



**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**  
**3. lékařská fakulta**

Studijní program: Biomedicína

Studijní obor: Fyziologie a patofyziologie člověka

**Objemová terapie v průběhu popáleninového šoku**  
**korigovaná hemodynamickými parametry**

*Dizertační práce*

*The fluid therapy during burn shock guided by hemodynamic parameters*

*PhD Thesis*

**MUDr. Monika Tokarik**

Školitel: prof. MUDr. Tomáš Vaněk, CSc.

V Praze, 19. února 2015

**Prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem dizertační práci zpracovala samostatně, pod odborným vedením mého školitele prof. MUDr. Tomáše Vaňka, CSc., a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

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

V Praze, 19. února 2015

MUDr. Monika Tokarik

**Identifikační záznam:**

TOKARIK, Monika. Objemová terapie v průběhu popáleninového šoku korigovaná hemodynamickými parametry [The fluid therapy during burn shock guided by hemodynamic parameters]. Praha, 2015. 88 s. Dizertační práce (Ph.D.). Univerzita Karlova v Praze, 3. lékařská fakulta, Kardiochirurgická klinika 3. LF a FNKV. Školitel prof. MUDr. Tomáš Vaněk, CSc.

## **Poděkování**

Touto cestou bych ráda poděkovala svému školiteli prof. MUDr. Tomáši Vaňkovi, CSc., za jeho příkladné odborné vedení, za jeho cenné vědecké a klinické rady. Dokázal s velkou laskavostí a trpělivostí propojit mé vědecké dovednosti a klinické zkušenosti. Dále mé poděkování patří kolektivu lékařů a sester Kliniky popáleninové medicíny 3. LF UK a FNKV za jejich spolupráci a ochotu při naší společné péči o pacienty. Péče o popálené pacienty je týmová práce, bez jejich aktivní spoluúčasti bych studii nezrealizovala. Rovněž bych ráda poděkovala paní doc. MUDr. Daně Marešové, CSc., za její cenné připomínky k dizertační práci. Dále bych jmenovitě chtěla poděkovat Ing. Janě Vránové, CSc., z Ústavu lékařské biofyziky a lékařské informatiky 3. LF UK za odborné rady v oblasti statistiky. Moje upřímné poděkování rovněž patří prof. Folke Sjöbergovi, Ph.D., z Linköping Burn and Critical Care Outcome Research Group, za jeho podnětné vědecké rady. V neposlední řadě děkuji i své rodině, která mě trpělivě podporovala.

*„Život je krátký, umění dlouhé, příležitost prchavá, pokusy nejisté, posouzení nesnadné. Přece však musíme léčit.“*

*Hippokratés*

## **ABSTRAKT**

### **Klíčová slova:**

Popáleninový šok; tekutinová výzva; variace pulzové křivky; dynamické parametry preloadu; hodinová diuréza.

### **Úvod:**

Hlavní hypotézou studie je předpoklad, že substituční objemová terapie v průběhu popáleninového šoku korigovaná kombinací dynamických parametrů prealodu a hodinové diurézy, oproti standardní monitoraci hodinovou diurézou, vede k redukci tekutinové nálože v tomto období bez negativních projevů hypovolemie a orgánové hypoperfuze. Dynamické parametry preloadu se zdají být nejspolehlivějšími prediktory reakce oběhu na tekutinovou výzvu.

### **Soubor a metody:**

V období 2009 – 2011 byla skupina 21 pacientů, kteří splňovali vstupní kritéria (věk 18 – 75 let s popáleninami II. – III. stupně, včetně inhalačního traumatu) randomizována do dvou skupin – kontrolní a LiDCO monitorované. Deset pacientů bylo monitorováno LiDCO Plus/Rapid (Lithium Dilution Cardiac Output) monitorem, který kontinuálně analyzoval variace pulzové křivky. Na základě variability tlakové amplitudy, tepového objemu a systolického byly vyhodnocovány dynamické parametry preloadu. Brooke formule, jakožto startovací objemová formule, balancované krystaloidy jako iniciální resuscitační roztoky a hodinová diuréza 0,5 ml/kg/h jako dostačující, byly platnými kritérii v obou skupinách. Při hemodynamické instabilitě v LiDCO skupině byla objemová

terapie a případná aplikace vazopresorů korigována dynamickými parametry preloadu. Statistická analýza byla provedena nepárovým t-testem.

***Výsledky a závěr:***

Mezi oběma skupinami v t-testu při Welchově korekci byl zaznamenán signifikantní rozdíl v množství aplikovaných resuscitačních roztoků – krystaloidů ( $p = 0,05$ ) v průběhu prvních 24 poúrazových hodin ve prospěch LiDCO monitorované skupiny bez negativních projevů orgánové hypoperfuze. Kumulativní bilance byla v LiDCO skupině o 10 % nižší, v této hodnotě nebylo dosaženo hladiny statistické významnosti.

## **ABSTRACT**

### **Keywords:**

Burn shock; fluid therapy; arterial pulse contour analysis; dynamic preload parameters; hourly urine output.

### ***Introduction:***

Our hypothesis is based on the assumption that the volume therapy in the acute phase of burn shock corrected by a combination of dynamic preload parameters and hourly diuresis is reduced compared to fluid therapy which is corrected only by hourly diuresis. The dynamic preload parameters seem to be the most reliable predictors of response to fluid challenge.

### ***Materials and Methods:***

A group of 21 burned patients meeting preliminary criteria (age range 18 – 75 years with 2<sup>nd</sup> – 3<sup>rd</sup> – degree burns and TBSA  $\geq$ 10 – 75 %) was randomized during 2009 – 2011 as follows. Hemodynamic monitoring through lithium dilution cardiac output was used in 10 randomized patients (LiDCO group) while those without LiDCO monitoring were defined as a control group. The modified Brooke formula as a starting resuscitative formula, balanced crystalloids as initial solutions, urine output of 0.5 ml/kg/h as a crucial value of adequate intravascular filling were used in both groups. Additionally, the volume and vasopressor/inotropic supports were based on dynamic preload parameters in the LiDCO group in the case of circulatory instability. Statistical analysis was done using t-tests.

***Results and Conclusion:***

Within the first 24 hours post burn, a significantly lower consumption of crystalloids was registered in the LiDCO group ( $p = 0.05$ ). The fluid balance under the LiDCO control in combination with hourly diuresis contributed to reducing the cumulative fluid balance approximately by 10 % compared to fluid management based on standard monitoring parameters.



## POUŽITÉ ZKRATKY

ABA	American Burn Association (Americká popáleninová společnost)
ABSI	Abbreviated Burn Severity Index
ALI	Acute Lung Injury
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
ANP	Atrial Natriuretic Peptide
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
AUC	Area under the Curve, plocha pod křivkou
BSA	Body Surface Area, tělesný povrch
BE	Base Excess, deficit bazí
CLI index	Capillary Leak Index, Kreatinin/Albumin Index, index kapilárního leaku
CI	Cardiac Index, srdeční index
CO	Cardiac Output, srdeční výdej
CVP	Central Venous Pressure, centrální žilní tlak
DO <sub>2</sub> (I)	Oxygen Delivery (Index), dodávka kyslíku (index)
EBA	European Burns Association (Evropská popáleninová společnost)
EDP	End-Diastolic Pressure, end-diastolický tlak
EDRF	Endothelium-Derived Relaxing Factor, endoteliální relaxační faktor
EDV	End-Diastolic Volume, end-diastolický objem
EF	Ejection Fraction, ejekční frakce
(E)GDT	(Early) Goal Directed Therapy
FACT	Fluid Therapy LiDCO Controlled Trial
FFP	Fresh Frozen Plasma, čerstvě zmražená plazma
GEDV	Global End-Diastolic Volume, Celkový end-diastolický objem
IAP	Intraabdominal Pressure, intraabdominální tlak
ISBI	International Society for Burn Injuries
ITBV	Intrathoracic Blood Volume, nitrohruční krevní objem
LiDCO	Lithium Dilution Cardiac Output
LIS	Lung Injury Score
LVEDV	Left Ventricular End-Diastolic Volume, end-diastolický objem levé komory

LVESV	Left Ventricular End-Systolic Volume, end-systolický objem levé komory
MAP	Mean Arterial Pressure, střední arteriální tlak
MDF	Myocardial Depressant Factor, kardiodepresivní faktor
MOFS	Multiple Organ Failure Syndrome, syndrom multiorgánového selhání
NF- $\kappa$ B	Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer of Activated B Cells, transkripční nukleární faktor $\kappa$ B
NO	Nitric Oxide, oxid dusnatý
PAOP	Pulmonary Artery Occlusion Pressure, zaklíněný tlak v a. pulmonalis
PCWP	Pulmonary Capillary Wedge Pressure, tlak v zaklínění
PiCCO	Pulse Contour Cardiac Output
PIP	Peak Inspiratory Pressure, vrcholový tlak v inspiriu
PEEP	Positive End-Expiratory Pressure, pozitivní tlak na konci výdechu
PPV	Pulse Pressure Variation, variace pulzního tlaku
RAP	Right Atrial Pressure, tlak v pravé síni
ROC	Receiver Operating Characteristic, operační křivka ROC
RVEDV	Right Ventricular End-Diastolic Volume, end-diastolický objem pravé komory
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment Score
SPV	Systolic Pressure Variation, variace systolického tlaku
SV(I)	Stroke Volume (Index), tepový objem (index)
SvO <sub>2</sub>	Venous Oxygen Saturation, saturace smíšené žilní krve kyslíkem
SVR(I)	Systemic Vascular Resistance (Index), systémová vaskulární rezistence (index)
SVV	Stroke Volume Variation, variace tepového objemu
TBSA	Total Body Surface Area, celkový tělesný povrch
TNF $\alpha$	Tumour Necrosis Factor $\alpha$ , faktor nádorové nekrózy $\alpha$
VO <sub>2</sub> (I)	Oxygen Consumption, spotřeba kyslíku
UPV	umělá plicní ventilace

## OBSAH

<b>1. ÚVOD</b>	<b>12</b>
1.1 Popáleninová nemoc, její období a faktory závažnosti popáleninového úrazu	12
1.2 Patofyziologie popáleninového šoku	20
1.3 Léčba popáleninového šoku	23
1.4 Monitorace v období popáleninového šoku	27
1.4.1 Měření srdečního výdeje, statické a dynamické parametry preloadu	27
1.4.2 Dynamické parametry prealodu, interakce srdce – plíce	29
1.4.2.1 Kontinuální monitorace hemodynamiky dilucí lithia	34
<b>2. HYPOTÉZA STUDIE</b>	<b>36</b>
<b>3. KLINICKÁ ČÁST</b>	<b>38</b>
3.1 Cíle studie	38
3.1.1 Primární cíle studie	38
3.1.2 Sekundární cíle studie	39
3.2. Soubor a metodika	39
3.2.1 Místo a čas realizace studie	39
3.2.2 Vstupní a vylučovací kritéria	39
3.2.3 Soubor	40
3.2.4 Metodika	41
3.2.5 Statistická analýza	42
3.3 Výsledky	45
3.3.1 Demografická data	45
3.3.2 Výsledky klinické části	46
3.4 Diskuse	53
<b>4. ZÁVĚR</b>	<b>58</b>
<b>5. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY</b>	<b>60</b>
<b>6. ODBORNÉ PUBLIKACE AUTORA</b>	<b>68</b>
6.1 In extenso ve vztahu k dizertační práci	68
6.1.1 S impakt faktorem	68
6.1.2 Bez impakt faktoru	68
6.2 In extenso bez vztahu k dizertační práci	70
6.2.1 S impakt faktorem	70
6.2.2 Bez impakt faktoru	70
6.3 Aktivní účast na mezinárodních konferencích	71
6.3.1 Prezentace v českém jazyce	71
6.3.2 Prezentace v anglickém jazyce	72
<b>7. PŘÍLOHY</b>	<b>75</b>
7.1 Odborné publikace autora in extenso ve vztahu k dizertační práci s IF	75
7.2 Souhlas etické komise Fakultní nemocnice Královské Vinohrady	88

# 1. ÚVOD

## 1.1 Popáleninová nemoc, její období a faktory závažnosti popáleninového úrazu

**Popáleninová nemoc** je odpověď organismu na popáleninový úraz a je charakterizována třemi obdobími – popáleninovým šokem, akutním obdobím, po kterém následuje období rekonvalescence – rehabilitace. **Období popáleninového šoku** začíná inzultem a končí stabilizací oběhu a spontánní mobilizací generalizovaného edému, většinou v rozmezí 24 – 72 hodin. **Akutní období** zahrnuje období operačních výkonů a končí definitivním uzávěrem kožního krytu, což trvá řádově týdny až měsíce. **Období rekonstrukce a rekonvalescence** – začíná kompletním chirurgickým uzávěrem ranných ploch a končí anatomickou, funkční, kosmetickou, ale i sociální reparací následků popáleninového traumatu. Z vyjmenovaných kritérií vyplývá, že tato fáze trvá měsíce, může však trvat i roky, u rozsáhlých dekonfigurujících poranění trvá doživotně [1, 2].

Mezi faktory určující závažnost popáleninového traumatu a jeho prognózu patří **mechanismus** úrazu, **rozsah**, **hloubka a lokalizace postižení**, **věk** a případná pacientova **komorbidita**.

Snesitelná kontaktní teplota je 43,5° C, při vyšších teplotách dochází v kůži zpočátku ke změnám reverzibilním. Expozice kontaktní teplotě nad 44° C nesmí trvat déle než 6 hodin. Při poškození teplotou nad 55° C nastávají změny ireverzibilní v celé tloušťce kůže. K denaturaci bílkovin pak dochází při teplotě

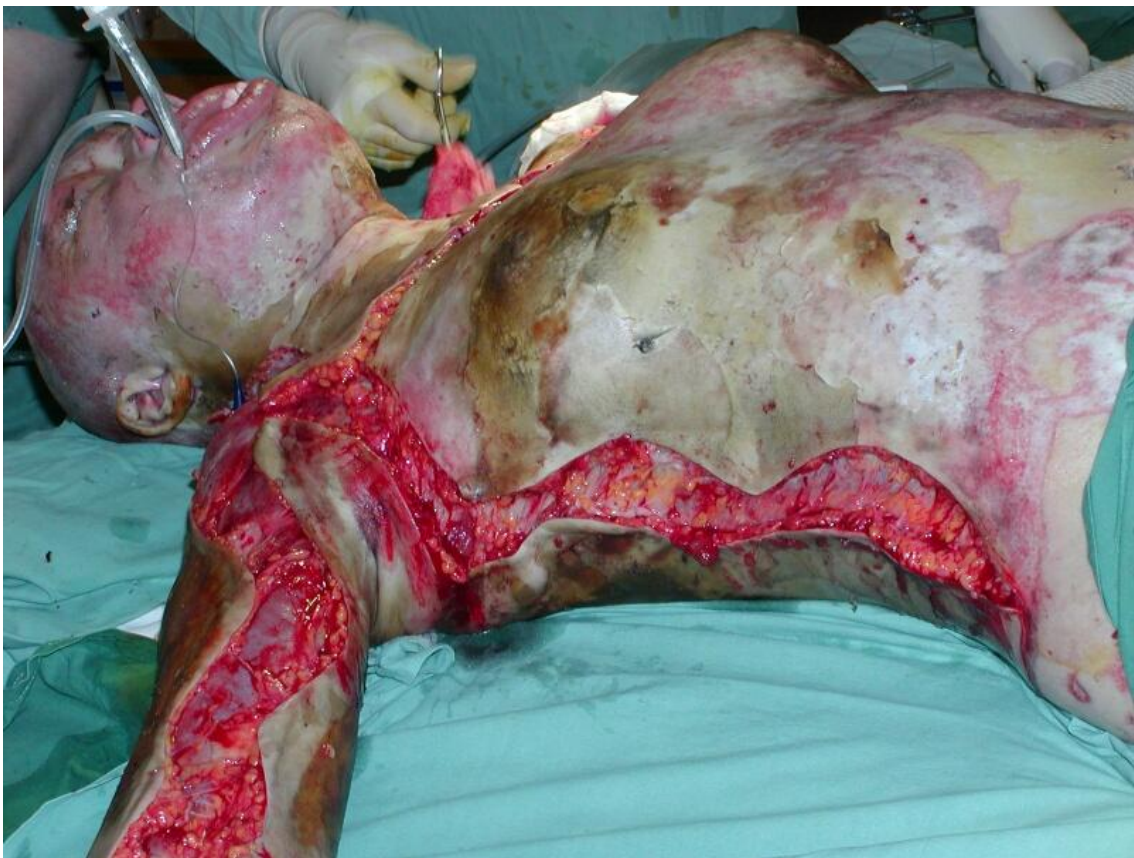
60° C. Při kontaktní teplotě 70° C stačí 2 sekundy k vytvoření hluboké popáleniny. Tepelné poranění kůže má 3 zóny – **centrální zónu koagulace, zónu městnání a zónu hyperémie. Hloubka popálení je přímo úměrná intenzitě a délce expozice termické noxy.**

Při hodnocení hloubky postižení kožního krytu jsou rozlišovány tři stupně. **I. stupeň** je charakterizován zarudnutím, bez porušení kožního krytu. **II. stupeň** dělíme na **II. a stupeň povrchní**, kdy je zachován kapilární návrat, spodina je vlhká, někdy krytá bulami, bolestivá. Při **II. b stupni** je spodina bělavá s drobnými petechiemi a obleněným kapilárním návratem, bolestivost klesá, jedná se o hlubší postižení s přechodem do dermis. Tento hlubší stupeň má tendenci konvertovat do **III. stupně**, kdy je dermis poškozena v celé své tloušťce, včetně kožních adnex, v tomto případě je spodina bílá, nebo mapovitě či tečkovitě hnědá až černá, vyschlá, nebolestivá. Pro zjednodušení se někdy užívá dělení na **povrchní** postižení (I. – II. a. – II. stupeň), kdy dochází ke spontánnímu hojení, a hluboké (II. b. – III. stupeň), které znamená ztrátu kůže v celé tloušťce, event. i devitalizaci svaloviny a kostí, a tedy chirurgické řešení ztráty kožního krytu. Promptní kapilární návrat svědčí pro povrchní postižení.

