fracture: randomised controlled trial. *BMJ*, 315(7113):909-912.
26. Lopes MR, Oliveira MA, Pereira V, Lemos I, Auler J, Michard F (2007) Goal-directed fluid management based on pulse pressure variation monitoring during high-risk surgery: a pilot randomized controlled trial. *Crit Care*, 11(5):R100.
27. Lee JH, Kim JT, Yoon SZ et al (2007) Evaluation of corrected flow time in oesophageal Doppler as a predictor of fluid responsiveness. *Br J Anaesth*, 99(3):343-348.
28. Manik PE, Cavallazzi R, Vasu T, Hirani A (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):2642-2647.
29. Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Conzen P, Rehm M (2008) A rational approach to perioperative fluid management. *Anesthesiology*, 109(4):723-740.
30. Hildebrand LB, Kimberger O, Amberger M, Brandt S, Kurz A, Sigurdsson GH (2009): Crystalloids versus colloids for goal-directed fluid therapy in major surgery. *Crit Care*, 13(2):R40.
31. Donati A, Loggi S, Preiser JC et al. (2007) Goal-Directed Intraoperative Therapy Reduces Morbidity and Length of Hospital Stay in High-Risk Surgical Patients. *Chest*, 132(6):1817-1824.
32. Collaborative Study Group on Perioperative ScvO2 Monitoring (2006) Multicentre study on peri- and postoperative central venous oxygen saturation in high-risk surgical patients. *Crit Care Med*, 10(6):R158.
33. Pearse R, Dawson D, Fawcett J, Rhodes A, Grounds RM, Bennett ED (2005) Changes in central venous saturation after major surgery, and association with outcome. *Crit Care*, 9(6):R694-R699.
34. Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al. (2001) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock (1). *N Engl J Med*, 345(19):1368-1377.
35. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM et al. (2008) Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*, 36(1):296-327.
36. Kapoor P, Kakani M, Chowdhury U, Choudhury M, Lakshmy R, Kiran U (2008): Early goal-directed therapy in moderate to high-risk cardiac surgery patients. *Ann Card Anaesth*, 11(1):27-34.
37. Pölönen P, Ruokonen E, Hippeläinen M, Pöyhönen M, Takala J (2000) A prospective, randomized study of goal-oriented hemodynamic therapy in cardiac surgical patients. *Anesth Analg*, 90(5):1052-1059.
38. Shepherd SJ, Pearse RM (2009) Role of central and mixed venous oxygen saturation measurement in perioperative care. *Anesthesiology*, 111(3):649-656.
39. Turek Z, Sykora R, Matejovic M, Cerny V (2009) Anesthesia and the microcirculation. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*, 13(4):249-258.
40. Bonazzi M, Gentile F, Biasi GM et al. (2002) Impact of perioperative haemodynamic monitoring on cardiac morbidity after major vascular surgery in low risk patients. A randomised pilot trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 23(5):445-451.
41. Conway D, Mayall R, Abdul-Latif M, Gilligan S, Tackaberry C (2002) Randomised controlled trial investigating the influence of intravenous fluid titration using oesophageal Doppler monitoring during bowel surgery. *Anaesthesia*, 57(9):845-845.
42. Gan TJ, Soppitt A, Maroof M et al. (2002) Goal-directed intraoperative fluid administration reduces length of hospital stay after major surgery. *Anesthesiology*, 97(4):820-826.
43. Venn R, Steele A, Richardson P, Poloniecki J, Grounds M, Newman P (2002) Randomized controlled trial to investigate influence of the fluid challenge on duration of hospital stay and perioperative morbidity in patients with hip fractures. *Br J Anaesth*, 88(1):65-71.
44. Sandham JD, Hull RD, Brant RF et al. (2003) A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients. *N Engl J Med*, 348(1):5-14.
45. McKendry M, McGloin H, Saberi D, Caudwell L, Brady AR, Singer M (2004) Randomised controlled trial assessing the impact of a nurse delivered, flow monitored protocol for optimisation of circulatory status after cardiac surgery. *BMJ*, 329(7460):258.
46. Wakeling HG, McFall MR, Jenkins CS et al. (2005) Intraoperative oesophageal Doppler guided fluid management shortens postoperative hospital stay after major bowel surgery. *Br J Anaesth*, 95(5):634-642.
47. Noblett SE, Snowden CP, Shenton BK, Horgan AF (2006) Randomized clinical trial assessing the effect of Doppler-optimized fluid management on outcome after elective colorectal resection. *Br J Surg*, 93(9):1069-1076.
48. Chytra I, Pradl R, Bosman R, Pelnár P, Kasal E, Zidková A (2007) Esophageal Doppler-guided fluid management decreases blood lactate levels in multiple-trauma patients: a randomized controlled trial. *Crit Care*, 11(1):R24.
49. Beneš J, Chytra I, Altmann P et al. (2010) Intraoperative fluid optimization using stroke volume variation in high risk surgical patients: results of prospective randomized study. *Crit Care*, 14(3):R118.
50. Mayer J, Boldt J, Mengistu A, Rohm K, Suttner S (2010) Goal-directed intraoperative therapy based on autocalibrated arterial pressure waveform analysis reduces hospital stay in high-risk surgical patients: a randomized, controlled trial. *Crit Care*, 14(10):R18.

Table 1. Perioperative hemodynamic optimization studies (ten years overview)

First author	Year	No. of patients	Timing of the intervention	Type of GDT	Intervention	Device
Bonazzi [40]	2002	100	B, D,A (48)	DO2I(600)	F, I	PAC
Conway [41]	2002	57	D	SVMAX(FTc)	F	ED
Gan [42]	2002	100	D	SVMAX(FTc)	F	ED
Venn [43]	2002	59	D	SVMAX(FTc)	F	ED
Sandham [44]	2003	1994	B, D, A(24)	DO2I(550-600)	F, I, CA	PAC
McKendry [45]	2004	179	A(4)	SVMAX	F, CA	ED
Pearse [17]	2005	122	A(8)	SVMAX; DO2I(600)	F, I, CA	PWA
Wakeling [46]	2005	134	D	SVMAX(FTc)	F	ED
Lobo [23]	2006	50	B,D,A(24)	DO2I(600)	F, I	PAC
Noblett [47]	2006	103	D	SVMAX(FTc)	F	ED
Donati [31]	2007	135	D,A(24)	O2ER	F, I	CVC
Chytra [48]	2007	162	A(12)	SVMAX(FTc)	F	ED
Lopes [26]	2007	33	D	SVMAX(Dyn)	F	PWA
Goepfert [18]	2007	79	D,A(48)	CI(2,5)	F, CA	PWA
Kapoor [36]	2008	30	A(8)	SVMAX(Dyn);O2 ER; DO2I (450- 600)	F, I	PWA
Buettner [15]	2008	80	D	SVMAX(Dyn)	F, CA	PWA
Benes [49]	2010	120	D	SVMAX(Dyn)	F, I	PWA
Mayer [50]	2010	60	D	SVMAX(Dyn)	F, I, CA	PWA
Van der Linden [14]	2010	57	D	CI(2,5)	F, I	PWA
Cecconi [14,16]	2011	40	D,A(1)	SVMAX; DO2I(600)	F, I	PWA