Lokalizace poranění spoluurčuje závažnost popáleninového traumatu, nutnost hospitalizace, popřípadě transport na specializované popáleninové pracoviště. Nejzávažnějšími lokalizacemi nejen z hlediska kosmetického a funkčního, ale i z hlediska možné bakteriální kontaminace jsou **obličej, krk, ruce, plochy nohou, perineum a genitál**. Velmi závažné jsou cirkulární hluboké

popáleniny krku, které mohou komprimovat jugulární žíly a vést k **syndromu horní duté žíly** s intrakraniální venostázou a následnou ischemizací mozku.

Zvláštní pozornost si zasluhují hluboké cirkulární popáleniny krku u malých dětí. U nich ještě nejsou tracheální prstence pevné a mohou být zaškrnceny strangulačním tlakem cirkulární koagulační nekrózy s následnou neprůchodností horních cest dýchacích a závažným dušením. Léčebným opatřením je zajištění dýchacích cest orotracheální intubací a časně provedení uvolňujících nářezů na krku. Cirkulární popáleniny hrudníku a břicha mohou mít ze stejného důvodu nepříznivý vliv na ventilaci, omezovat dechové exkurze. Rovněž se provádějí uvolňující nářezy (obr. č. 1 – ilustrační foto, archiv autora, uvolňující nářezy na trupu).



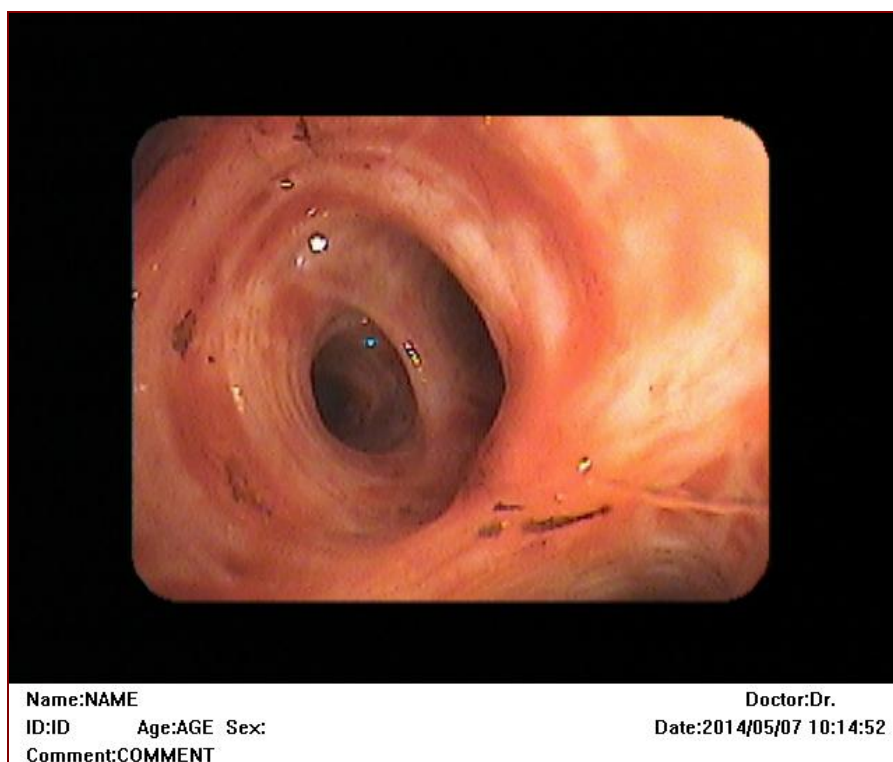
*Obr. 1: Uvolňující nářezy na trupu a horních končetinách*

Další velmi závažnou, kritickou lokalitou je popálení dýchacích cest, tzv. **inhalační trauma**. Inhalační trauma vzniká jak důsledkem přímého tepelného účinku horkého plynu nebo páry na sliznici horních dýchacích cest nad hlasovými vazy, tak toxickým působením zplodin hoření (jak systémově, tak na úrovni alveolů). Dochází ke zvýšené plicní vaskulární permeabilitě, snížené produkci surfaktantu. Inhalace exogenního agens s antigenní povahou v rámci inhalačního traumatu vede k časnému rozvoji intersticiálního plicního procesu. Saze a částice menší než 5  $\mu\text{m}$  nejsou odstraněny mukociliárním transportem a jsou inspirovány do plicních alveolů. Diagnóza inhalačního traumatu je založena na anamnéze, mechanismu úrazu, klinickém stavu pacienta a kombinaci vyšetřovacích metod. Ze skórovacích systémů je užíváno LIS skóre (Lung Injury Score).

Zlatým standardem diagnostiky inhalačního traumatu je fibrobronchoskopie [3], která je prováděna u orotracheálně intubovaných pacientů do dvou hodin od přijetí (tab. č. 1 – bronchoskopická klasifikace inhalačního traumatu, obr. č. 2, 3, 4 – ilustrační foto, archiv autora, bronchoskopické nálezy inhalačního traumatu). Dále je diagnóza inhalačního traumatu stanovena na základě skiagramu plic, vyšetření krevních plynů, hladiny laktátu, hladiny karboxylhemoglobinu, kontinuální monitoraci pulzní oxymetrie a kapnometrie.

Fibrobronchoskopie: Grade/stupeň	Nálezy:
G <sub>0</sub>	Negativní
G <sub>1</sub>	Lehká forma – mírný edém, hyperémie, hypersekrece hlenu, karbonové sputum, fokální změny (deepitelizace tracheobronchiálního kmene)
G <sub>2</sub>	Středně závažná forma – těžký edém, hyperémie, hypersekrece hlenu, kontaktní krvácení, deskvamace epitelu s možnou obstrukcí, saze ulpívající
G <sub>3</sub>	Těžká forma – pseudomembranózní ulcerace, nekrózy, lpící, plošné příškvary sazí

*Tab. 1: Bronchoskopická klasifikace inhalačního traumatu (aplikovaná na pracovišti autora)*



*Obr. 2: Bronchoskopický nálezn inhalačního traumatu grade 1*





*Obr. 3: Bronchoskopický nálezní obraz inhalčního traumatu grade 2*



*Obr. 4: Bronchoskopický nálezní obraz inhalčního traumatu grade 3*

Věk, jak vyplývá z hodnocení závažnosti traumatu a prognostických schémat, hraje důležitou roli. Jde zejména o hraniční věkové skupiny, tedy o malé děti (do 2 let) a seniory (nad 65 let). Je to dáno jednak fyziologickými rozdíly obou věkových

skupin oproti dospělé populaci a u seniorů navíc častou a početnou komorbiditou. Obě věkové skupiny se liší od dospělých větší citlivostí na nedostatek tekutin. U dětí hraje roli jiný poměr mezi tělesnou hmotností a velikostí tělesného povrchu. Proto i posuzování rozsahu popálenin je dáno poněkud odlišným diagramem oproti dospělým. Také pohybová koordinace je u obou těchto věkových kategorií nedokonalá, i když u každé kategorie z jiného důvodu. Omezená možnost aktivně opustit místo nehody z důvodu omezené pohyblivosti může být příčinou rozsáhlých popálenin nebo komplikací (inhalační trauma, intoxikace). U dětí hraje roli i tenká pokožka, která snadno podlehne termickému inzultu.

Prognóza pacienta je dána především rozsahem ploch II. b. – III. stupně. Rozsah postižení je s ohledem na věk zraněného z hlediska zahájení protišokové léčby a z hlediska triage raněných nejdůležitějším faktorem. **Popálení více než 15 % tělesného povrchu (TBSA) II. – III. stupně u dospělých vyžaduje protišoková opatření, kritický rozsah popálenin u dospělých je postižení II. – III. stupně nad 40 % TBSA** (obr. č. 5 – ilustrační foto, archiv autora, kritický rozsah popálenin).



*Obr. 5: Kritický rozsah popálenin TBSA 75 % II. – III. stupně*

## 1.2 Patofyziologie popáleninového šoku

Popáleninový šok je komplexní proces, charakterizovaný kombinací hypovolemické, distribuční a kardiogenní formy šoku. Jedná se o vystupňovanou formu poplachové adrenergní a zánětlivé reakce organismu s následnou alterací homeostázy. V iniciální fázi dominuje složka hypovolemická se sníženým srdečním výdejem, a to až o 70 %, a zvýšenou periferní vaskulární rezistencí. Snížená kontraktilita myokardu je především způsobená kardiodepresivním faktorem, uvolněným z pankreatu (MDF – myocardial depressant factor), ten dále zvyšuje cévní rezistenci ve splachnické oblasti a blokuje retikuloendotelový systém. Aktivace sympatoadrenální osy, renin – angiotenzinového systému, vedoucí k centralizaci oběhu s predilekčním zásobením vitálně důležitých orgánů, způsobuje vazokonstrikci kůže, s její následnou hypoperfuzí. Kůže, jakožto primárně poškozený orgán termickou noxou, je tak postižena druhým inzultem.

Extrémní ztráty tekutin, plazmatických bílkovin a iontů vznikají nejen rannými plochami, ale především zvýšenou kapilární permeabilitou do intersticia. Zásadní postavení v patogenezi popáleninového šoku zaujímá endotel, tvořící bariéru mezi intravaskulárním a intersticiálním prostorem. Je místem vzniku řady aktivních vazokonstrikčních i vazodilatačních substancí, čímž se podílí se na udržení cévního tonu a regulaci cévní permeability, dále má klíčové postavení v homeostáze hemokoagulace. Endotel, aktivovaný masívním uvolněním TNF  $\alpha$  (tumour necrosis factor  $\alpha$ ) z poškozených keratinocytů začne měnit své vlastnosti na proagregační a proadhezivní. Zvětšují se mezery mezi kontrahovanými endoteliemi, což vede ke zvýšenému kapilárnímu úniku. Klíčovou roli v aktivaci

endotelu hraje dysregulace transkripčního nukleárního faktoru  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B – nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells). Porušením endoteliální glykokalyx, expresí adhezivních molekul se stupňuje sekvestrace polymorfonukleárů a destiček v kapilárách. Zvýšená aktivace a agregace destiček vede k mikrotrombotizaci, zvyšuje se viskozita krve, dochází k obstrukci lymfatických cest. Prohlubuje se kapilární stáza na podkladě prekapilární vazodilatace a postkapilární vazokonstrikce. Masívním uvolněním EDRF (endothelium-derived relaxing factor, NO) převáží generalizovaná vazodilatace s poklesem periferní cévní rezistence, což je typické pro distribuční formu popáleninového šoku. Komplexní porucha mikrocirkulace vede ke snížení dodávky kyslíku do tkání ( $DO_2/VO_2$ ). Na podkladě generalizovaného poklesu transmembránového potenciálu dochází k poruše buněčných membrán s následným vstupem sodíku a vody z intersticia do buňky a rozvojem intracelulárního edému. Buněčná hypoxie a energetický deficit vedou při protražovaném průběhu k multiorgánové dysfunkci. V případě, že dojde k deregulaci celého stavu, multiorgánová dysfunkce přechází do multiorgánového selhání. Multiorgánové selhání je nejčastější příčinou úmrtí kriticky popálených pacientů.

Na distribuci tekutiny mezi intravaskulárním a extravaskulárním prostorem se podílejí **Starlingovy síly**, tedy rozdíly mezi hydrostatickými tlaky v intravaskulárním a intersticiálním prostoru, dále osmotické a onkotické gradienty. Rychlost ztráty tekutin činí až 4 ml/kg/h, kulminuje v prvních 8 až 48 hodinách. V jednotlivých kompartmentech dojde k poklesu tekutin až o 10 %. Při popáleninách II. stupně akumuluje 1 % popáleného povrchu 125 ml edémové tekutiny, která

obsahuje 3% proteinů, takže s každými 100 ml tekutiny uniká 3 – 5 g plazmatických bílkovin. Z toho rezultuje těžká hypovolemie a hypoproteinemie [1, 2].

### 1.3 Léčba popáleninového šoku

Intravenózní náhrada tekutin je zásadním léčebným opatřením v časně fázi popáleninového šoku. Jejím cílem je udržet a obnovit perfuzi tkání, ale současně zajistit co nejmenší stupeň generalizovaného edému a zabránit rozvoji tzv. „polykompartmentového syndromu“.

V roce 1947 Cope a Moore [4] poprvé zdůraznili souvislost mezi rozsahem popálené plochy a potřebou náhradních roztoků, a též že se množství aplikovaných roztoků mění s obdobím po úrazu. V roce 1952 Evans [5] zahrnul do výpočtu kromě rozsahu postižení i hmotnost pacienta. První systematické studie s izotopy, zabývající se podstatou popáleninového šoku, kapilárního leaku a redistribucí tekutin v průběhu prvních 24 hodin od termického inzultu, provedl v 70. letech 20. století Charles Baxter se svými spolupracovníky. Jako první uvedl do praxe termín „cellular shock“, charakterizovaný generalizovaným poklesem transmembránového potenciálu a rozvojem intracelulárního edému [6].

Výsledky studií ze 70. let (Monafo 1970 [7, 8, 9], Leape 1970, Moylan 1973, Baxter 1974 [10], Fox 1975) potvrdily nezbytnost substituce sodíkového iontu – a to v množství 0,5 – 0,7 mmol natria/kg/% TBSA v průběhu prvních 24 hodin. Ztráty natria jsou potencovány vazbou na poškozený kolagen a jsou příčinou zvýšeného osmotického tlaku v popálené tkáni. V roce 1974 Baxter postuloval objemové resuscitační schéma pro období prvních 24 poúrazových hodin, tzv. **Parklandskou formuli** (Parkland Hospital Dallas, Texas, 1974) v dávce **4 ml/kg hmotnosti/% TBSA**, která je dosud zlatým standardem [10, 11]. Odvodil potřebné

množství substitučních roztoků – krystaloidů na základě minimální hodinové diurézy (0,5 ml/kg/h). Doporučil aplikovat polovinu vypočteného množství v průběhu prvních 8 hodin. Tato perioda je z hlediska časné objemové resuscitace klíčová. V tomtéž roce byla odvozena tzv. **Brooke formule** (Brooke Army Medical Center, San Antonio, Texas, 1974) v dávce **3 ml/kg/% TBSA**.

Individualizovaný přístup k jednotlivým pacientům nejlépe reflektovala tzv. formule z Mount Vernon Hospital, která byla uvedena do praxe ve Velké Británii v roce 1987, vycházela z prací Muira a Barclaye z roku 1964. Podle této formule se prvních 24 poúrazových hodin člení do 4 – 6 period podle aktuální hodinové diurézy. V praxi se však příliš neuplatnila.

Podle výsledků studie organizované ABA/ISBI (American Burn Association/ International Society for Burn Injuries [12]) a prezentované Greenhalghem v roce 2009 70 % všech respondentů (jednotek intenzivní péče popáleninových center) užívá Parklandskou formuli jako iniciální resuscitační schéma (z tohoto důvodu se této formuli rovněž říká Consensus formule [11]), 90 % popáleninových pracovišť aplikuje v prvních 24 hodinách převážně krystaloidní roztoky a k hodnocení dostatečné intravaskulární náplně užívá hodinovou diurézu.

Kontroverzní otázkou zůstává indikace koloidních roztoků (nativních i syntetických) a načasování jejich aplikace v léčbě popáleninového šoku [11, 13]. Jednoznačně jsou preferovány balancované krystaloidní roztoky. Aplikace mražené plazmy je indikována pouze u pacientů s poruchou hemokoagulace, většinou po uplynutí prvních 12 poúrazových hodin. Pacienti resuscitovaní roztoky albuminu



v průběhu popáleninového šoku vykazovali dokonce horší prognózu, vyšší mortalitu, při progresi intersticiálního plicního edému [14].

V důsledku nitrožilní náhrady v terénu zvýšené kapilární permeability dochází k vzestupu celkové tělesné vody o 20 %, a to především na vrub intersticiální, transcelulární tekutiny a tekutiny v preformovaných prostorech, což může vyústit v polykompartmentový syndrom. Výrazný intersticiální edém prohlubuje poruchu mikrocirkulace a snižuje dodávku kyslíku do tkání. Pruit [15] a Saffle [16, 17] uvedli do praxe termín „**fluid creep**“ fenomén, značící objemové přetížení při aplikaci objemu tekutin, které převyšuje Parklandskou formuli. Při menších objemech, menších než vypočtené množství tekutin podle Parklandské formule se hovoří o tzv. **permisivní hypovolemii**.

Podle výše zmíněných studií množství tekutin převyšující 4 ml/kg/h vede k rozvoji nadměrného intersticiálního edému s objemovým přetížením, které prohlubuje poruchu mikrocirkulace a snižuje dodávku kyslíku do tkání. Jinými slovy toto objemové přetížení vede ke konverzi ploch z povrchního stupně na hluboký, tudíž dochází ke zvětšení rozsahu hlubokých ploch, což má přímý negativní vliv na prognózu pacienta. Adekvátní doplnění intravaskulárního volumu na základě individuálních hodnot dynamických parametrů preloadu by mělo zabránit jak tkáňové hypoperfuzi, tak nadměrnému rozvoji generalizovaného edému, včetně alveolárního. Tím jsou především ohroženi pacienti s inhalačním traumatem, kdy potřeba objemové náhrady vzrůstá až o 40 – 50 % [11]. V tomto případě dochází k postižení alveolokapilární membrány z alveolární strany. Velmi častá je kombinace inhalačního traumatu se syndromem šokové plíce, kdy je

mikrocirkulace postižena též z kapilární strany. Respirační selhání se prezentuje nejčastěji ve formě syndromu respirační tísně [1, 2].

V kontrastu se studii Pruita a Saffleho jsou práce Blumettiho [18], Wanka [19], Cartotta [20], Mitry [21] publikované v letech 2002 – 2008. Tyto práce poukázaly na fakt, že Parklandská formule spíše podhodnocuje a že ve skutečnosti je třeba aplikovat množství substitučních roztoků přesahujících 4 ml/kg/h bez signifikantního negativního vlivu na prognózu pacienta.

## **1.4 Monitorace v období popáleninového šoku**

Možnosti monitorování adekvátnosti tekutinové náhrady u rozsáhle popálených pacientů jsou limitovány přítomností popálených ploch. Základní klinický a laboratorní monitoring, jako je stav vědomí pacienta, barva kůže, puls, periferní a centrální tělesná teplota, hodinový výdej moči a její osmolalita, hematokrit, pacienta nezatíží, ale výtěžnost těchto vyšetření je limitovaná a ovlivněná řadou faktorů. Hypotenze, tachykardie, tachypnoe s desaturací, obleněný kapilární návrat s uzavřenou periferií, oligurie, alterace vědomí, jakožto známky orgánové hypoperfuze, jsou známky nespecifické a svědčí již pro rozvinutou orgánovou dysfunkci. Systémová laboratorní vyšetření, jako je deficit bazí a hladina laktátu jsou pozdními známkami tkáňové hypoxie a mají význam spíše ve sledování dynamiky stavu. Základní klinický a laboratorní monitoring, v němž je klíčový hodinový výdej moči, se v praxi kombinuje s neinvazivní kardiopulmonální monitorací, včetně měření nitrobřišního tlaku [11, 22, 23, 24, 25].

### **1.4.1 Měření srdečního výdeje, statické a dynamické parametry preloadu**

Ahrns [26], Imm [27], Czermak [28] ve svých pracech zmiňují nutnost adekvátní monitorace v průběhu popáleninového šoku. Měření srdečního výdeje, jakožto základní charakteristiky orgánové perfuze, se v posledních dvaceti letech stalo nedílnou součástí péče o kriticky nemocné pacienty. K dispozici je celá řada technik umožňujících srdeční výdej měřit. Tyto metody lze rozdělit na invazivní, méně invazivní a neinvazivní (především ultrazvukové metody).

Za nejpřesnější metodu měření srdečního výdeje je považováno přímé měření tzv. aortic flow metodou elektromagnetomanometrie [29]. Zlatým standardem měření srdečního výdeje termodiluční metodou je pravostranná srdeční katetrizace pomocí Swan-Ganzova katetru [29]. Jeho předností je přímé měření intrakardiálních tlaků, tlaků v plicnici a v zaklínění, včetně měření saturace smíšené žilní krve kyslíkem. Z důvodu invazivity není tato metoda u popálených pacientů rutinně prováděna. Jsou voleny méně invazivní metody, u kterých se využívá stávajících vstupů do cévního řečiště, centrálního žilního a intraarteriálního katetru (zajištění nitrožilního vstupu s dostatečným cévním průsvitem – centrálního žilního katetru je při vysokoobjemové náhradě tekutin nezbytné, dále slouží k měření centrálního žilního tlaku. Zrovna tak je indikováno zavedení intraarteriálního katetru, který slouží k monitoraci středního arteriálního tlaku a k odběrům krve).

Tyto méně invazivní metody jsou založené na principu transpulmonální indikátorové diluce nebo kalkulace plochy pod arteriální křivkou (tzv. pulse-contour analýza), která je úměrná tepovému objemu. Do výpočtu je také zahrnuta impedance aorty. Převedení relativních hodnot na absolutní hodnoty srdečního výdeje se děje dvěma způsoby. Prvním z nich je kalibrace chladným fyziologickým roztokem na podkladě termodiluce (metoda PiCCO – Pulse-induced Continuous Cardiac Output, Pulsion, Germany) nebo dilucí lithia (Lithium Dilution Cardiac Output, LiDCO Ltd, United Kingdom). Kalibrace umožňuje změření dalších charakteristik srdečního a plicního systému. Druhým způsobem je porovnání tvaru arteriální křivky s velkým množstvím takto uložených křivek. Tento způsob umožňuje získání pouze omezeného počtu hemodynamických parametrů [29].

Základními **determinantami srdečního výdeje** je **preload (předtížení)**, **afterload (dotížení)**, **kontraktilita a tepová frekvence**. Na základě statických a dynamických parametrů prealodu lze odvodit reakci oběhu na tekutinovou výzvu. Mezi **statické parametry prealodu** se řadí plnicí srdeční tlaky, např. centrální žilní tlak a tlak v zaklínění. **Dynamické parametry prealodu**, variace toku krve v tepnách (**stroke volume variation – SVV – variace tepového objemu, pulse pressure variation – PPV – variace pulzního tlaku, systolic pressure variation – SPV – variace systolického tlaku**) a v žilách (změny průsvitu horní a dolní duté žíly) označil Michard ve své práci „Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence“ [30] **nejspolehlivějšími prediktory reakce oběhu na tekutinovou výzvu**.

#### 1.4.2 Dynamické parametry prealodu, interakce srdce – plíce

Předtížení neboli preload (tedy délka vláken myokardu komor na konci diastoly vyjádřená jako end-diastolický objem, EDV, v praxi častěji používán end-diastolický tlak, EDP) je určeno kapacitou a náplní cévního řečiště, poddajností komor.

Vztah mezi end-diastolickým tlakem a tepovým objemem vyjadřuje klasická Frank-Starlingova křivka. Sklon této křivky je podmíněn kontraktilitou myokardu, poddajností komory a výtokovou impedancí, tedy velikostí afterloadu [29]. Dynamické parametry prealodu [31, 32], variace toku krve v tepnách (stroke volume variation – SVV – variace tepového objemu, pulse pressure variation – PPV

- variace pulzního tlaku, systolic pressure variation – SPV – variace systolického tlaku) a v žilách (změny průsvitu horní a dolní duté žíly) označil Michard [30] nejspolehlivějšími prediktory reakce oběhu na tekutinovou výzvu. Ke klinickému hodnocení preloadu u spontánně ventilujících pacientů lze užít algoritmus reakce na tekutinovou výzvu.

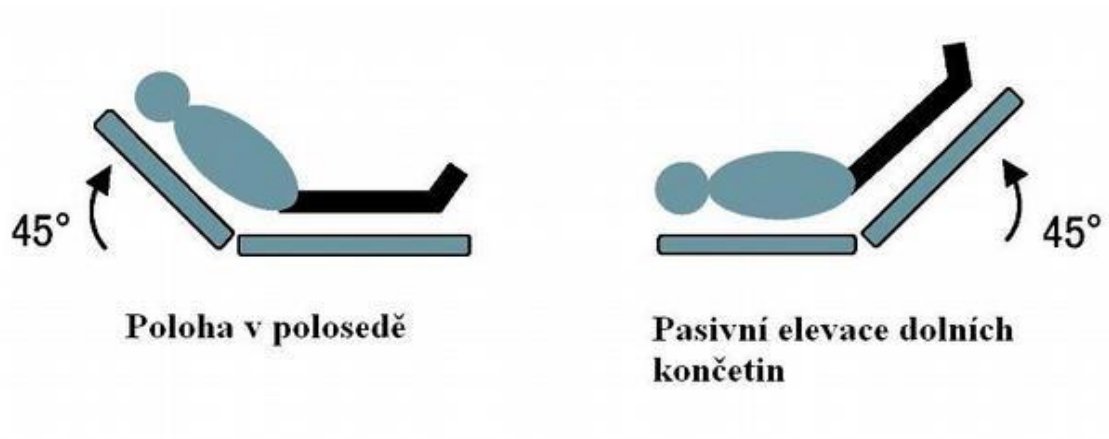
Test tekutinové zátěže vychází z výše zmíněného Frank-Starlingova zákona (obr. č. 6). Je založený na nárůstu srdečního výdeje přibližně o 10 – 15 % po elevaci dolních končetin a tím způsobené autotransfuzi 150 – 300 ml z dolní poloviny těla. Manévr je plně reveribilní a hemodynamický efekt srovnatelný s efektem tekutinové zátěže (tedy aplikace 250 – 500 ml krystaloidů během 2 minut). Pozitivní test (fluid responsiveness) predikuje příznivý efekt podání tekutiny [30, 33, 34].

Klidový tepový objem závisí rovněž na fázi dechového cyklu, protože cyklické variace intrathorakálního tlaku během respirace ovlivňují venózní návrat a preload. Při umělé plicní ventilaci s pozitivním přetlakem je situace přesně opačná než za podmínek spontánní respirace. Během inspirace se zvyšuje nitrohruční tlak, klesá transmuranální tlak, zvyšuje se tok krve z plicních žil do levé komory a dochází ke zvýšení jejího diastolického objemu. V pravém srdci je situace odlišná. Snižuje se žilní návrat do pravé síně a zvýší se odpor plicního řečiště, který není kompenzován napětím srdeční stěny a snižuje se tak srdeční výdej pravé komory. V případě expirace dojde ke snížení nitrohručního tlaku, což má za následek snížení plnění levé komory a zvýšení žilního návratu. Této interakce srdce – plíce [33, 35, 36, 37, 38, 39] je možno použít k predikci reakce oběhu na tekutinovou

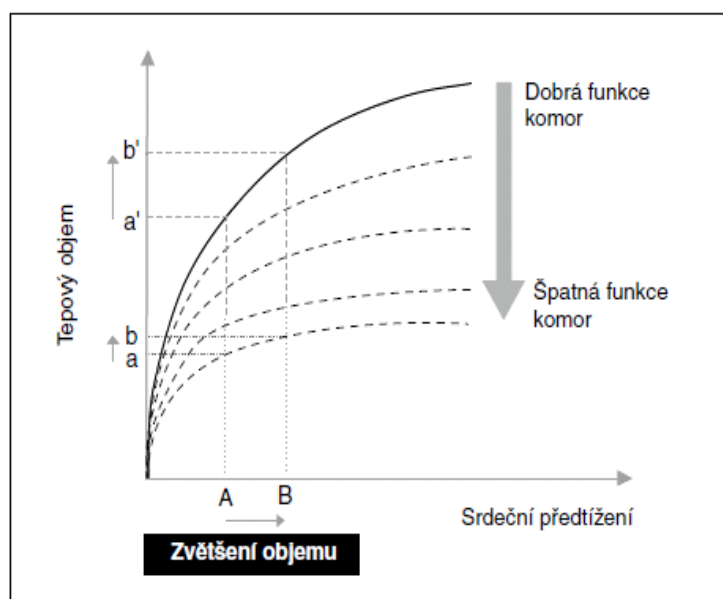
nálož [30, 33, 40, 41]. Změny preloadu indukované mechanickou ventilací vedou ke změnám tepového objemu, tyto změny jsou závislé na individuální Frank-Starlingově křivce (obr. č. 7). Pacient, vykazující velké oscilace tepového objemu (vzestupná část Frank-Starlingovy křivky), profituje z podání tekutin (tzv. volume respondent). Naopak pacient, jehož tepový objem nevykazuje velké variace a nachází se v ploché části Frank-Starlingovy křivky, z aplikace tekutin neprofituje, nedokáže již zvýšit svůj srdeční výdej a je tekutinami přetížen.

Na základě reakce oběhu na podání tekutiny byl odvozen z práce Pinského [42] „Functional hemodynamic monitoring. Protocolized cardiovascular management based on ventricular-arterial coupling“ (obr. č. 8) algoritmus vazopresorické podpory. Z algoritmu je patrné, kdy lze u pacientů oběhově nestabilních indikovat vazopresory, tedy na základě jejich reakce na tekutinovou výzvu a na základě vypočtených hodnot periferní vaskulární rezistence.

Vazopresorická podpora v iniciální fázi popáleninového šoku nemá jasná indikační kritéria. Naopak převažují obavy z centralizace oběhu, vazokonstrikce kůže a prohloubení popálených ploch. Bez znalosti dynamických parametrů preloadu podání vazopresorů v iniciální fázi hypovolemického popáleninového šoku nemá jasná indikační kritéria.