Legend: Timing of intervention: B – before operation, D – during surgery, A – postoperatively (length of treatment in hours); Type of GDT: DO2I – oxygen delivery goal (target value), SVMAX – stroke volume maximization (parameter used), FTc – corrected flow time, Dyn – dynamic fluid responsiveness parameters, O2ER – oxygen extraction or venous saturation goal, CI – cardiac index goal (target value); Intervention: F – fluids, I – Inotropes, CA – other catecholamines; Device: PAC – pulmonary artery catheter, ED – Esophageal Doppler, PWA – Arterial Pressure Wave analysis, CVC – central venous catheter

6.2.4 Perioperační optimalizace hemodynamiky

Autoři: Beneš J., Chytra I.

Publikováno v časopise *Anest. Intenziv.Med.*,22,2011,č.2,p. 96-102, ISSN: 1214-2158

Přehledový článek byl ze své část obsahem vyzvané přednášky „Perioperační hemodynamická stabilizace“ uvedené na XVII. Kongresu ČSARIM ve Zlíně dne 9. 9. 2010.

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

Perioperační optimalizace hemodynamiky*

Beneš Jan, Chytra Ivan

Anesteziologicko-resuscitační klinika, Fakultní nemocnice Plzeň

Souhrn

Optimalizace hemodynamiky rizikových chirurgických nemocných nachází v perioperační medicíně stále větší uplatnění. V současné době je k dispozici mnoho důkazů potvrzujících úspěšnost tohoto postupu v prevenci vzniku pooperačních komplikací a snížení mortality. V článku je uveden souhrn a komentář recentních publikací se vztahem k problematice hemodynamické optimalizace v perioperačním období.

Klíčová slova: optimalizace hemodynamiky – perioperační tekutinová léčba – cílená hemodynamická léčba

Abstract

Perioperative haemodynamic optimization

Hemodynamic optimization of high-risk surgical patients has been increasingly used in the peri-operative setting. The benefit of this approach for the morbidity and mortality reduction in the postoperative period has been proved by many studies. In this article we summarize and comment on the articles published on perioperative goal-directed therapy.

Keywords: hemodynamic optimization – perioperative fluid therapy – goal-directed therapy

Anest. intenziv. Med., 22, 2011, č. 2, s. 00–00

Úvod

Morbidity a mortality spojená s anesteziologickou péčí je v celkové populaci velmi nízká. Podle dostupných dat bylo v ČR v roce 2009 zaznamenáno 893 časných úmrtí (do 24 hodin) při celkovém počtu 842 015 podaných anestezií (mortality 0,11 %) [1]. V rizikových skupinách může být ale úmrtnost několikanásobně vyšší, např. u výkonů delších dvou hodin činí již 0,35 %. Ze statistik z Velké Británie [2] vyplývá, že 80 % z celkové mortality tvoří relativně malá skupina rizikových nemocných (přibližně 12 %). Individuální úmrtnost pak převyšuje 5 %. Z mnoha studií a metaanalýz je zřejmé, že cílené postupy směřující k optimalizaci hemodynamických parametrů (GDT – Goal Directed Therapy) mohou u těchto nemocných významně zlepšit průběh perioperačního období. Přes množství pozitivních výsledků však není otázka GDT zcela uzavřena, a k běžnému užití těchto léčebných postupů je nutno zodpovědět celou řadu sporných otázek. Tento článek je zaměřen na přehled současné problematiky optimalizace hemodynamiky rizikových chirurgických nemocných.

Současný stav problému

Do současné doby bylo v impaktovaných časopi-

sech publikováno více než 30 studií zabývajících se optimalizací hemodynamiky chirurgických nemocných. Z těchto studií jsou pouze 2 multicentrické [3, 4] a jedna zabývající se dlouhodobým výstupem (15letá mortality) [5]. Metodiky a vědecká úroveň jednotlivých studií se významně liší. Publikované studie zahrnují kompletní spektrum monitorovacích technik (plicnicový katétr, jícnový doppler, analýza tepové křivky) a cílových parametrů. Pravděpodobně nejucelenější představu o vlivu GDT na pooperační průběh u rizikových chirurgických pacientů poskytují dvě nedávno publikované metaanalýzy italských autorů [6, 7].

Brienza et al. [6] sledovali výskyt renálního selhání u 20 vybraných studií zahrnujících 4220 nemocných. Po pečlivé analýze jednotlivých studií s ohledem na jejich kvalitu a hodnocení sledované komplikace je zřejmý významný podíl GDT na snížení rizika vzniku pooperačního renálního insuficience [poměr šancí (Odds Ratio, OR) 0,64; 95 % interval spolehlivosti (95% CI – Confidence Interval) 0,5–0,83; p = 0,0007]. Snížení rizika vzniku pooperačního renálního selhání bylo patrné i při subanalýze s ohledem na časování intervence (před operací, v jejím průběhu nebo těsně po operaci), i na stanovené hemodynamické cíle (supranormální i normální). Riziko úmrtí při užití GDT je rovněž nižší [OR 0,5; 95% CI 0,31–0,8; p = 0,004], ale heterogenita jednotlivých hodnocených studií je velká. Druhá

*Souborná práce byla ze své části obsahem vyzvané přednášky „Perioperační hemodynamická stabilizace“ uvedeně na XVII. kongresu ČSARIM ve Zlíně dne 9. 9. 2010.

metaanalýza této skupiny autorů [7] se zabývala hodnocením gastrointestinálních (GIT) komplikací. Bylo do ní zařazeno 16 studií s celkovým počtem 3410 pacientů. Incidence závažných i méně závažných GIT komplikací byla v intervenčních skupinách významně snížena [OR 0,42; (95% CI 0,27–0,65), respektive OR 0,29 (95% CI 0,17–0,5)]. Mortalita nebyla hodnocena.