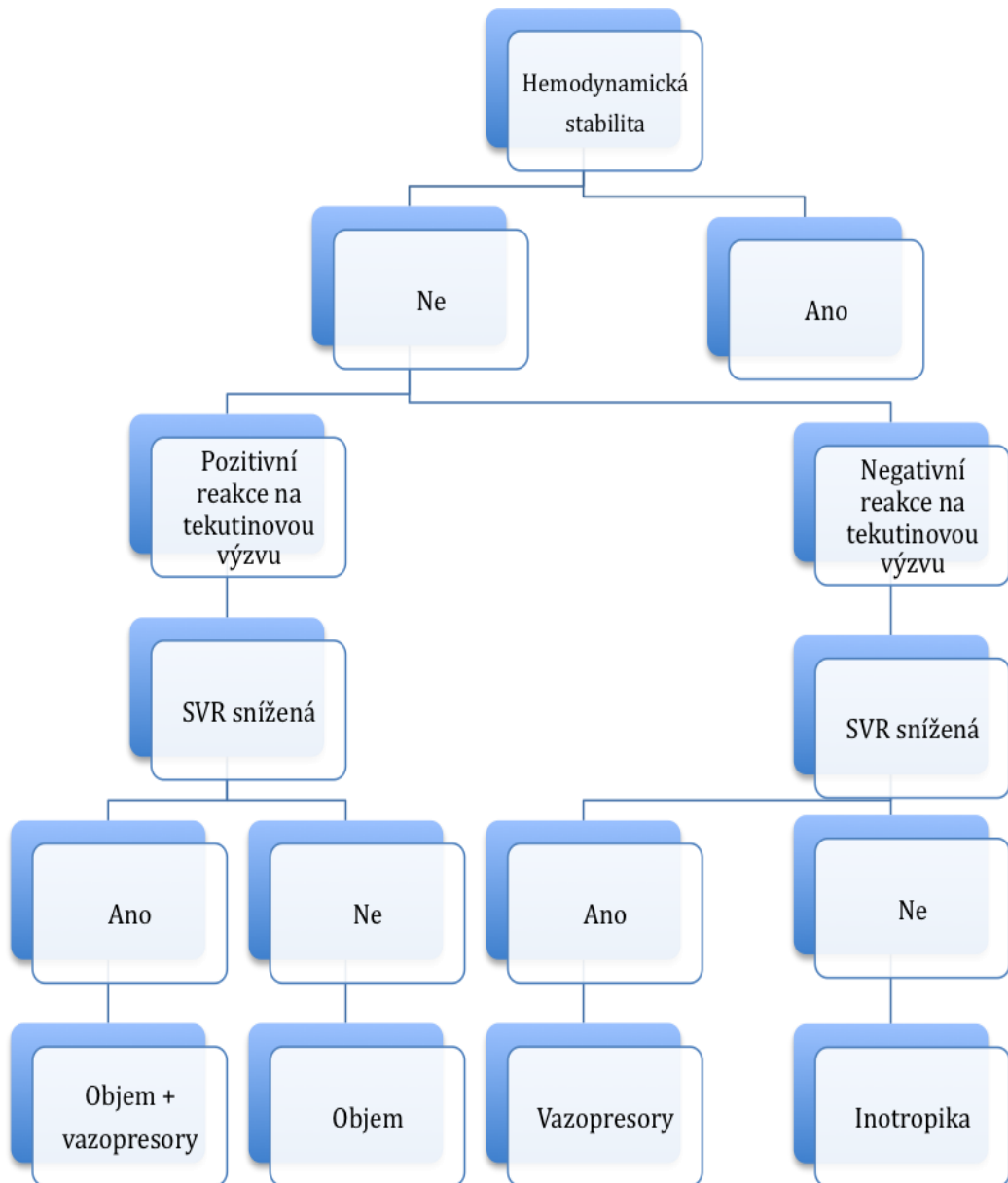
*Obr. 6: Reakce oběhu na tekutinovou výzvu  
(Monnet X, Teboul JL. Volume responsiveness.  
Curr Opin Crit Care. 2007, 13(5): 549–553)*



Vztah mezi tepovým objemem a srdečním předtížením závisí na funkci komor. To vysvětluje, proč může mít podání objemu (zvýšení předtížení srdce z A do B) na tepový objem buď malý vliv (z a do b), nebo velký vliv (z a' do b'). Z tohoto důvodu také nelze ze statické hodnoty srdečního předtížení (A) předpovědět reakci na podaný objem.

*Obr. 7: Frank-Starlingův zákon  
(Teboul JL, Monnet X. Prediction of volume responsiveness in critically ill patients  
with spontaneous breathing activity. Curr Opin Crit Care. 2008, 14(3): 334–339)*



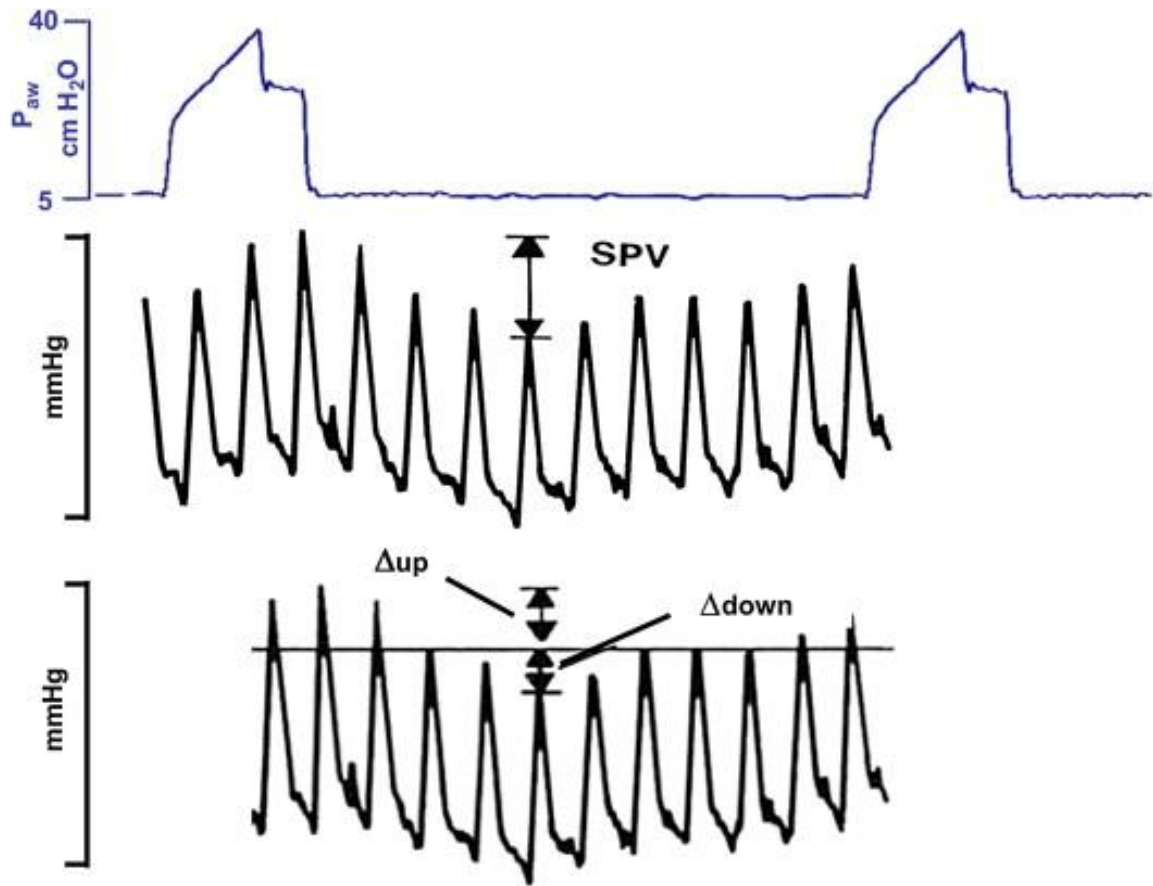


*Obr. 8: Algoritmus indikace vazopresorické podpory, modifikováno dle práce Pinského „Functional hemodynamic monitoring. Protocolized cardiovascular management based on ventricular-arterial coupling“ (Update in Intensive Care Med. 2005, 42(6): 381–395)*

### 1.4.2.1 Kontinuální monitorace hemodynamiky dilucí lithia

Srdeční výdej lze měřit diluční Fickovou metodou, jejíž variantou je transpulmonální diluce chloridu lithia. K měření srdečního výdeje u ventilovaných pacientů, zařazených do studie, byla použita metoda diluce chloridu lithia [43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51]. Monitor **LiDCO Plus/Rapid** (Lithium Dilution Cardiac Output, LiDCO Ltd, United Kingdom) kontinuálně analyzuje variace pulzové křivky. Srdeční výdej je roven množství indikátoru dělenému plochou pod křivkou koncentrace indikátoru v čase. Na základě variability tlakové amplitudy, tepového objemu a systolického tlaku lze vyhodnotit dynamické parametry preloadu.

Tento monitor využívá unikátní algoritmus nezávislý na morfologii tlakové křivky, s vřazenou korekcí aortální rezistence/compliance (poddajnosti) do konverze tlakové křivky na křivku objemovou. Tato autokorelace se používá ke stanovení tepového objemu. **Variace pulzního tlaku (pulse pressure variation - PPV)  $\geq 15\%$**  (pulse pressure = diference mezi systolickým a diastolickým tlakem v průběhu dechového cyklu), variace **tepového objemu (stroke volume variation - SVV)  $\geq 15\%$**  a variace **SPV ( $\Delta Up + \Delta Down$ )  $\geq 10$  mmHg (systolic pressure variation - SPV - rozdíl mezi maximálním a minimálním systolickým tlakem v průběhu dechového cyklu,  $\Delta Up/\Delta Down$  vzestup/pokles systolického tlaku v inspiriu/expiriu oproti bazální linii v postexpirační apnoické pauze, obr. č. 9) predikují schopnost pozitivně reagovat na tekutinovou nálož se sensitivitou a specificitou  $> 85\%$  a AUC (area under the receiver operating curve)  $> 0,90$  (v případě PPV je sensitivita/specificita  $94\% / 96\%$ , AUC = 0,98).**



*Obr. 9: Variace systolického tlaku v průběhu dechového cyklu  
 (SPV =  $\Delta U_p$  +  $\Delta D_{own}$ , vzestup/pokles systolického tlaku v inspiriu/expiriu  
 oproti bazální linii v postexpirační apnoické pauze, P<sub>aw</sub> airway pressure)*

## 2. HYPOTÉZA STUDIE

Hlavním podnětem k tématu dizertační práce byla studie Davida Bennetta „Early goal-directed therapy after major surgery reduces complications and duration of hospital stay“ [52]. V této randomizované studii se poprvé prokázal pozitivní efekt začlenění dynamických parametrů prealodu do pooperační péče. Ve skupině GDT (Goal Directed Therapy) byla náhrada tekutin v prvních 8 pooperačních hodinách korigována variacemi tepového objemu (tedy dynamickými parametry prealodu), v kontrolní skupině hodnotou centrálního žilního tlaku. Ve skupině GDT byl signifikantně nižší výskyt pooperačních komplikací i délka hospitalizace ( $p = 0,007$ , resp.  $p = 0,001$ ).

Studie Blumettiho [18], Wanka [19], Cartotta [20], Mitry [21], Baka [53] publikované v letech 2002 – 2009 poukázaly na fakt, že Parklandská formule spíše podhodnocuje a že ve skutečnosti je aplikováno množství substitučních roztoků přesahující 4 ml/kg/% TBSA bez signifikantního negativního vlivu na prognózu pacienta. Tyto výsledky jsou v kontrastu s dříve jmenovanými studiemi Pruita [15] a Saffla [16, 17], které naopak varují před množstvím tekutin převyšující 4 ml/kg/% TBSA. Což vede ke generalizovanému edému s rozvojem polykompartmentového syndromu a ke zhoršení prognózy.

**Hlavní hypotézou studie je předpoklad, že substituční objemová terapie v průběhu popáleninového šoku korigovaná kombinací dynamických parametrů prealodu a hodinové diurézy, oproti standardní monitoraci**

**hodinovou diurézou, vede k redukcí tekutinové nálože v tomto období bez negativních projevů hypovolemie a orgánové hypoperfuze.**

Nulovou hypotézou studie je předpoklad, že dynamické parametry preloadu v kombinaci s hodinovou diurézou nevedou k redukcí objemu substitučních roztoků v průběhu popáleninového šoku. Alternativní hypotézou je předpoklad, že množství substitučních roztoků, korigovaných pomocí dynamických parametrů preloadu a hodinové diurézy, je menší oproti objemové terapii, korigované jen hodinovou diurézou. V případě potvrzení alternativní hypotézy se lze přiklonit k názoru, že Parklandská formule spíše nadhodnocuje objemovou terapii v počáteční fázi popáleninového šoku.

Hodinový výdej moči odráží perfuzní tlak v ledvinách, v orgánu vitálně důležitém, nikoliv však predilekčně krví zásobeném, ale s velkou mírou autoregulace krevního průtoku. Dynamické parametry preloadu vypovídají o intravaskulární náplni centrálního řečiště, jsou nejspolehlivějšími prediktory reakce oběhu na tekutinovou výzvu [30]. Kombinace těchto dvou modalit by měla individualizovat objemovou terapii v průběhu popáleninového šoku, nepřímou tak zlepšit prognózu kriticky popálených pacientů.

## **3. KLINICKÁ ČÁST**

### **3.1 Cíle studie**

#### **3.1.1 Primární cíle studie**

Primárním cílem studie je porovnat v průběhu prvních 24 poúrazových hodin substituční objemovou terapii korigovanou pomocí dynamických parametrů preloadu a hodinové diurézy se standardní terapií, která je korigována pouze hodinovou diurézou.

K dosažení tohoto cíle je nutné porovnat následující parametry:

- kumulativní tekutinovou bilanci (rozdíl mezi měřitelným příjmem a výdejem);
- množství aplikovaných resuscitačních roztoků;
- orgánovou dysfunkci podle SOFA skóre (The Sequential Organ Failure Assessment score);
- četnost indikace vazopresorické podpory;
- vývoj deficitu bazí a CRP/albuminového indexu (tzv. indexu kapilárního úniku)
- hodnoty intraabdominálního tlaku (korelátu intraabdominálního kompartmentového syndromu) mezi kontrolní, standardně monitorovanou skupinou podle hodinové diurézy a testovanou (tzv. LiDCO) skupinou (u které je objemová terapie korigována na základě kombinace dynamických parametrů preloadu a hodinové diurézy).

### 3.1.2 Sekundární cíle studie

Sekundárními cíli studie je porovnání níže zmíněných veličin mezi oběma výše zmíněnými skupinami:

- počet dní invazivní ventilace;
- délku hospitalizace na jednotce intenzivní péče;
- počet provedených excizí – nekrektomií (což je korelát hlubokých, event. prohloubených ploch, které je nutno řešit chirurgickou cestou);
- mortalitu během hospitalizace;
- a začlenění algoritmu vazopresorické podpory do léčby popáleninového šoku.

## 3.2 Soubor a metodika

### 3.2.1 Místo a čas realizace studie

Sběr a analýza dat probíhala na Klinice popálenin, výukovém pracovišti 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady v období od 1. 9. 2009 do 31. 12. 2011. Do studie bylo zařazeno 21 pacientů, splňujících vstupní kritéria. Etická komise Fakultní nemocnice Královské Vinohrady udělila souhlas s prováděnou studií (příloha 7.2).

### 3.2.2 Vstupní a vylučovací kritéria

***Vstupní kritéria zařazení do studie:***

- věk pacientů od 18 do 75 let;
- pacienti s popáleninami II. – III. stupně s rozsahem popálenin v rozmezí 10 – 75%;

- přítomnost či nepřítomnost inhalačního traumatu na základě vstupní bronchoskopie, provedené do 2 hodin od přijetí na jednotku intenzivní péče.

Všichni zařazení pacienti byli přijati na Kliniku popálenin do tří hodin od vzniku termického úrazu. Během této doby byli adekvátně léčeni integrovaným záchranným systémem a po přijetí na jednotku intenzivní péče jejich stav vyžadoval substituční terapii roztoky. U žádného pacienta nebyla diuréza během prvních 24 hodin forsírována diuretiky.

***Vylučovací kritéria:***

- rozsah popálenin nad 75 %, Bullův index (součet věku a rozsahu popálenin)  $\geq 100$ ;
- renálně selhávající pacienti;
- pacienti léčeni lithiem;
- gravidní ženy.

Podmínkou pro zařazení do studie byl sinusový rytmus, zavedený arteriální katétr, hmotnost nad 40 kg, v případě umělé plicní vyloučení kontinuální svalové relaxace.

### **3.2.3 Soubor**

Pacienti, splňující vstupní kritéria, byli randomizováni na základě náhodně vygenerovaného kódu do dvou skupin. Pacienti v kontrolní skupině 1 (počet pacientů 11) byli standardně monitorováni hodinovou diurézou a MAP. Pacienti ve skupině 2 LiDCO (počet pacientů 10) byli navíc monitorováni dynamickými parametry prealodu.



### 3.2.4 Metodika

Všichni pacienti, zařazení do studie, byli standardně monitorováni pomocí MAP a hodinové diurézy. Objemová resuscitace byla u všech pacientů zahájena podle modifikované Brooke formule v dávce 3 ml/kg/% TBSA. Substitučními roztoky byly zvoleny balancované krystaloidy, izotonické, mírně alkalizující roztoky, svým složením nejvíce odpovídající krevní plazmě (Ringerfundin, B. Braun, Germany, Isolyte, Fresenius Kabi, Germany). Hodnoty hodinové diurézy  $\geq 0,5$  ml/kg/h a MAP  $\geq 65$  mmHg byly hodnoceny jako dostatečné v obou skupinách.

V případě nedostatečné diurézy ( $< 0,5$  ml/kg/h) a oběhové nestability (MAP  $< 65$  mmHg) byla ve skupině 2 na základě analýzy dynamických parametrů preloadu (při PPV  $\geq 15$  %, SVV  $\geq 15$  %, SPV  $\geq 10$  mmHg) plynule navýšena tekutinová nálož krystaloidy o 100 ml/h. V případě negativní reakce na volumovou nálož (při PPV  $< 15$  %, SVV  $< 15$  %, SPV  $< 10$  mmHg) a za současné oběhové nestability, byly indikovány vazopresory. Algoritmus vazopresorické podpory byl odvozen z práce Pinského „Functional hemodynamic monitoring. Protocolized cardiovascular management based on ventricular-arterial coupling“ [42]. U kontrolní skupiny v případě hodinové diurézy  $< 0,5$  ml/kg/h a MAP  $< 65$  mmHg byla navýšena tekutinová terapie podle běžně zavedené praxe, tedy momentální rozvahy ošetřujícího lékaře, na základě rutinního kardiopulmonálního monitoringu, včetně monitorace centrálního žilního tlaku (obr. č. 10 – protokol studie). Na stejném základě byly případně indikovány vazopresory.

### 3.2.5 Statistická analýza

Data byla prezentována jako průměr ( $\pm$  SD) nebo median a jako 25/75 nebo 10/90 percentil. Srovnání mezi skupinami bylo provedeno pomocí nepárového t-testu nebo Fischera testu. Všechny testy byly považovány za statisticky významné na hladině pravděpodobnosti  $p \leq 0,05$ .

Fluid Therapy LiDCO Controlled Trial – FACT in BURNS Protocol	
<b>Vstupní kritéria:</b> věk pacientů od 18 do 75 let; pacienti s popáleninami II. – III. stupně s rozsahem popálenin $\geq 10 - 75$ %; přítomnost či nepřítomnost inhalačního traumatu na základě vstupní bronchoskopie, provedené do 2 hodin od přijetí na jednotku intenzivní péče*	
<b>Vylučovací kritéria:</b> rozsah popálenin nad 75 %; Bullův index (součet věku a rozsahu popálenin) $\geq 100$ ; renálně selhávající pacienti; pacienti léčení lithiem; gravidní ženy**	
<b>Skupina 1 – kontrolní:</b> tekutinová terapie řízená standardním protokolem <sup>1</sup> , v případě oběhové nestability (MAP < 65 mmHg) a oligurie (< 0,5 ml/kg/h) tekutinová výzva či indikace vazopresorické podpory podle aktuální rozvahy lékaře	<b>Skupina 2 – LiDCO:</b> tekutinová terapie řízená standardním protokolem <sup>1</sup> , v případě oběhové nestability (MAP < 65 mmHg) a oligurie (< 0,5 ml/kg/h) tekutinová výzva podle LiDCO protokolu <sup>2</sup>

Fluid Therapy LiDCO Controlled Trial – FACT in BURNS Protocol	
<p><b><sup>1</sup>Standardní protokol:</b></p> <p>objemová resuscitace zahájena podle modifikované Brooke formule v dávce 3 ml/kg/% TBSA, iniciálně aplikovány krystaloidy.</p> <p>Cílový MAP ≥ 65–90 mmHg, hodinová diuréza minimálně 0,5 ml/kg/h</p>	<p><b><sup>2</sup>LiDCO guided protocol:</b></p> <p>v případě oběhové instability (MAP &lt; 65 mmHg), oligurie (&lt; 0,5 ml/kg/h) a na základě analýzy dynamických parametrů preloadu (při PPV ≥ 15 %, SVV ≥ 15 %, SPV ≥ 10 mmHg) plynule navýšena tekutinová nálož***, krystaloidy o 100 ml/h. V případě negativní reakce na volumovou nálož (při PPV &lt; 15 %, SVV &lt; 15 %, SPV &lt; 10 mmHg) a za současné oběhové nestability, byly indikovány vazopresory (Obr. 3).</p>
<p><b>Primární cíle:</b></p> <p><i>během prvních 24 poúrazových hodin</i> – kumulativní tekutinová bilance****; množství aplikovaných resuscitačních roztoků; orgánová dysfunkce podle SOFA skóre; četnost indikace vazopresorické podpory; vývoj deficitu bazí a CRP/albuminového indexu; hodnoty intraabdominálního tlaku</p>	
<p><b>Sekundární cíle:</b></p> <p>počet dní invazivní ventilace*****; délka hospitalizace na jednotce intenzivní péče; počet provedených excizí; mortalita během hospitalizace</p>	

*Obr. 10: Protokol studie*

Poznámky:

\* Všichni zařazení pacienti byli přijati na Kliniku popálenin do tří hodin od vzniku termického úrazu. Během této doby byli adekvátně léčeni integrovaným záchranným systémem a po přijetí na jednotku intenzivní péče jejich stav vyžadoval substituční terapii resuscitačními roztoky. U žádného pacienta nebyla diuréza během prvních 24 hodin forsírována diuretiky. Diagnostika inhalačního

traumatu grade 1–3 byla stanovena bronchoskopicky do dvou hodin od přijetí na jednotku intenzivní péče (tab. č. 1);

\*\* Podmínkou pro zařazení do studie byl sinusový rytmus, zavedený arteriální katétr, hmotnost nad 40 kg, v případě umělé plicní vyloučení kontinuální svalové relaxace, sedace kombinací midazolam + fentanyl/sufentanil + propofol 1 %, PEEP < 15 cmH<sub>2</sub>O, PIP < 35 cmH<sub>2</sub>O, protektivní ventilační režimy s fyziologickými dechovými objemy;

\*\*\* Tekutinová nálož – krystalidy navýšeny o 100 ml/h;

\*\*\*\* Kumulativní bilance – rozdíl mezi měřitelným příjmem a výdejem;

\*\*\*\*\* Počet dní invazivní ventilace – počet dní strávených na jakékoliv ventilační podpoře (odpojení od ventilační podpory znamená odpojení od ventilátoru na dobu delší než 24 hodin, pacient může být na neinvazivní ventilační podpoře či oxygenoterapii).

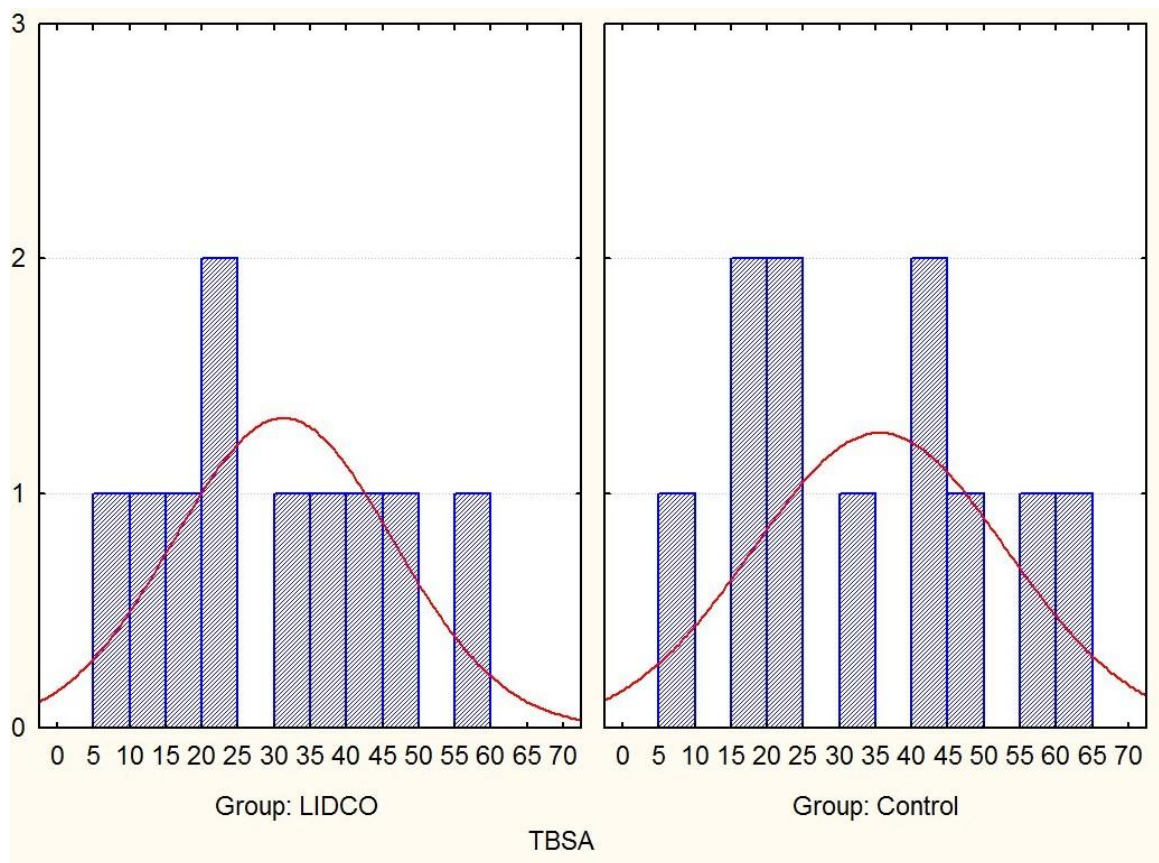
### 3.3 Výsledky

#### 3.3.1 Demografická data

Do studie bylo celkem randomizováno 21 pacientů (v kontrolní skupině bylo 11 pacientů, v LiDCO skupině 10 pacientů). Ženy tvořily 13 % pacientů. Mezi oběma skupinami nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl v distribuci pohlaví, ve věku, rozsahu popálenin, incidenci inhalačního traumatu ani ve vstupním APACHE II skóre (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation), tab. č. 2, graf č. 1.

	LiDCO	Kontrolní skupina	p (t test)
<b>Věk</b>	49,8 ± 12,7	48,2 ± 13,4	0,78
<b>TBSA (%)</b>	31,1 ± 15,1	35,4 ± 17,5	0,56
<b>APACHE skóre</b>	19,8 ± 5,4	20,9 ± 9,8	0,75
<b>Inhalační trauma (počet pacientů)</b>	7	9	0,64 Fischer p bilateral ( $\chi^2$ )

*Tab. 2: t-test – věk, TBSA, APACHE II skóre, výskyt inhalačního traumatu (průměr ± SD)*



*Graf 1: Histogram TBSA*

### 3.3.2 Výsledky klinické části

Pět pacientů (22 %) z celkového množství 21 pacientů exitovalo. Jednalo se o pacienty s průměrným rozsahem popálenin celkového tělesného povrchu 55 % II. b. – III. stupně (35 – 88 % TBSA) s nálezem inhalačního traumatu grade 3. Všichni pacienti exitovali pod obrazem multiorgánového selhání v rámci septického šoku. V mortalitě nebyl mezi oběma skupinami zaznamenán rozdíl.

Výskyt inhalačního traumatu grade 2–3 byl zaznamenán u 76 % pacientů. Mezi oběma skupinami v t-testu při Welchově korekci byl zaznamenán signifikantní rozdíl v množství aplikovaných substitučních roztoků ( $p = 0,05$ , tab. č.

3, graf č. 2) v průběhu prvních 24 poúrazových hodin ve prospěch LiDCO monitorované skupiny. V této skupině se množství krystaloidů více blížilo Brooke formulí. Kumulativní bilance v LiDCO skupině byla o 10 % nižší, tato hodnota však nedosáhla hladiny statické významnosti,  $p = 0,49$  (tab. č. 3, graf č. 3). Trend kapilárního leaku i hodnoty intraabdominálního tlaku byly v této skupině také příznivější. Nicméně v těchto parametrech nebylo dosaženo signifikantního rozdílu.

Počet pacientů, u kterých byly indikovány vazopresory, resp. noradrenalin do maximální dávky 20  $\mu\text{g}/\text{min}$ , se v obou skupinách nelišil. Sledované a zhodnocené primární a sekundární cíle jsou zobrazeny v tabulce č. 3, 4 (graf č. 2, 3, 4, 5).

Průměrná délka umělé plicní ventilace pacientů LiDCO monitorovaných byla  $12,1 \pm 13,2$  dny (standardně monitorovaných  $12,2 \pm 13,7$  dny) a délka hospitalizace na jednotce intenzivní péče byla u LiDCO skupiny  $24,5 \pm 10,3$  dny (standardně monitorované skupiny  $24,6 \pm 11,6$  dny),  $p = 0,99$ , resp.  $0,98$  (tab. č. 4, graf č. 4, 5).