Významnost prevence vzniku pooperačních komplikací zdůraznila rozsáhlá retrospektivní studie [8], v níž byl u souboru téměř 106 tisíc amerických veteránů identifikován vznik komplikací do třicátého dne po operaci jako nezávislý faktor mortality, který vedl ke snížení mediánu přežití v 8letém horizontu o 69 %. Tyto výsledky pak potvrdila aktuálně otištěná analýza 15letého přežití [5] u populace původní studie Boyda et al. [9]. Medián přežití pacientů v intervenční skupině byl o 1107 dní delší [1781 vs 684; p = 0,005]. K významným faktorům ovlivňujícím přežití patřil vedle věku a zařazení do GDT protokolu také výskyt kardiálních komplikací do třicátého pooperačního dne.

I přes příznivé výsledky výše zmíněných analýz nepatří GDT u rizikových pacientů stále k běžným postupům. Užití GDT doporučují zatím pouze národní guidelines Velké Británie [10], jejichž zavedení však bylo provázáno výraznou kritikou [11]. Těmto doporučením předcházela pravděpodobně zatím jediná rozsáhlá cost/benefit analýza hemodynamické optimalizace [12]. K zásadním problémům GDT patří především nejednotnost a výše popsaná metodická rozdílnost jednotlivých prací. Lees et al. [13] definuje několik sporných bodů bránících širšímu užití GDT při chirurgických výkonech. Jsou to: nepřesná definice pojmu „ri-

zikový pacient“, nejednotnost v užitých postupech (monitorovací technika, cíle hemodynamické intervence, odlišný čas a způsob jejich dosažení) a omezení lidskými i ekonomickými zdroji.

Definice vysoce rizikového chirurgického pacienta

Nedostatečná definice cílové populace, je jedním z důvodů, proč perioperační GDT zatím nedoznala celoplošného uznání anesteziologickou obcí. Rizikovost bývá často stanovena podle počtu zemřelých/postižených pacientů v kontrolní skupině. Již v jedné z prvních metaanalýz [14] můžeme nalézt v tomto parametru významnou disproporcii. V historicky starších studiích mortalita často přesahuje 20 %, naopak v novějších často nedosahuje ani 15 %. Některé studie využívající méně invazivních monitorovacích prostředků, dokonce popisují nulovou mortalitu [15] a přínos GDT je prokazován pouze na tzv. měkkých cílech (snížení počtu komplikací, zkrácení doby hospitalizace apod.)

Boyd [16] navrhuje považovat za „vysoce rizikové“ nemocné s individuálním rizikem úmrtí vyšším než 5%, nebo pacienty podstupující operační výkon spojený s mortalitou vyšší než 5 %. Kritéria pro zařazení do protokolu optimalizace navržená Shoemakerem [17] byla postupně upravována Pearsem [18] a dalšími. Praktické dělení na rizika vázaná na pacienta a vázaná na operační výkon navrhl v nedávno publikovaném přehledovém článku Kirov et al. [19] – tabulka 1. Na jejich podkladě navrhuje přizpůsobení monitorování pacienta (tab. 2, 3). Je nutno mít na paměti, že navržená klinická kritéria, jakkoli intuitivně pře-

Tabulka 1. Klinická kritéria pro klasifikaci vysoce rizikového pacienta.

Pacientská kritéria	Kritéria vázaná na operační výkon
Chronická <ul style="list-style-type: none"> Onemocnění kardiovaskulárního nebo respiračního systému s významným omezením funkční výkonnosti Věk nad 70 let se středním omezením výkonnosti Akutní <ul style="list-style-type: none"> Těžká sepsa nebo septický šok Šokový stav nebo závažná hypovolémie Akutní orgánové selhání (ledviny, GIT, plíce) Akutní krevní ztráta (nad 2,5 l) 	<ul style="list-style-type: none"> Operační výkon delší než 2 hodiny Rozsáhlá operativní mimosrdce (kupř.: tumory GIT se střevními anastomozami, pneumonektomie, komplikované traumatologické a ortopedické výkony) Veliké/kombinované výkony na kardiovaskulárním systému (např. operace břišní aorty, kombinované kardiologické výkony s náhradou chlopní, nebo karotickou endarterektomií) Akutní operativní

Převzato a upraveno podle publikace [19].

Zkratky: GIT – gastrointestinální trakt

Tabulka 2. Návrh rozložení adekvátní hemodynamické monitorace s ohledem na rizikovost nemocného a výkonu.

	Nízké operační riziko	Střední operační riziko	Vysoké operační riziko
Málo rizikový pacient	Neinvazivní monitorace	Konvenční invazivní monitorace	Minimálně invazivní hemodynamická monitorace (úroveň 3)
Středně rizikový pacient	Konvenční invazivní monitorace	Minimálně invazivní hemodynamická monitorace (úroveň 3)	Málo invazivní hemodynamická monitorace (úroveň 4)
Vysoce rizikový pacient	Minimálně invazivní hemodynamická monitorace (úroveň 3)	Málo invazivní hemodynamická monitorace (úroveň 4)	Invazivní hemodynamická monitorace (úroveň 4-5)

Převzato a upraveno podle publikace [19].

Úroveň 3, úroveň 4, úroveň 4–5 – viz tabulka 3.

Tabulka 3. Schéma „stupňovitého“ přístupu hemodynamického monitorování

Úroveň 1 – neinvazivní monitorování	EKG, neinvazivní měření krevního tlaku, SpO ₂
Úroveň 2 – konvenční invazivní monitorování	invazivní arteriální tlak, centrální žilní tlak
Úroveň 3 – minimálně invazivní monitorování	analýza tepové křivky bez kalibrace, jícnový doppler
Úroveň 4 – málo invazivní monitorování	transpulmonální diluce v kombinaci s kalibrovanou analýzou tepové křivky, kontinuální monitorování ScvO ₂
Úroveň 5 – invazivní hemodynamická monitorování	plicnicový katétr, kontinuální SvO ₂
+ Úroveň 2–5 – transtorakální, eventuálně jícnová echokardiografie	

Převzato a upraveno podle publikací [28] a [19].