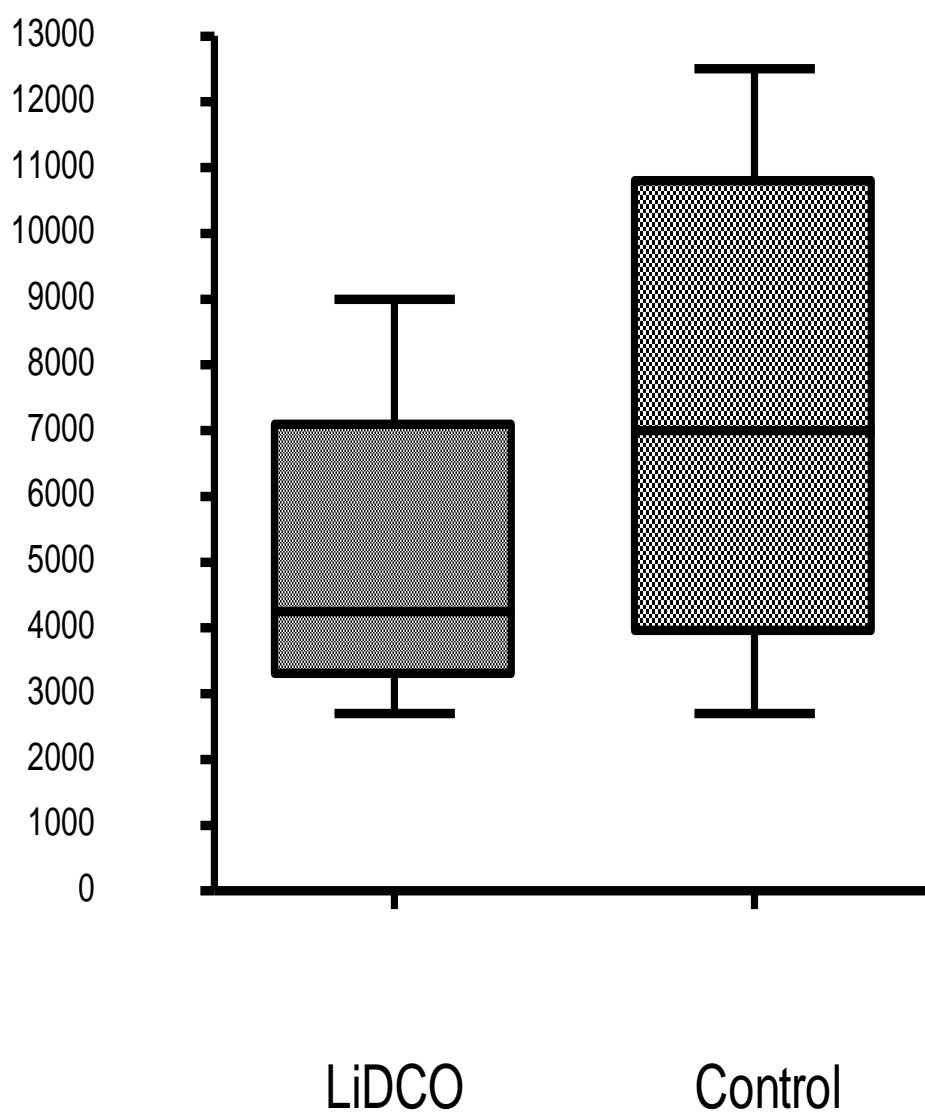
Rovněž srovnatelné, bez signifikantního rozdílu, bylo skóre orgánového selhávání, vývoje deficitu bazí i počet provedených excizií. Průměrné hodnoty srdečního indexu a periferní vaskulární rezistence v průběhu prvních 72 poúrazových hodin jsou zachyceny v tabulce č. 5.

	<b>LiDCO</b>	<b>Kontrolní skupina</b>	<b>p (t-test)</b>
Kumulativní bilance (ml)	6320,0 ± 973,7	7668,0 ± 1577,0	0,49
<b>Krystaloidy (ml)</b>	<b>5085,0 ± 682,5</b>	<b>7823,0 ± 1045,0</b>	<b>0,05</b>
Diuréza ml/kg/h	0,8 ± 0,1	0,9 ± 0,1	0,94
Brooke formule	3,0 ± 0,5	3,2 ± 0,4	0,74
SOFA skóre	5,0 ± 2,0	5,0 ± 3,6	0,73
BE (mmol/l) – vstupní/24 hodin	-7,6 ± 1,6/ -3,6 ± 0,8	-6,5 ± 1,6/ -3,1 ± 2,1	0,64/0,81
CLI	7,4 ± 1,6	10,4 ± 2,2	0,28
Noradrenalin (do 20 µg/min)	1,0 ± 0,7	1,0 ± 0,8	0,85
IAP (mmHg)	11,2 ± 0,4	13,4 ± 0,5	0,4

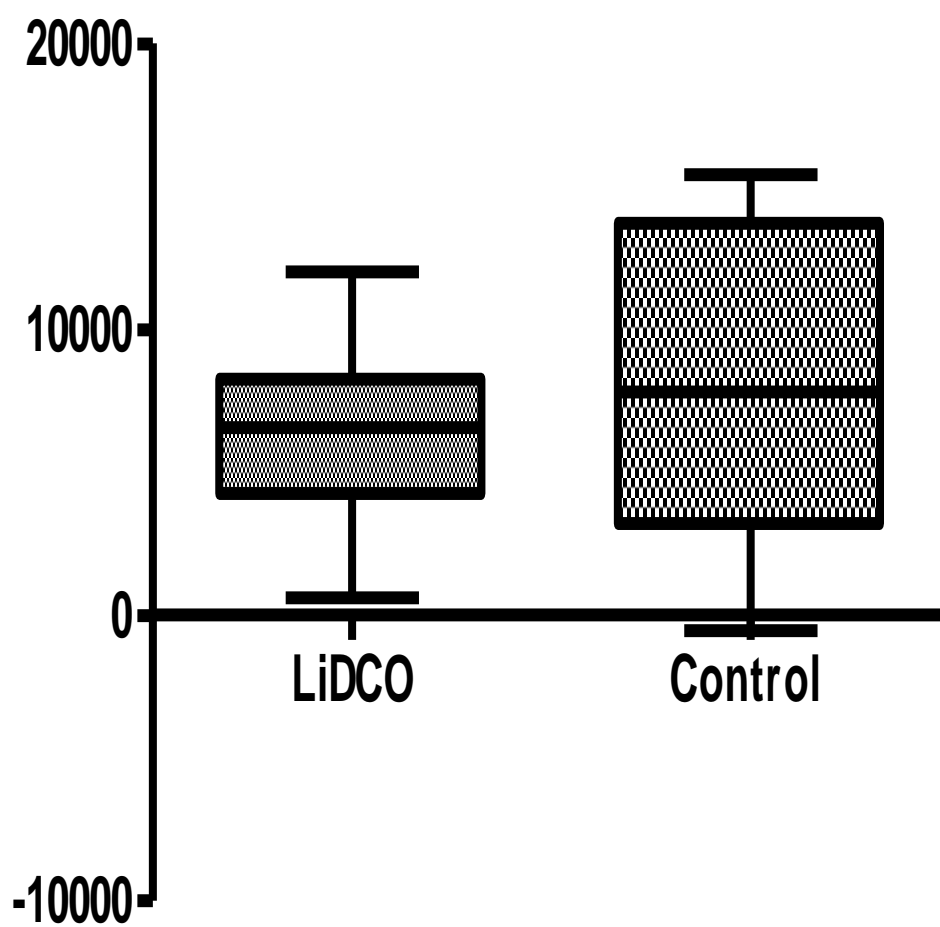
*Tab. 3: t-test – primární cíle (v prvních 24 poúrazových hodinách)*

*– kumulativní bilance a množství substitučních roztoků, hodinová diuréza, množství substitučních roztoků ve vztahu k Brooke formuli, SOFA skóre, vývoj deficitu bazí a kapilárního leaku (CLI), indikace noradrenalinu v dávce do 20 µg/min – počet pacientů, IAP (průměr ± SD)*





*Graf 2: Množství aplikovaných substitučních roztoků v průběhu prvních 24 hodin (median; 25/75 a 10/90 percentil),  $p = 0,05$*

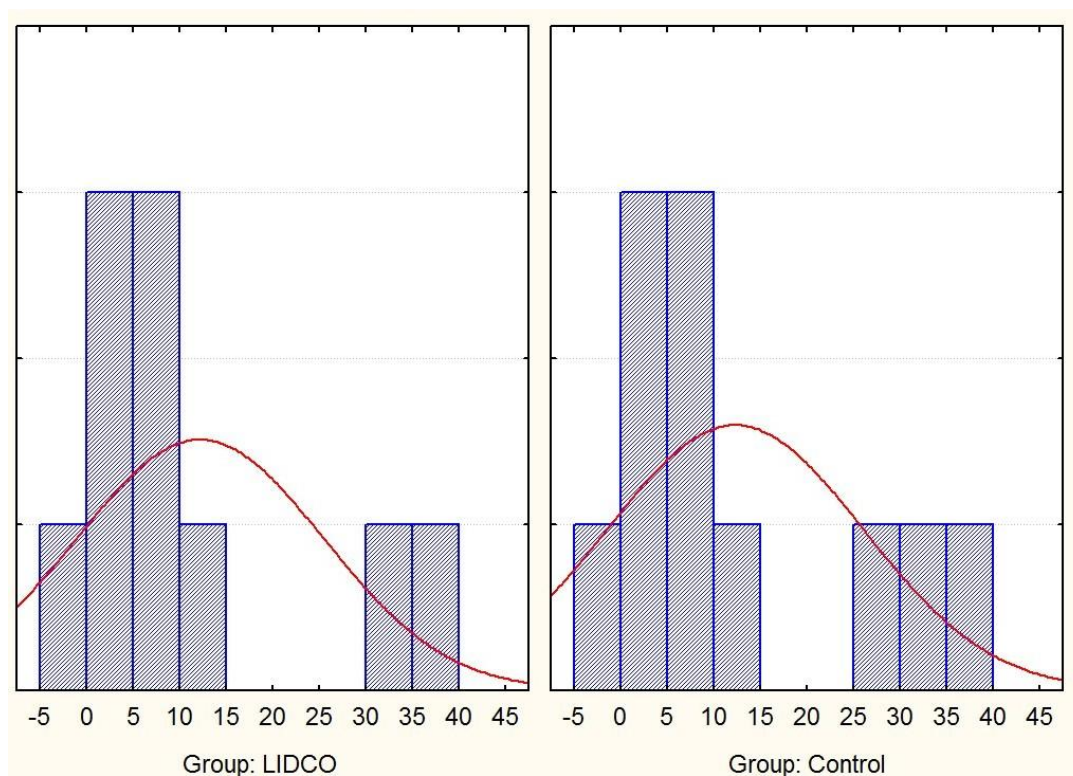


*Graf 3: Kumulativní bilance v průběhu prvních 24 hodin  
(median; 25/75 a 10/90 percentil),  $p = 0,49$*

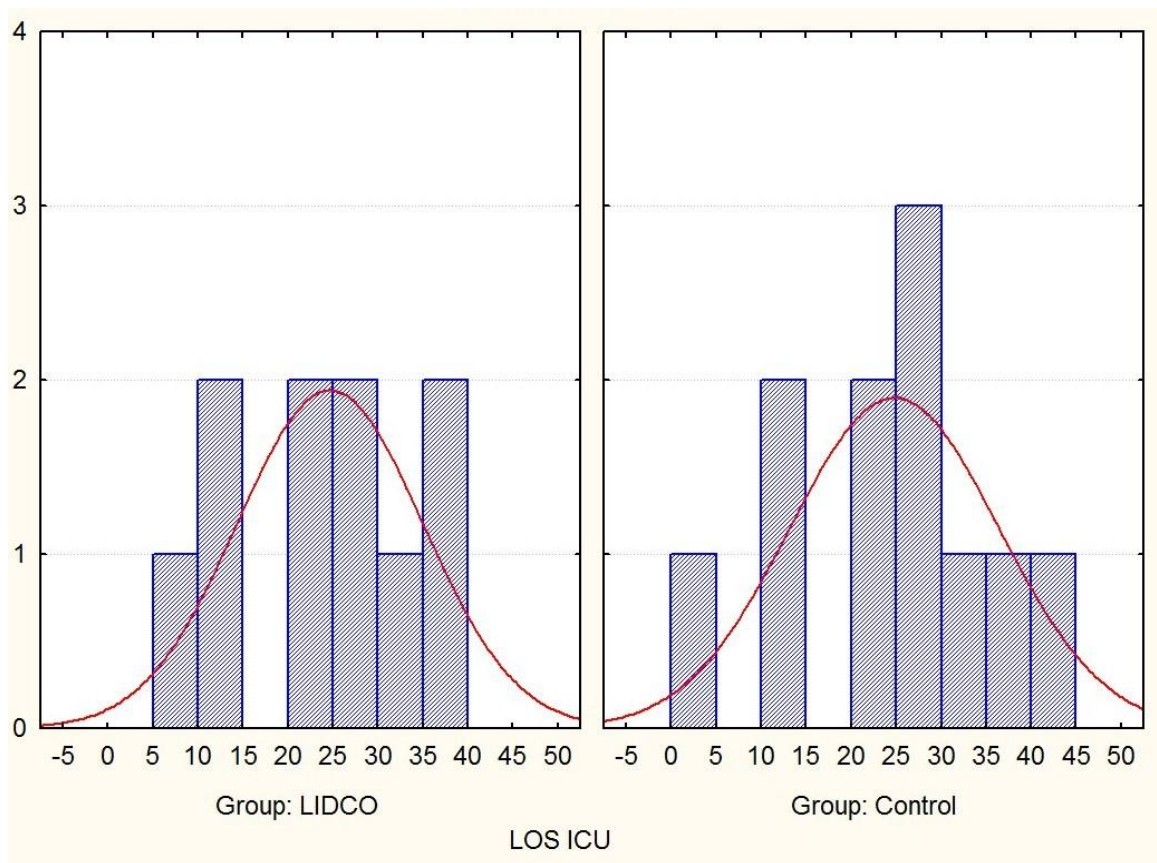
	<b>LiDCO</b>	<b>Kontrolní skupina</b>	<b>p (t-test)</b>
<b>Délka UPV (dny)</b>	12,1 ± 13,2	12,2 ± 13,7	0,99
<b>Délka JIP (dny)</b>	24,5 ± 10,3	24,6 ± 11,6	0,98
<b>Počet excízi</b>	1,8 ± 0,4	2,5 ± 0,6	0,34
<b>Mortalita</b>	1	3	0,59 Fischer p bilateral ( $\chi^2$ )

*Tab. 4: t-test – sekundární cíle*

*– délka umělé plicní ventilace a délka hospitalizace na jednotce intenzivní péče (dny), počet excízi a mortalita během hospitalizace (průměr ± SD)*



*Graf 4: Histogram délky umělé plicní ventilace*



Graf 5: Histogram délky hospitalizace na jednotce intenzivní péče

	LiDCO	
	24 h	72 h
<b>CI (l/min/m<sup>2</sup>)</b>	3,1 ± 0,6	6,2 ± 0,8
<b>SVRI (dyn•sec/cm<sup>5</sup>/m<sup>2</sup>)</b>	2340 ± 146	1760 ± 172

Tab. 5: Dynamické parametry preloadu – CI, SVRI (průměr ± SD)

### 3.4 Diskuse

V posledních 10 letech v problematice intenzivní péče o popálené pacienty vznikla řada kontroverzních studií. Podle výsledků studie organizované ABA/ISBI [12] a prezentované Greenhalghem v roce 2009 70 % všech respondentů (jednotek intenzivní péče popáleninových center) užívá Parklandskou formuli jako iniciální resuscitační schéma, 90 % pracovišť aplikuje v prvních 24 hodinách převážně krystaloidní roztoky a k hodnocení dostatečné intravaskulární náplně užívá hodinovou diurézu. V této studii současně zaznělo, že 55 % respondentů se domnívá, že Parklandská formule podhodnocuje, 33 % respondentů uvedlo, že Parklandská formule je adekvátní, zbývajících 12 % respondentů odpovědělo, že nadhodnocuje.

Parklandskou formuli postuloval v roce 1974 Baxter [6, 10], přestože byla uvedena do praxe před téměř 40 lety, je dosud zlatým standardem. Studie Blumettiho [18], Wanka [19], Cartotta [20], Mitry [21] publikované v letech 2002 – 2008 poukázaly spíše na fakt, že Parklandská formule podhodnocuje a že ve skutečnosti je aplikováno množství substitučních roztoků přesahující 4 ml/kg/% TBSA bez signifikantního negativního vlivu na prognózu pacienta. Tyto výsledky jsou v kontrastu s výše jmenovanými studii Pruita [15] a Saffla [16, 17], kteří uvedli do praxe termín „fluid creep“ fenomén, značící objemové přetížení při aplikaci objemu tekutin, které převyšuje Parklandskou formuli, což vede ke generalizovanému edému s rozvojem polykompartmentového syndromu a ke zhoršení prognózy.

Na základě našich zkušeností se domníváme, že Parklandská formule spíše nadhodnocuje tekutinovou bilanci, což jsme chtěli prokázat v této studii [54].