Zkratky: EKG – elektrokardiografie, SpO₂ – saturace hemoglobinu kyslíkem měřená pulzním oxymetrem, ScvO₂ – saturace hemoglobinu kyslíkem v horní duté žíle, SvO₂ – saturace hemoglobinu kyslíkem v plicní tepně.

svědčívá, jsou spíše orientační a jejich predikční hodnota nebyla nikdy blíže zkoumána. Stejně tak autoři neposkytují bližší upřesnění jednotlivých kategorií rizika vycházejícího z osoby pacienta a rizika operačního výkonu. Určitým vodítkem pro rozdělení operačního rizika může být studie Pearse et al. [2], podle které můžeme výkony s mortalitou pod 1 % považovat za málo rizikové (např. akutní apendektomie, elektivní transuretrální resekce prostaty či endoprotéza kyčle), a výkony s mortalitou nad 5 % pokládat za vysoce rizikové (neodkladné i plánované kombinované či cévní nitrobřišní a nitrohruďní výkony apod.). Pro stanovení rizika daného osobou nemocného je možno užít celou řadu skórovacích systémů zaměřených na predikci vzniku pooperačních komplikací (POSSUM [20], Goldmann [21], Lee [22]). Doporučené postupy americké kardiologické společnosti [23] navrhuje stanovení funkční kardiální výkonnosti pomocí metabolických ekvivalentů (METs). Pomocí testu kardiopulmonální výkonnosti (CPX – Cardiopulmonary Exercise Test) je možné určit anaerobní práh [24]. Základní představu může poskytnout i běžná klasifikace rizika podle americké anesteziologické společnosti (ASA – American Society of Anesthesiologists), kdy hodnoty ASA I-II představují nízké riziko, ASA III střední riziko a ASA IV–V riziko vysoké. Přes toto množství skórovacích systémů (a možná i díky němu) je definice vysoce rizikového nemocného stále nezřetelná. Systém navržený Kirovem je pravděpodobně, i při zmíněném omezení, vhodným postupem při rozhodování o monitorování a léčebné péči u těchto nemocných.

Dalším významným faktorem rozhodujícím o míře rizika je individuální reakce nemocného a jeho tolerance operační zátěže, která nemusí být z předoperačních vyšetření vždy předvídatelná. Včasně odhalení rizika hypovolémie, nízké cévní rezistence či sníženého srdečního výdeje z parametrů získaných zvolenou úrovní monitorování je nezbytným předpokladem pro okamžité zahájení náležité léčby. Běžné klinické parametry jako kapilární návrat, diuréza, krevní tlak či srdeční akce prokazatelně nemohou fungovat jako adekvátní cíle hemodynamické intervence [25]. Mohou ale, především ve spojení s laboratorními parametry (koncentrace laktátu či saturace žilní krve v horní duté žíle), upozornit na nutnost rozšíření hemodynamického monitorování.

Možnosti hemodynamického monitorování

Technické možnosti monitorování hemodynamiky za 40 let od průkopnických prací Shoemakera [26] znamenaly poměrně prudký vývoj, který reflektují historické i soudobé studie zabývající se problematikou optimalizace hemodynamiky. Ve výše zmíněné metaanalýze dvaceti studií [6] byl ve 12 případech pro hodnocení hemodynamiky užít plicnicový katétr, v 5 studiích jícnový doppler a jen ve 2 studiích byla užita analýza tepové křivky (LiDCO a Vigileo/FloTrac). Vedle plicnicového katétru je nejlépe popsáno užití jícnového dopplera, mimo jiné i díky systematickým analýzám jeho účinnosti [27] a ekonomického dopadu [12]. V britských národních doporučených postupech je navrženým prostředkem k dosažení maximalizace tepového objemu pro perioperační GDT tzv. „Flow based technology“ (level 1b) [10].

Volba monitorovací techniky by však měla zohlednit nejen přínos získaných informací, ale také riziko, které z užití dané techniky vyplývá. Tato zásada je zdůrazněna v „stupňovitém“ přístupu Hofera et al. [28] upraveném Kirovem [19]. Rozděluje monitorovací prostředky do pěti stupňů – od plně neinvazivních (běžně užívané EKG, neinvazivní měření krevního tlaku apod. – úroveň 1) až po maximálně invazivní (plicnicový katétr – úroveň 5) – viz tabulka 3. Na podkladě závažnosti pacientova stavu poté navrhuje navyšovat úroveň monitorování až do zisku adekvátních hemodynamických parametrů.

Otázka diskuse vlastní volby mezi jednotlivými dostupnými monitory na podkladě jejich ekonomické dostupnosti a klinické spolehlivosti významně přesahuje rozsah této práce, proto odkazujeme na texty zabývající se touto problematikou [13, 19, 28].

Cíle a načasování optimalizace

Cílem hemodynamické optimalizace chirurgického pacienta je zajištění adekvátní dodávky kyslíku všem tkáním a zabránění práce na kyslíkový dluh. Původní Shoemakerova [29] „supranormální“ kritéria (srdeční index nad 4,5 l/min/m², DO₂I – Oxygen Delivery Index nad 600 ml/min/m² a VO₂I – Oxygen Consumption Index nad 170 ml/min/m²) byla stanovena jako medián, kterého spontánně dosáhli přeživší nemocní. Přiměřený stupeň hyperkinetické cirkulace po operačním traumatu je tedy zcela obvyklý. Důležité je rozlišit ne-

mocné, kteří mají dostatečnou fyziologickou rezervu ke spontánnímu dosažení těchto cílů, a pacienty, jejichž kardiální výkonnost není dostatečná a vyžaduje intervenci.

U první skupiny pacientů pravděpodobně postačuje včasná a adekvátní náhrada cirkulujícího objemu tak, aby v okamžiku nutnosti zvýšení dodávky kyslíku vzestupem srdečního výdeje nedocházelo k nutnosti redistribuce objemu a kompenzatorním reakcím. U tohoto typu nemocných se při nedostatečné náhradě plazmatického objemu v perioperačním období spíše než s nárůstem mortality setkáváme se zvýšeným počtem orgánových a infekčních komplikací. Jejich příčinou často bývá regionální hypoperfuze. Cílem většiny GDT protokolů u této populace je snaha o dosažení maximálního tepového objemu s užitím různých ukazatelů pozitivní odpovědi na navýšení cirkulujícího objemu (tzv. fluid responsiveness). Postup spočívá v postupném podávání bolusů tekutin do dosažení ploché části Frank-Starlingovy křivky, tedy stavu optimálního srdečního výdeje a „euvoémie“. V souladu s Hoferovým „stupňovitým“ přístupem jsou v těchto protokolech užívány minimálně invazivní monitorovací techniky (jícnový doppler, přístroje založené na analýze tepové křivky).

Při užití jícnového dopplera [15, 30] je pro posouzení pozitivní odpovědi na navýšení plazmatického objemu užíván na srdeční frekvenci korigovaný ejekční čas levé komory (FTc – flow time corrected).

U přístrojů založených na analýze tepové křivky se uplatňuje sledování dynamického kolísání tepového objemu (SVV – Stroke Volume Variation) v průběhu řízené ventilace, nebo jeho koreláty – variace tlakové amplitudy (PPV – Pulse Pressure Variation) a variace systolického tlaku (SPV – Systolic Pressure Variation). Protokol užívající k hemodynamické optimalizaci PPV byl poprvé popsán u malé skupiny nemocných Lopesem et al. [31]. Příznivé výsledky užití automaticky stanovené variability tepového objemu (SVV přístrojem Vigileo/FloTrac) demonstrovala též nedávno publikovaná práce z našeho pracoviště [32].