Samostatnou kapitolou je problematika inhalačního traumatu a množství aplikovaných resuscitačních roztoků v průběhu popáleninového šoku u pacientů s inhalačním traumatem. Množství aplikovaných resuscitačních roztoků je u těchto pacientů až o 50 % vyšší [11, 55, 56, 57, 58, 59], a to nejen z důvodu zvýšené kapilární permeability v plicním parenchymu. Řada faktorů zůstává ještě neobjasněných, jedním z možných se uvádí tzv. „opioid creep“ fenomén [60]. V závislosti na dávce opiátů mohou být hemodynamické parametry zkreslené. Zrovna tak interakce srdce – plíce při mechanické ventilaci s pozitivním přetlakem, včetně hodnoty přtlaku na konci expira má vliv na hodnocení dynamických parametrů preloadu [61]. Diagnóza inhalačního traumatu podstatně zhoršuje prognózu pacienta, což odráží prognostické skórovací systémy – ABSI, Baux index.

V publikaci Natriuretic peptide proANP (1–98), a biomarker of ALI/ARDS in burns [62] se nám podařilo prokázat, že hladina ANP koreluje se SOFA skóre, je velmi dobrým prediktorem rozvoje komplikací v podobě ALI/ARDS, nekoreluje však s tíží inicicálního bronchoskopického nálezu.

Hlavním podnětem k dizertační práci byla práce Davida Bennetta „Early goal-directed therapy after major surgery reduces complications and duration of hospital stay“ [52]. V této studii byla ve skupině GDT (Goal Directed Therapy) náhrada tekutin v prvních 8 pooperačních hodinách korigována variacemi

tepového objemu, v kontrolní skupině hodnotou centrálního žilního tlaku. Ve skupině GDT byl signifikantně nižší výskyt pooperačních komplikací i délka hospitalizace ( $p = 0,007$ , resp.  $0,001$ ).

Využití tepového objemu, získaného diluční metodou zkoumal ve svých studiích 2000 – 2004 Holm [63, 64, 65]. Holm se svými spolupracovníky použil metodu transpulmonální termodiluce systémem PiCCO (pulse-induced continuous cardiac output) k získání ITBV (intrathoracic blood volume – nitrohruční objem krve). Korigoval objemovou resuscitaci kriticky popálených pacientů v průběhu popáleninového šoku na základě hodnot ITBV (ITBV – guided resuscitation). Celkové množství tekutin aplikovaných pacientům v této Holmově studii „Intrathoracic blood volume as an end point in resuscitation of the severely burned: an observational study of 24 patients” [63] však bylo vyšší než množství odpovídající Parklandské formuli. Výsledek lze zdůvodnit tím, že ITBV je statický objemový parametr preloadu, a tyto objemové parametry (GEDV, RVEDV/LVEDV), zrovna tak jako statické tlakové parametry preloadu (RAP/CVP, PAOP) nejsou spolehlivými prediktory reakce oběhu na tekutinovou výzvu, jak doložili ve svých studiích Michard, Osman, Cavallaro a Marik [30, 66, 67, 68].

Spolehlivost získaných dynamických parametrů preloadu pomocí diluce lithia monitorem LiDCO Plus/Rapid obhájí ve své práci Pinsky [69, 70]. Dle jeho názoru je tato metoda komparabilní s výsledky dynamických parametrů preloadu, získaných plovoucím plicnicovým katétrem, který je dosud uznávaným zlatým standardem. Konsenzus 16 renomovaných intenzivistů v „Update on hemodynamic monitoring – a consensus of 16“ [71] porovnával jednotlivé metody, kalibrovatelné

i nekalibrovatelné. Dospěl k názoru, že tyto metody nejsou ve svých výsledcích srovnatelné a je doporučeno používat v rámci jedné studie pouze jednu z metod a nekombinovat je.

Do projektu byli zařazeni kriticky popálení pacienti. Délka umělé plicní ventilace a délka hospitalizace na jednotce intenzivní péče, počet chirurgických výkonů je u těchto pacientů s termickým úrazem velmi individuální. Významnou roli hraje řada nezávislých faktorů, včetně posloupnosti operačních výkonů, složení operačního a anesteziologického týmu. Cílem monitorace nebylo normalizovat hodnoty srdečního výdeje ani periferní vaskulární rezistence či pracovat s faktickými čísly, nýbrž s trendovými hodnotami. Tekutinová nálož byla navyšována kontinuálně, nikoliv bolusově, aby kopírovala kapilární únik do intersticia.

Naše studie kombinuje dvě modalitty monitorace pacientů – hodinovou diurézu s dynamickými parametry preloadu. Multimodální monitorace oběhu umožňuje posoudit více parametrů a terapii individualizovat [72]. Hodinový výdej moči odráží perfuzní tlak v ledvinách, v orgánu vitálně důležitém, nikoliv však predilekčně krví zásobeném, ale s velkou mírou autoregulace krevního průtoku. Dynamické parametry preloadu vypovídají o intravaskulární náplni centrálního řečiště. Kombinace těchto dvou modalit přináší do monitorace kriticky popálených pacientů v průběhu popáleninového šoku individuální přístup a nový pohled. Pacient, vykazující velké oscilace tepového objemu (vzestupná část Frank-Starlingovy křivky), profituje z podání tekutin (tzv. volume respondent). Naopak pacient, jehož tepový objem nevykazuje velké variace a nachází se v ploché části



Frank-Starlingovy křivky, z aplikace tekutin neprofituje, nedokáže již zvýšit svůj srdeční výdej a je tekutinami přetížen. Na základě reakce oběhu na podání tekutiny byl odvozen z práce Pinského [42] algoritmus vazopresorické podpory. Z algoritmu je patrné, kdy lze u pacientů oběhově nestabilních indikovat vazopresory, tedy na základě jejich reakce na tekutinovou výzvu a podle vypočtených hodnot periferní vaskulární rezistence. Vazopresorická podpora v iniciální fázi popáleninového šoku nemá jasná indikační kritéria. Převažují obavy z centralizace oběhu, vazokonstrikce kůže a prohloubení popálených ploch. Začlenění algoritmu pro indikaci vazopresorické podpory v kontextu permissivní hypovolemie přináší do monitorace kriticky popálených nový přístup.

## 4. ZÁVĚR

Ve studii byla **potvrzena** hlavní (alternativní) **hypotéza, že množství aplikovaných substitučních roztoků v počáteční fázi popáleninového šoku, které bylo korigováno pomocí dynamických parametrů preloadu a hodinové diurézy je nižší oproti terapii, která byla korigována jen hodinovou diurézou.** Signifikantně nižší množství aplikovaných krystaloidů a kumulativní bilance o 10 % nižší v LiDCO skupině, toto tvrzení podporuje. Ostatní sledované parametry (jako deficit vývoje bazí, SOFA skóre, počet provedených excizí, délka hospitalizace na jednotce intenzivní péče či délka umělé plicní ventilace, mortalita) byly v obou skupinách srovnatelné, bez signifikantního rozdílu. Toto zjištění lze interpretovat, že **permisivní hypovolémie, resp. nižší množství aplikovaných resuscitačních roztoků, nemá negativní vliv na orgánovou perfuzi či prognózu pacienta.**

U žádného z pacientů nebyl podstatně překročen rozpočet tekutin podle Brooke formule na prvních 24 hodin (LiDCO – 3 ml/kg/% TBSA, kontrolní skupina 3,2/kg/% TBSA při diuréze 0,8 ml/kg/h), z čehož vyplývá, že na základě naší studie **Parklandská formule spíše nadhodnocuje tekutinovou bilanci** během prvních 24 hodin. V LiDCO skupině byl trend vývoje kapilárního úniku i hodnot intraabdominálního tlaku příznivější. U žádného z pacientů se nerozvinul abdominální kompartmentový syndrom.

**Cílem dizertační práce bylo prokázat prospěšnost implementace dynamických parametrů preloadu (v kombinaci s hodinovou diurézou) do rutinní monitorace v iniciální fázi popáleninového šoku u kriticky**

**popálených pacientů a začlenění algoritmu vazopresorické podpory, a tímto individualizovat péči o kriticky popálené pacienty v průběhu popáleninového šoku.**

Výsledky studie byly prezentovány na XIV. kongresu Evropské popáleninové asociace v Den Haag v roce 2011 pod názvem *The optimization of volume resuscitation of extensively burned patients through non-invasive continuous real-time hemodynamic monitoring LiDCOplus/rapid.*

## 5. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

1. **Königová R et al.** Komplexní léčba popáleninového traumatu. Praha: Karolinum. 2010. ISBN 978-80-246-1670-4.
2. **Herndon DN.** Total Burn Care, 3rd edition. W. B. Saunders, 2007.
3. **Marek K, Piotr W, Stanisław S, Stefan G, Justyna G, Mariusz N, Andriessen A.** Fibreoptic bronchoscopy in routine clinical practice in confirming the diagnosis and treatment of inhalation burns. *Burns*. 2007, 33(5): 554–560.
4. **Cope O, Moore F.** The redistribution of body water and fluid therapy of the burned patient. *Ann Surg*. 1947, 126: 1010–1045.
5. **Evans EI, Purnell OJ, Robinett PW.** Fluid and electrolyte requirements in severe burns. *Ann Surg*. 1952, 135: 804–815.
6. **Baxter CR, Shires GT.** Physiological response to crystalloid resuscitation of severe burns. *Ann NY Acad Sci*. 1968, 150(3): 874–894.
7. **Monafo WW.** The treatment of burn shock by the intravenous and oral administration of hypertonic lactated saline solution. *J Trauma*. 1970, 10: 575–586.
8. **Monafo WW, Halverson JD, Schechtman K.** The role of concentrated sodium solutions in the resuscitation of patients with severe burns. *Surgery*. 1984, 95: 129–135.
9. **Moyer CA, Margraf HW, Monafo WW.** Burn shock and extravascular sodium: Treatment with Ringer's solution with lactate. *Arch Surg*. 1965, 90: 799–811.
10. **Baxter CR.** Fluid volume and electrolyte changes of the early post burn period. *Clin Plast Surg*. 1974, 1(4): 693–703.
11. **Latenser BA.** Critical Care of the Burn Patient: The First 48 Hours. *Crit Care Med*. 2009, 37(10): 2819–2826.

12. **Greenhalgh DG.** Burn resuscitation: The results of the ISBI/ABA survey. *Burns.* 2009, 36, (2): 76–182.
13. **Lawrence A, Faraklas I, Watkins H, Allen A, Cochran A, Morris S, Saffle J.** Colloid administration normalizes resuscitation ratio and ameliorates "fluid creep". *J Burn Care Res.* 2010, 31(1): 40–47.
14. **Cochran A, Morris SE, Edelman LS.** Burn patient characteristics and outcomes following resuscitation with albumin. *Burns.* 2007, 30: 798–807.
15. **Pruitt BA Jr.** Protection from excessive resuscitation: „pushing the pendulum back.“ *J Trauma.* 2000, 49(3): 567–568.
16. **Saffle JI.** The phenomenon of "fluid creep" in acute burn resuscitation. *J Burn Care Res.* 2007, 28(3): 382–395.
17. **Faraklas I, Cochran A, Saffle J.** Review of a fluid resuscitation protocol: "fluid creep" is not due to nursing error. *J Burn Care Res.* 2012, 33(1): 74–83.
18. **Blumetti J, Hunt JL, Arnolde BD, Parks JK, Purdue GF.** The Parkland formula under fire: is the criticism justified? *J Burn Care Res.* 2008, 29(1): 180–186.
19. **Wanek SM, Wolf SE, Salinas J, Cancio LC, Wade CE, Herndon DN, Espana J, Holcomb JB, Kramer G.** Modern Resuscitation Practice in Severe Burns: Over-Resuscitation and Fluid Creep. *J Burn Care Res.* 2006, 27(2): 129.
20. **Cartotto RC, Innes M, Musgrave MA, Gomez M, Cooper AB.** How well does the Parkland formula estimate actual fluid resuscitation volumes? *J Burn Care Rehabil.* 2002, 23(4): 258–265.
21. **Mitra B, Fitzgerald M, Cameron P, Cleland H.** Fluid resuscitation in major burns. *ANZ J Surg.* 2006, 76(1–2): 35–38.
22. **Andel D, Kamolz LP, Roka J, Schramm W, Zimpfer M, Frey M, Andel H.** Base deficit and lactate: early predictors of morbidity and mortality in patients with burns. *Burns.* 2007, 33(8):973–978.
23. **Berger MM, Bernath MA, Chioléro RL.** Resuscitation, anaesthesia and

- analgesia of the burned patient. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2001, 14(4): 431–435.
24. **Namias N**. Advances in burn care. *Curr Opin Crit Care*. 2007, 13(4): 405–410.
25. **Cancio LC, Chávez S, Alvarado-Ortega M, Barillo DJ, Walker SC, McManus AT, Goodwin CW**. Predicting increased fluid requirements during the resuscitation of thermally injured patients. *J Trauma*. 2004, 56(2): 404–413.
26. **Ahrns KS**. Trends in burn resuscitation: shifting the focus from fluids to adequate endpoint monitoring, edeme control and adjuvant therapies. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2004, 16(1): 75–98.
27. **Imm A, Carlson RW**. Fluid resuscitation in circulatory shock. *Crit Care Clin*. 1993, 9(2): 313–333.
28. **Czermak C, Hartmann B, Scheele S, Germann G, Küntscher MV**. Burn shock fluid resuscitation and hemodynamic monitoring. *Chirurg*. 2004; 75(6): 599–604.
29. **Ševčík P a kol**. Intenzivní medicína. 3. přeprac. a rozšíř. vyd. Praha: Galén. 2014. ISBN 978-80-7492-066-0.
30. **Michard F, Teboul JL**. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest*. 2002, 121(6): 2000–2008.
31. **Esper SA, Pinsky MR**. Arterial waveform analysis. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2014, 28(4): 363–380.
32. **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.
33. **Teboul JL, Monnet X**. Prediction of volume responsiveness in critically ill patients with spontaneous breathing activity. *Curr Opin Crit Care*. 2008, 14(3): 334–339.

34. **Guerin L, Monnet X, Teboul JL.** Monitoring volume and fluid responsiveness: from static to dynamic indicators. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2013, 27(2): 177–185.
35. **Pinsky MR.** Heart lung interactions during mechanical ventilation. *Curr Opin Crit Care.* 2012, 18(3): 256–260.
36. **Pinsky MR.** Heart-lung interactions. *Curr Opin Crit Care.* 2007, 13(5): 528–531.
37. **Pinsky MR.** Recent advances in the clinical application of heart-lung interactions. *Curr Opin Crit Care.* 2002, 8(1): 26–31.
38. **Van den Berg PC, Pinsky MR.** Systems approach to heart-lung interactions. *Neth J Med.* 2000, 57(3): 113–131.
39. **Pinsky MR.** Clinical applications of cardiopulmonary interactions. *J Physiol Pharmacol.* 1997, 48(4): 587–603.
40. **Monnet X, Teboul JL.** Volume responsiveness. *Curr Opin Crit Care.* 2007, 13(5): 549–553.
41. **Teboul JL, Monnet X.** Detecting volume responsiveness and unresponsiveness in intensive care unit patients: two different problems, only one solution. *Crit Care.* 2009, 13(4): 175.
42. **Pinsky M.** Functional Hemodynamic Monitoring. Protocolized Cardiovascular Management Based on Ventricular-arterial Coupling. *Update in Intensive Care Med.* 2005, 42(6): 381–395.
43. **Jonas MM, Tanser SJ.** Lithium dilution measurement of cardiac output and arterial pulse wave-form analysis: an indicator dilution calibrated beat-by-beat system for continuous estimation of cardiac output. *Curr Opin Crit Care.* 2002, 8(3): 257–261.