Ačkoliv SVV a PPV jsou v současné době považovány za relativně přesné parametry hodnocení odpovědi na tekutinovou výzvu [33], je nutno při jejich užití splnit několik základních podmínek. Nemocní musí být řízeně ventilováni s dechovým objemem minimálně 8 ml/kg (hodnota PEEP a její vliv na měřené parametry nejsou dosud přesně stanoveny) [34] a srdeční rytmus musí být pravidelný (optimálně variabilita srdeční frekvence do 10 %) [35]. V úvahu je nutno brát též ovlivnění variace pulzního nebo systolického tlaku podáním vazopresorů [36]. Značně nesourodá jsou data definující optimální diskriminační hodnotu variace pro predikci příznivé odpovědi na tekutinovou výzvu. Z výše uvedených Marikovy metaanalýzy [33] vyplývá pro PPV a pro SVV optimální diskriminační hodnota variace 12,5 %, respektive 11,6 %. Zkušenosti však ukazují, že hodnoty SVV a PPV v rozmezí od 10 % do 15 % jsou pravděpodobně tzv. šedou zónou, kdy jejich výpovědní hodnota je nejistá. Dalším problémem

je automatizovaná kalibrace přístrojů a vliv dalších, dosud ne zcela poznáných, faktorů [37–39]. S ohledem na veliké množství spolupodílejících se faktorů je k provedení zodpovědného rozhodnutí vždy nutné zahrnout tyto dynamické parametry do širšího obrazu hemodynamických změn.

Ostatní, tzv. statické či volumetrické parametry jako plnicí tlaky obou komor (CVP – Central Venous Pressure, PCWP – Pulmonary Capillary Wedge Pressure), index enddiastolické plochy levé komory (LVEDAI – Left Ventricular End-Diastolic Area Index), nebo index celkového enddiastolického objemu (GEDVI – Global End-Diastolic Volume Index), nevykazují pro užití tekutinové výzvy dostatečnou prediktivní schopnost [33, 40]. Samostatnou kapitolou posouzení vhodnosti podání objemu je tzv. test zvednutí nohou popsán Lafancherem [41], jehož užití v průběhu operačního výkonu je však značně omezeno.

U nemocných se sníženou kardiální rezervou nelze předpokládat, že v případě zvýšených nároků zabezpečí dostatečnou dodávku kyslíku pouhé doplnění cirkulujícího objemu. U těchto pacientů je k zajištění adekvátní dodávky kyslíku užití pozitivně inotropních látek (dobutamin, dopexamin) prakticky nevyhnutelné, a přináší větší úspěšnost GDT než podávání tekutin samotných [18, 42]. V nedávno publikované práci hemodynamická léčba cílená k optimalizaci tepového objemu sice zajistila udržení průtoku krve mikrocirkulací sublinguální sliznice a kůže, avšak pouze kombinace maximálního tepového objemu s nízkou dávkou dopexaminu (0,5 µg/kg/min) vedla ke zlepšení průtoku mikrocirkulací a zvýšení tkáňové tenze kyslíku [43]. Naproti tomu podávání vysokých dávek inotropik příznivý účinek optimalizace vlivem nežádoucích účinků ruší [44].

Při zajištění dodávky kyslíku je nutno kromě péče o hemodynamiku věnovat též náležitou pozornost optimalizaci koncentrace hemoglobinu a jeho saturace kyslíkem. Na vznik orgánové hypoperfuze může upozornit zvýšená koncentrace laktátu (nad 2 mmol/l) nebo pokles saturace žilní krve v horní duté žíle (ScvO₂ pod 70 %). Ke stanovení optimální úrovně GDT je u těchto nemocných nezbytné užití odpovídajících technik monitorování hemodynamiky (transpulmonární termodiluce nebo plicnicový katétr).

Hledání individuální dynamické rovnováhy mezi aktuální spotřebou a dodávkou kyslíku se jeví jako nejlogičtější cíl optimalizace hemodynamiky vysoce rizikových nemocných [19]. Intervence vedoucí k optimalizaci by měla mírně předcházet, nebo být zahájena v okamžiku vzniku orgánové hypoperfuze. Nicméně pozitivní vliv na morbiditu může mít i GDT v časném pooperačním období [18, 30]. Příznivý efekt tohoto odloženého léčebného výkonu ovšem záleží na individuální toleranci orgánů k ischemicko-reperfučnímu inzultu.

Vliv způsobu dosažení cíle a volby roztoku k optimalizaci plazmatického objemu

Ne zcela jasným problémem perioperační optimalizace hemodynamiky je způsob, jak příslušných cílů

dosáhnout. Tato otázka úzce souvisí s obecnou diskusí o volbě množství (liberální vs restriktivní) a typu (krystaloidy vs koloidy) tekutinových náhrad. Mnohými autory bylo opakovaně prokázáno, že množství tekutiny ztracené v důsledku evaporace či přesunů v rámci organismu je relativně malé a nepřesahuje 1 ml/kg za hodinu [45]. Navíc příliš velký přívod tekutin vede k jejich přestupu do intersticiálního prostoru s následným vznikem intersticiálního otoku, prodloužením difuzní dráhy pro kyslík a zhoršením tkáňové oxygenace [46]. Zásadní funkci pro ovlivnění filtrace tekutiny na úrovni mikrocirkulace má podle aktuálních poznatků endovaskulární glykokalyxová membrána, která zvyšováním onkotického tlaku na rozhraní vaskulárního lumen snižuje únik tekutiny do intersticia [47]. Na podkladě tohoto revidovaného Starlingova principu jsou popisovány dva druhy přesunu tekutiny. Typ 1 je fyziologický a vede k vyrovnání tlakových a koncentračních gradientů (známé přerozdělení krystaloidních náhrad v poměru 1 : 4). K druhému typu přesunu tekutin dochází v případě zvýšení vaskulární permeability při porušení glykokalyxové membrány a vede nejen ke ztrátám vody a iontů, ale také proteinů, a vymytí onkotického gradientu. K rozvolnění glykokalyxové membrány dochází jednak v důsledku závažné reakce (operační trauma, ischemicko-reperfuze postižení apod.), ale také v důsledku vyplavení atrálního natriuretického peptidu (ANP – Atrial Natriuretic Peptide) při akutní hypervolémii [48]. Předpokladem úspěchu optimalizace hemodynamiky je dosažení a udržení „euvoémie“ bez současného rozvoje intersticiálního edému, proto je nezbytné přesun tekutin do intersticia (1. i 2. typu) co nejvíce omezit. Někteří autoři [49, 50] proto navrhují racionální kombinaci přívodu minimální fixní dávky krystaloidů k pokrytí perspiratione a ztrát diurézou (minimalizace úniku typu 1) s bolusy koloidu k udržení normovolémie užitím GDT principu (zabránění hypervolémie, a tedy aktivace úniku typu 2). Tento postup byl ve zvířecím experimentu spojen s výrazně zlepšeným průtokem mikrocirkulací tenkého i tlustého střeva, zvýšením tenze kyslíku ve stěně střeva i v tkáni v místě anastomózy [51, 52]. Problematika volby náhradních roztoků s ohledem na jejich chemické vlastnosti, vliv na acidobazickou rovnováhu a jaterní či ledvinové funkce přesahuje rámec naší práce, užití balancovaných roztoků poslední generace a izoonkotických koloidních náhrad se však jeví jako nejvhodnější.

Další spornou otázkou, spojenou s dosažením hemodynamických cílů, je užití katecholaminů a látek s pozitivně inotropním či vazodilatačním účinkem. Je zřejmé, že dosažení adekvátní dodávky kyslíku do tkání není bez užití inotropní podpory vždy možné. Některé již zmíněné práce prokazují jak lokální zlepšení tkáňové mikrocirkulace [43], tak příznivější pooperační výsledky u nemocných léčených kombinací objemové optimalizace a inodilatancia (dopexamin) [42].

Užití vazopresorů je naproti tomu v GDT protokolech zakotveno minimálně. Pouze protokol studie Mayera et al. [53] pracuje u pacientů s dostatečným srdeč-

ním výdejem s normalizací hodnoty středního arteriálního tlaku podáním infuze noradrenalinu. Podání vazopresorů, k udržení cévního tonu při reverzibilní vazodilataci navozené celkovou či regionální anestezí, je jako zábrana pooperační hypervolémie považováno za bezpečné a racionální [49]. Aplikaci vazopresorů by vždy měla předcházet snaha o zajištění dostatečného srdečního výdeje a měly by být podány jen k normalizaci patologicky snížené systémové vaskulární rezistence. Při monitorování hemodynamiky přístroji založenými na analýze tepové křivky [37] a variaci pulzního či systolického tlaku [36] je nutno též pamatovat na výše zmíněný vliv vazopresorů na výpočetní hodnotu měřených parametrů.

Závěr

Po téměř čtyřiceti letech od pionýrských prací Williama Shoemakera není otázka hemodynamické péče o chirurgické nemocné uzavřena. Přes velké množství prací, které se problematikou chirurgických rizikových pacientů zabývají, přetrvává v oblastech optimalizace hemodynamiky a tekutinové léčby několik kontroverzí. I tak je však zřejmý významný posun ve vnímání GDT, jako základního medicínského postupu. Tato změna paradigmatu je předpokladem k vytvoření obecných protokolů, které by se po náležitém ověření multicentrickými studii mohly stát základem pro vznik nadnárodních doporučení. Očekává nás pravděpodobně jedno z posledních kol tohoto maratónského běhu. Jak ale víme z problematiky neodkladné resuscitace, od první Safarovy práce do uveřejnění prvních národních doporučených postupů uplynulo 17 let a dalších 26 let pak trvalo vytvoření nadnárodních guidelines International Liaison Committee on Resuscitation. Naše pomyslná cílová rovinka může být ještě značně dlouhá.

Poděkování: Podpořeno výzkumným záměrem MSM 0021620819 „Náhrada a podpora funkce některých životně důležitých orgánů“.

Seznam užitých zkratk:

ANP – atrální natriuretický peptid (Atrial Natriuretic Peptide)
 CI – interval spolehlivosti (Confidence Interval)
 CPX – Cardiopulmonary Exercise test
 CVP – centrální žilní tlak (Central Venous Pressure)
 DO₂I – index dodávky kyslíku (Oxygen Delivery Index)
 FTc – korigovaný ejekční čas komory (Flow Time corrected)
 GDT – Goal-Directed Therapy
 GEDVI – index celkového enddiastolického objemu (Global End-Diastolic Volume Index)
 LVEDAI – index enddiastolické plochy levé komory (Left Ventricle End-Diastolic Area Index)
 METs – metabolický ekvivalent
 OR – poměr šancí (Odds Ratio)
 PCWP – tlak v zaklíněné (Pulmonary Capillary Wedge Pressure)
 PEEP – Positive Endexpiratory Pressure
 POSSUM – Physiologic and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and morbidity

PPV – variace tlakové amplitudy (Pulse Pressure Variation)
 ScvO₂ – saturace kyslíkem v žilní krvi vena cava superior
 SPV – variace systolického tlaku (Systolic Pressure Variation)
 SVV – variace tepového objemu (Stroke Volume Variation)
 VO₂I – index spotřeby kyslíku (Oxygen Consumption Index)

Literatura

1. Drábková, J. Statistika oboru anesteziologie a resuscitace ARO, KAR Česká republika 2009. *Referátový výběr z anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny*, 2010, 1, p. 5–12.
2. Pearse, R. M., Harrison, D. A., James, P., Watson, D., Hinds, C., Rhodes, A. et al. Identification and characterisation of the high-risk surgical population in the United Kingdom. *Crit. Care*, 2006, 10, p. R81.
3. Sandham, J. D., Hull, R. D., Brant, R. F., Knox, L., Pineo, G. F., Doig, C. J. et al. A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 348, p. 5–14.
4. Donati, A., Loggi, S., Preiser, J. C., Orsetti, G., Munch, C., Gabbanelli, V. et al. Goal-directed intraoperative therapy reduces morbidity and length of hospital stay in high-risk surgical patients. *Chest*, 2007, 132, p. 1817–1824.
5. Rhodes, A., Cecconi, M., Hamilton, M., Poloniecki, J., Woods, J., Boyd, O. et al. Goal-directed therapy in high-risk surgical patients: a 15-year follow-up study. *Intensive Care Med.*, 2010, 36, p. 1327–1332.
6. Brienza, N., Giglio, M. T., Marucci, M., Fiore, T. Does perioperative hemodynamic optimization protect renal function in surgical patients? A meta-analytic study. *Crit Care Med.*, 2009, 37, p. 2079–2090.
7. Giglio, M. T., Marucci, M., Testini, M., Brienza, N. Goal-directed haemodynamic therapy and gastrointestinal complications in major surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br. J. Anaesth.*, 2009, 103, p. 637–646.
8. Khuri, S. F., Henderson, W. G., DePalma, R. G., Mosca, C., Healey, N. A., Kumbhani, D. J. Determinants of long-term survival after major surgery and the adverse effect of postoperative complications. *Ann. Surg.*, 2005, 242, p. 326–341.
9. Boyd, O., Grounds, R. M., Bennett, E. D. A randomized clinical trial of the effect of deliberate perioperative increase of oxygen delivery on mortality in high-risk surgical patients. *JAMA*, 1993, 270, p. 2699–2707.
10. Powell-Tuck, J., Gosling, P., Lobo, D. N., Allison, S. P., Carlson, G. L., Gore, M. et al. British Consensus Guidelines on Intravenous Fluid Therapy for Adult Surgical Patients – GIFTASUP. Dostupné na [www: http://www.bapen.org.uk/pdfs/bapen_pubs/giftasup.pdf](http://www.bapen.org.uk/pdfs/bapen_pubs/giftasup.pdf). 2010. Ref Type: Electronic Citation
11. Liu, B., Finfer, S. Intravenous fluids in adults undergoing surgery. *BMJ*, 2009, 338, p. b2418.
12. Mowatt, G., Houston, G., Hernandez, R., de VR, Fraser, C., Cuthbertson, B. et al. Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of oesophageal Doppler monitoring in critically ill and high-risk surgical patients. *Health Technol. Assess.*, 2009, 13, p. iii-xii, 1.
13. Lees, N., Hamilton, M., Rhodes, A. Clinical review: Goal-directed therapy in high risk surgical patients. *Crit. Care*, 2009, 13, p. 231.
14. Kern, J. W., Shoemaker, W. C. Meta-analysis of hemodynamic optimization in high-risk patients. *Crit. Care Med.*, 2002, 30, p. 1686–1692.
15. Wakeling, H. G., McFall, M. R., Jenkins, C. S., Woods, W. G., Miles, W. F., Barclay, G. R. et al. Intraoperative oesophageal Doppler guided fluid management shortens postoperative hospital stay after major bowel surgery. *Br. J. Anaesth.*, 2005, 95, p. 634–642.
16. Boyd, O., Jackson, N. How is risk defined in high-risk surgical patient management? *Crit. Care*, 2005, 9, p. 390–396.
17. Shoemaker, W. C., Wo, C. C., Thangathurai, D., Velmahos, G., Belzberg, H., Asensio, J. A. et al. Hemodynamic patterns of survivors and nonsurvivors during high risk elective surgical operations. *World J. Surg.*, 1999, 23, p. 1264–1270.
18. Pearse, R., Dawson, D., Fawcett, J., Rhodes, A., Grounds, R. M., Bennett, E. D. Early goal-directed therapy after major surgery reduces complications and duration of hospital stay. A randomised, controlled trial [ISRCTN38797445]. *Crit. Care*, 2005, 9, p. R687–R693.
19. Kirov, M. Y., Kuzkov, V. V., Molnar, Z. Perioperative haemodynamic therapy. *Curr. Opin. Crit. Care*, 2010, 16, p. 384–392.
20. Copeland, G. P., Jones, D., Walters, M. POSSUM: a scoring system for surgical audit. *Br. J. Surg.*, 1991, 78, p. 355–360.
21. Goldman, L., Caldera, D. L., Nussbaum, S. R., Southwick, F. S., Krogstad, D., Murray, B. et al. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. *N. Engl. J. Med.*, 1977, 297, p. 845–850.
22. Lee, T. H., Marcantonio, E. R., Mangione, C. M., Thomas, E. J., Polanczyk, C. A., Cook, E. F. et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation*, 1999, 100, p. 1043–1049.
23. Fleisher, L. A., Beckman, J. A., Brown, K. A., Calkins, H., Chaikof, E., Fleischmann, K. E. et al. ACC/AHA 2006 guideline update on perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery: focused update on perioperative beta-blocker therapy: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery): developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society for Vascular Medicine and Biology. *Circulation*, 2006, 113, p. 2662–2674.
24. Older, P., Hall, A., Hader, R. Cardiopulmonary exercise testing as a screening test for perioperative management of major surgery in the elderly. *Chest*, 1999, 116, p. 355–362.
25. Meregalli, A., Oliveira, R. P., Friedman, G. Occult hypoperfusion is associated with increased mortality in hemodynamically stable, high-risk, surgical patients. *Crit. Care*, 2004, 8, p. R60–R65.
26. Shoemaker, W. C., Montgomery, E. S., Kaplan, E., Elwyn, D. H. Physiologic patterns in surviving and nonsurviving shock patients. Use of sequential cardiorespiratory variables in defining criteria for therapeutic goals and early warning of death. *Arch. Surg.*, 1973, 106, p. 630–636.
27. Abbas, S. M., Hill, A. G. Systematic review of the literature for the use of oesophageal Doppler monitor for fluid replacement in major abdominal surgery. *Anaesthesia*, 2008, 63, p. 44–51.
28. Hofer, C. K., Cecconi, M., Marx, G., Della R. G. Minimally invasive haemodynamic monitoring. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 2009, 26, p. 996–1002.
29. Shoemaker, W. C., Appel, P. L., Kram, H. B., Waxman, K., Lee, T. S. Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *Chest*, 1988, 94, p. 1176–1186.
30. Chytra, I., Pradl, R., Bosman, R., Pelnar, P., Kasal, E., Zidkova, A. Esophageal Doppler-guided fluid management decreases blood lactate levels in multiple-trauma patients: a randomized controlled trial. *Crit. Care*, 2007, 11, p. R24.
31. Lopes, M. R., Oliveira, M. A., Pereira, V. O., Lemos, I. P., Auler, J. O., Jr., Michard, F. Goal-directed fluid management based on pulse pressure variation monitoring during high-

- risk surgery: a pilot randomized controlled trial. *Crit. Care*, 2007, 11, p. R100.
32. Beneš, J., Chytra, I., Altmann, P., Hluchy, M., Kasal, E., Svitak, R. et al. Intraoperative fluid optimization using stroke volume variation in high risk surgical patients: results of prospective randomized study. *Crit. Care*, 2010, 14, p. R118.
 33. Marik, P. E., Cavallazzi, R., Vasu, T., Hirani, A. Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature. *Crit. Care Med.*, 2009, 37, p. 2642–2647.
 34. De, B. D., Heenen, S., Piagnerelli, M., Koch, M., Vincent, J. L. Pulse pressure variations to predict fluid responsiveness: influence of tidal volume. *Intensive Care Med.*, 2005, 31, p. 517–523.
 35. Umgelter, A., Reindl, W., Schmid, R. M., Huber, W. Is supra-ventricular arrhythmia a reason for the bad performance of the FlowTrac device? *Crit. Care*, 2007, 11, p. 406.
 36. Kubitz, J. C., Forkl, S., Annecke, T., Kronas, N., Goetz, A. E., Reuter, D. A. Systolic pressure variation and pulse pressure variation during modifications of arterial pressure. *Intensive Care Med.*, 2008, 34, p. 1520–1524.
 37. Kubitz, J. C., Annecke, T., Forkl, S., Kemming, G. I., Kronas, N., Goetz, A. E. et al. Validation of pulse contour derived stroke volume variation during modifications of cardiac afterload. *Br. J. Anaesth.*, 2007, 98, p. 591–597.
 38. Lahner, D., Kabon, B., Marschalek, C., Chiari, A., Pestel, G., Kaider, A. et al. Evaluation of stroke volume variation obtained by arterial pulse contour analysis to predict fluid responsiveness intraoperatively. *Br. J. Anaesth.*, 2009, 103, p. 346–351.
 39. Perel, A. Automated assessment of fluid responsiveness in mechanically ventilated patients. *Anesth. Analg.*, 2008, 106, p. 1031–1033.
 40. Solus-Biguet, H., Fleyfel, M., Tavernier, B., Kipnis, E., Onimus, J., Robin, E. et al. Non-invasive prediction of fluid responsiveness during major hepatic surgery. *Br. J. Anaesth.*, 2006, 97, p. 808–816.
 41. Lafanechere, A., Pene, F., Goulenok, C., Delahaye, A., Mallet, V., Choukroun, G. et al. Changes in aortic blood flow induced by passive leg raising predict fluid responsiveness in critically ill patients. *Crit. Care*, 2006, 10, R132.
 42. Lobo, S. M., Lobo, F. R., Polachini, C. A., Patini, D. S., Yamamoto, A. E., de Oliveira, N. E. et al. Prospective, randomized trial comparing fluids and dobutamine optimization of oxygen delivery in high-risk surgical patients [ISRCTN42445141]. *Crit. Care*, 2006, 10, R72.
 43. Jhanji, S., Vivian-Smith, A., Lucena-Amaro, S., Watson, D., Hinds, C. J., Pearce, R. M. Haemodynamic optimisation improves tissue microvascular flow and oxygenation after major surgery: a randomised controlled trial. *Crit. Care*, 2010, 14, R151.
 44. Pearce, R. M., Belsey, J. D., Cole, J. N., Bennett, E. D. Effect of dopexamine infusion on mortality following major surgery: individual patient data meta-regression analysis of published clinical trials. *Crit. Care Med.*, 2008, 36, p. 1323–1329.
 45. Lamke, L. O., Nilsson, G. E., Reithner, H. L. Water loss by evaporation from the abdominal cavity during surgery. *Acta Chir. Scand.*, 1977, 143, p. 279–284.
 46. Holte, K., Sharrock, N. E., Kehlet, H. Pathophysiology and clinical implications of perioperative fluid excess. *Br. J. Anaesth.*, 2002, 89, p. 622–632.
 47. Chappell, D., Jacob, M., Hofmann-Kiefer, K., Conzen, P., Rehm, M. A rational approach to perioperative fluid management. *Anesthesiology*, 2008, 109, p. 723–740.
 48. Bruegger, D., Jacob, M., Rehm, M., Loetsch, M., Welsch, U., Conzen, P. et al. Atrial natriuretic peptide induces shedding of endothelial glycocalyx in coronary vascular bed of guinea pig hearts. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2005, 289, H1993–H1999.
 49. Jacob, M., Chappell, D., Hollmann, M. W. Current aspects of perioperative fluid handling in vascular surgery. *Curr. Opin. Anaesthesiol.*, 2009, 22, p. 100–108.
 50. Bundgaard-Nielsen, M., Secher, N. H., Kehlet, H. 'Liberal' vs. 'restrictive' perioperative fluid therapy – a critical assessment of the evidence. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 2009, 53, p. 843–851.
 51. Hildebrand, L. B., Kimberger, O., Arnberger, M., Brandt, S., Kurz, A., Sigurdsson, G. H. Crystalloids versus colloids for goal-directed fluid therapy in major surgery. *Crit. Care*, 2009, 13: R40.
 52. Kimberger, O., Arnberger, M., Brandt, S., Plock, J., Sigurdsson, G. H., Kurz, A. et al. Goal-directed colloid administration improves the microcirculation of healthy and perianastomotic colon. *Anesthesiology*, 2009, 110: 496–504.
 53. Mayer, J., Boldt, J., Mengistu, A., Rohm, K. D., Suttner, S. Goal-directed intraoperative therapy based on autocalibrated arterial pressure waveform analysis reduces hospital stay in high-risk surgical patients: a randomized, controlled trial. *Crit. Care*, 2010, 14: R18.

Došlo dne 14. 10. 2010.

Přijato do tisku dne 3. 2. 2011.

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Jan Beneš
Anesteziologicko-resuscitační klinika
Fakultní nemocnice Plzeň
Alej Svobody 80
304 60 Plzeň
e-mail: benesj@fnplzen.cz

7 Poděkování a podpora

7.1 Poděkování

Rád bych na tomto místě vyslovil poděkování všem, kteří mi byli oporou v době mého postgraduálního studia a to jak v životě profesionálním tak osobním.

Jmenovitě bych rád poděkoval svému školiteli Doc. MUDr. Eduardu Kasalovi, CSc. za lidský a laskavý přístup, rady, kterými moje studium vedl a napomohl při finálním sestavení práce. Hlavně však za možnost a poskytnutí času pro provádění výzkumů spojených s touto prací.

Dále bych rád poděkoval svým spolupracovníkům Doc. MUDr. Ivanu Chytrovi, CSc. a MUDr. Richardu Pradlovi, Ph.D., kteří mi byli velmi nápomocni po celou dobu mojí výzkumné práce. Rád bych také poděkoval ostatním spolupracovníkům výzkumného týmu ARK, bez jejichž přispění by nebylo možné takto rozsáhlý projekt klinického výzkumu realizovat.

Stejnou měrou patří mé díky i Prof. MUDr. Martinu Matějovičovi Ph.D. za významnou pomoc při experimentálním výzkumu a integraci do animálního experimentu I. Interní kliniky, která se stala významnou součástí mé práce. Z tohoto týmu bych chtěl jmenovitě také poděkovat MUDr. Jiřímu Chvojkovi, Ph.D. a MUDr. Romanu Sýkorovi, Ph.D., s nimiž jsem na této části výzkumu spolupracoval a jejichž rady mi byly vždy významnou pomocí.

7.2 Podpora

Tato výzkumná práce vznikla za finanční podpory výzkumného záměru Ministerstva školství a tělovýchovy České republiky MSM 0021620819.