44. **Linton R, Band D, O'Brian T, Jonas M, Leach R.** Lithium dilution cardiac output measurement: a comparison with thermodilution. *Crit Care Med.* 1997, 25(11):1796–1800.
45. **Parry-Jones AJD., Pittman JAL.** Arterial pressure and stroke volume variability as measurements for cardiovascular optimisation. *International J Intensive Care.* 2003, 10(2): 67–72.
46. **Hett DA, Jonas MM.** Non-invasive cardiac output monitoring. *Intensive Crit Care Nurs.* 2004, 20(2): 103–108.
47. **Pittman J, Bar Yosef S, SumPing J, Sherwood M, Mark J.** Continuous cardiac output monitoring with pulse contour analysis: A comparison with lithium indicator dilution cardiac output measurement. *Crit Care Med.* 2005, 33(9): 2015–2021.
48. **Jansen JR, Maas JJ, Pinsky MR.** Bedside assessment of mean systemic filling pressure. *Curr Opin Crit Care.* 2010, 16(3): 231–236.
49. **Pinsky MR.** Functional hemodynamic monitoring. *Crit Care Clin.* 2015, 31(1): 89–111.
50. **Pinsky MR.** Functional haemodynamic monitoring. *Curr Opin Crit Care.* 2014, 20(3): 288–293.
51. **Monnet X, Teboul JL.** Minimally invasive monitoring. *Crit Care Clin.* 2015, 31(1): 25–42.
52. **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. *Crit Care.* 2005, 9(6): 687–693.
53. **Bak Z, Sjöberg F, Eriksson O, Steinvall I, Janerot-Sjöberg B.** Hemodynamic changes during resuscitation after burns using the Parkland formula. *J Trauma.* 2009, 66(2): 329–336.
54. **Tokarik M, Sjöberg F, Balik M, Pafcuga I, Broz L.** Fluid therapy LiDCO



controlled trial-optimization of volume resuscitation of extensively burned patients through noninvasive continuous real-time hemodynamic monitoring LiDCO. *J Burn Care Res.* 2013, 34(5): 537–542.

55. **Herndon DN, Barrow RE, Linares HA, Rutan RL, Prien T, Traber LD, Traber DL.** Inhalation injury in burned patients: effects and treatment. *Burns.* 1988, 14(5): 349–356.
56. **Herndon DN, Barrow RE, Traber DL, Rutan TC, Rutan RL, Abston S.** Extravascular lung water changes following smoke inhalation and massive burn injury. *Surgery.* 1987, 102(2): 341–349.
57. **Navar, PD, Saffle, JR, Warden, GD.** Effect of inhalation injury on fluid resuscitation requirements after thermal injury. *Am J Surg.* 1985, 150(6): 716–720.
58. **Huang CC, Fu JY, Hu HC, Kao KC, Chen NH, Hsieh MJ, Tsai YH.** Prediction of fluid responsiveness in acute respiratory distress syndrome patients ventilated with low tidal volume and high positive end-expiratory pressure. *Crit Care Med.* 2008, 36(10): 2810–2816.
59. **Tredget EE, Shankowsky HA, Taerum TV, Moysa GL, Alton JD.** The role of inhalation injury in burn trauma. A Canadian experience. *Ann Surg.* 1990, 212(6): 720–727.
60. **Sullivan SR, Friedrich JB, Engrav LH, Round KA, Heimbach DM, Heckbert SR, Carrougher GJ, Lezotte DC, Wiechman SA, Honari S, Klein MB, Gibran NS.** "Opioid creep" is real and may be the cause of "fluid creep". *Burns.* 2004, 30(6): 583–590.
61. **Fougères E, Teboul JL, Richard C, Osman D, Chemla D, Monnet X.** Hemodynamic impact of a positive end-expiratory pressure setting in acute respiratory distress syndrome: importance of the volume status. *Crit Care Med.* 2010, 38(3): 802–807.
62. **Tokarik M, Sjöberg F, Vajtr D, Broz L, Balik M, Vranova J.** Natriuretic

- peptide proANP (1–98), a biomarker of ALI/ARDS in burns. *Burns*. 2013, 39(2): 243–248.
63. **Holm C, Melcer B, Hörbrand F, Wörl H, von Donnersmarck GH, Mühlbauer W.** Intrathoracic blood volume as an end point in resuscitation of the severely burned: an observational study of 24 patients. *J Trauma*. 2000, 48(4): 728–734.
64. **Holm C.** Resuscitation in shock associated with burns. Tradition or evidence-based medicine? *Resuscitation*. 2000, 44(3):157–164.
65. **Holm C, Mayr M, Tegeler J, Hörbrand F, Henckel von Donnersmarck G, Mühlbauer W, Pfeiffer UJ.** A clinical randomized study on the effects of invasive monitoring on burn shock resuscitation. *Burns*. 2004, 30(8): 798–807.
66. **Osman D, Ridet C, Ray P, Monnet X, Anguel N, Richard C, Teboul JL.** Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. *Crit Care Med*. 2007, 35(1): 64–68.
67. **Cavallaro F, Sandroni C, Antonelli M.** Functional hemodynamic monitoring and dynamic indices of fluid responsiveness. *Minerva Anesthesiol*. 2008, 74(4): 123–135.
68. **Marik PE, Baram M, Vahid B.** Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. *Chest*. 2008, 134(1): 172–178.
69. **Pinsky MR.** Functional haemodynamic monitoring. *Curr Opin Crit Care*. 2014, 20(3): 288–293.
70. **Pinsky MR.** Use of minimally invasive hemodynamic monitoring to assess dynamic changes in cardiac output at the bedside. *Crit Care*. 2011, 15(2): 406.
71. **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.

72. **Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, Jaeschke R, Mebazaa A, Pinsky MR, Teboul JL, Vincent JL, Rhodes A.** Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2014, 40(12): 1795–1815.

## 6. ODBORNÉ PUBLIKACE AUTORA

### 6.1 In extenso ve vztahu k dizertační práci

#### 6.1.1 S impakt faktorem

1. **Tokarik Monika**, Sjöberg F., Vajtr D., Brož L., Balík M., Vránová J. Natriuretic peptide proANP (1–98), a biomarker of ALI/ARDS in burns. *Burns*. 2013, 39(2): 243–248. DOI 10.1016/j.burns.2012.06.010.

**IF 1.836/2013**

2. **Tokarik Monika**, Sjöberg F., Balík M., Pafčuga I., Brož L. Fluid Therapy LiDCO Controlled Trial – the optimisation of volume resuscitation of extensively burned patients through non-invasive continuous real-time hemodynamic monitoring LiDCO. *J Burn Care Res*. 2013, 34(5): 537–542. DOI 10.1097/BCR.0b013e318278197e.

**IF 1.550/2013**

#### 6.1.2 Bez impakt faktoru

3. Brož L, **Valová Monika**, Vajtr D, Adámek T, Tomášová H, Móciková H. Inhalation Trauma in Burns, Cytology and Biochemical Findings. *Acta Chir Plast*. 2004, 46(2): 43–47.
4. Vajtr D, **Valová Monika**, Tomášová H, Adámek T, Móciková H, Brož L. Nález v bronchiálních lavážích u pacientů s popálením horních dýchacích cest. *Soud Lek*. 2004, 49(2): 12–17.

5. **Valová Monika**, Königová R, Brož L, Vajtr D. Early and Late Complications of Inhalation Injury. *Ann Burns Fire Disast.* 2004, 17(1): 16–19.
6. **Tokarik Monika**, Brož L. Popáleninové trauma, jeho specifika, prognostické faktory, primární zajištění, popáleninový šok. *Ref Výb Dermatol.* 2010, 52(2): 64–69.
7. **Tokarik Monika**. 8. Multiorgánové selhání. In: Königová R et al. *Komplexní léčba popáleninového traumatu*. Praha: Karolinum, 2010, s. 205-216. ISBN 978-80-246-1670-4.
8. **Tokarik Monika**. 11. Interní komplikace u popáleninového traumatu. In: Königová R et al. *Komplexní léčba popáleninového traumatu*. Praha: Karolinum, 2010, s. 230-285. ISBN 978-80-246-1670-4.
9. **Tokarik Monika**. Trauma – Termický úraz v těhotenství. In: Pařízek A a kol. *Kritické stavy v porodnictví*. Praha: Galén, 2012, s. 29–33. ISBN 978-80-726-2949-7.
10. Brož L, **Tokarik Monika**, Šturma J. 16.14 Chemické trauma. In: Ševčík P a kol. *Intenzivní medicína*. 3. přeprac. a rozšíř. vyd. Praha: Galén, 2014, s. 908. ISBN 978-80-7492-066-0.
11. Brož L, **Tokarik Monika**, Šturma J. 16.15 Radiační trauma. In: Ševčík P a kol. *Intenzivní medicína*. 3. přeprac. a rozšíř. vyd. Praha: Galén, 2014, s. 909-910. ISBN 978-80-7492-066-0.
12. Brož L, **Tokarik Monika**, Šturma J. 16.13 Elektrotrauma. In: Ševčík P a kol. *Intenzivní medicína*. 3. přeprac. a rozšíř. vyd. Praha: Galén, 2014, s. 906-907. ISBN 978-80-7492-066-0.
13. Brož L, **Tokarik Monika**, Šturma J. 16.12 Termický úraz. In: Ševčík P a kol. *Intenzivní medicína*. 3. přeprac. a rozšíř. vyd. Praha: Galén, 2014, s. 893-905. ISBN 978-80-7492-066-0.

## 6.2 In extenso bez vztahu k dizertační práci

### 6.2.1 S impakt faktorem

1. Balík M, Zakcharenko M, Leden P, Otáhal M, Hrubý J, Polák F, Rusinová K, Stach Z, **Tokarik Monika**, Vávrová J, Jabor A. Bioenergetic gain of citrate anticoagulated continuous hemodiafiltration – a comparison between two modalities and unfractionated heparin. *J Crit Care*. 2013, 28(1): 87–95. DOI: 10.1016/j.jcrc.2012.06.003.

IF 2.191/2013

### 6.2.2 Bez impakt faktoru

2. Klein L, Douša P, Pafčuga I, Zajíček R, **Tokarik Monika**, Šuca H. Kombinace termického a mechanického poranění. *Postgrad Med*. 2007, 9(8): 854–858.
3. Klein L, Douša P, Zajíček R, Pafčuga I, **Tokarik Monika**. Specific aspects of the treatment of patients with multiple mechanical and burn injuries. *Acta Chir Plast*. 2008, 50(1): 17–22.
4. Brož L, **Tokarik Monika**. Toxická epidermální nekrolýza – možnosti lokální péče. *Hojení ran*. 2008, 2(1): 18–19.
5. Brož L, **Tokarik Monika**. Chirurgické řešení rozsáhlých popálenin. *Ref Výb Dermatol*. 2010, 50(2): 58–62.
6. **Tokarik Monika**, Bláha J. Popáleninové trauma. *Mefanet*, 2010/2011. ISSN 1804-3143.
7. Šuca H, **Tokarik Monika**, Pafčuga I, Zajíček R. Toxická epidermální nekrolýza – naše zkušenosti s celkovou i lokální léčbou. *Hojení ran*. 2011, 2(5): 22–24.

8. Pařčuga I, řuca H, Broř L, **Tokarik Monika**. Polytrauma u pacienta po úrazu elektrickým proudem. *Hojení ran*. 2011, 5(4): 17–20.
9. Zajíček R, Stonová C, **Tokarik Monika**. Pacientka s rozsáhlou netermickou ztrátou kořního krytu. *Hojení ran*. 2011, 5(4): 12–16.
10. **Tokarik Monika**. Jančuřková E, Broř L. Epidemiology of burn injuries in geriatric patients in the Prague Burn Centre during the period 2005–2008. *Acta Chir Plast*. 2011, 53(1–4): 25–28.

### **6.3 Aktivní účast na mezinárodních konferencích**

#### **6.3.1 Prezentace v českém jazyce**

**Tokarik M**, Broř L. Novinky v intenzivní péči o popálené pacienty – Hot News – ISBI 2008 Montreal, 14. výroční konference společnosti popáleninové medicíny ČLS JEP, Praha 2008

**Tokarik M**, Klein L, Broř L, Adámková V. Intenzivní péče o popálené pacienty, 10. postgraduální kurz sepse a MODS, Ostrava 2008

**Tokarik M**, Broř L. Novinky v intenzivní péči o popálené pacienty – Hot News – ISBI 2008 Montreal, XV. Kongres ČSARIM, Brno 2008

**Tokarik M**, Königová R. Specifika popáleninového šoku, 15. výroční konference společnosti popáleninové medicíny ČLS JEP, Ostrava 2009

**Tokarik M**, Brož L. Popáleninový šok a objemová náhrada, XVII. kongres ČSARIM, Zlín 2010

**Tokarik M**, Pafčuga I, Šuca H, Brož L. Elimination therapy in thermal injuries, pros and contrast: case report, VI Central European Congress of Burns, Košice 2011

**Tokarik M**, Brož L, Pafčuga I, Zajíček R. Tekutinová výzva a popáleninový šok, srovnávací kazuistiky, 17. výroční konference společnosti popáleninové medicíny ČLS JEP, Hradec Králové 2012

**Tokarik M**, Džupa V, Pafčuga I, Šuca H, Křížek T, Brož L. Paraartikulární osifikace – komplikace termického úrazu, 18. výroční konference společnosti popáleninové medicíny ČLS JEP, Praha 2013

**Tokarik M**, Pafčuga I, Šuca H, Brož L. Management inhalačního traumatu, 19. výroční konference společnosti popáleninové medicíny ČLS JEP, Karlova studánka 2014

### 6.3.2 Prezentace v anglickém jazyce

**Valová M**, Königová R, Kazda A, Klein L. The Disorders of Acid-base and Ionic Balance in Burned Patients, XIII. kongres ISBI, Fortaleza 2006, **přednáška**



**Tokarik M**, Klein L, Zajček R, Pafčuga I. Thromboelastography – the Bedside Monitoring of Hemostasis, XII. kongres EBA, Budapešť 2007, **přednáška**

**Tokarik M**, Brož L. Fluid Therapy LIDCO Controlled Trial in BURNS (FACT in BURNS) – A Prospective Randomized Multicentric Study, poster, XIV. kongres ISBI, Montreal 2008, **poster**

**Tokarik M**, Vajtr D, Kotaska K, Prusa R, Broz L, Hladik J. Natriuretic peptide (proANP), angiotensin converting enzyme (ACE), LIDCO management and correlation with the hemodynamic parameters during myocardial overload related to critically burned patients, XIII. kongres EBA, Lausanne 2009, **poster**

**Tokarik M**, Vajtr D, Kotaska K, Prusa R, Broz L, Hladik J, Springer D, Zima T. Levels of heat shock protein-27 related to burned patients with organ failure, LIDCO controlled, filament nestin and CD68 immunopositivity in myocardium of deceased patients, XV. kongres ISBI, Istanbul 2010, **poster**

**Tokarik M**, Balik M, Sjöberg F, Pafčuga I, Broz L. The optimization of volume resuscitation of extensively burned patients through non-invasive continuous real-time hemodynamic monitoring LiDCOplus/rapid, XIV. kongres EBA, Den Haag, 2011, **přednáška**

**Tokarik M**, Balik M, Sjöberg F, Vajtr D, Broz L, Vranova J. Natriuretic peptide proANP (1–98), a biomarker of ALI/ARDS in burns, XVI. kongres ISBI, Edinburgh 2012, **poster**

**Tokarik M**, Broz L, Pafcuga I, Suca H. Management of Inhalation Injury in Prague Burn Center, XV. kongres EBA, Wien 2013, **poster**

**Tokarik M**, Broz L, Pafcuga I, Suca H. Incidence of Heterotopic Ossifications in Patients with Thermal Injuries, XVII. kongres ISBI, Sydney 2014, **poster**

**Grant IGA MZ NS10014-4 (2008 – 2011):**

Optimalizace objemové resuscitace u rozsáhle popálených dospělých pacientů pomocí neinvazivní monitorace hemodynamiky a minimalizace krevních ztrát v průběhu operačních výkonů bedside monitorací hemokoagulace tromboelastografem.

Hlavní řešitel:

MUDr. Monika Tokarik, 3. LF UK Praha, FNKV, Klinika popáleninové medicíny

## 7. PŘÍLOHY

### 7.1 Publikované práce autora in extenso ve vztahu k dizertační práci s impakt faktorem



## Natriuretic peptide proANP (1–98), a biomarker of ALI/ARDS in burns

Monika Tokarik<sup>a,\*</sup>, Folke Sjöberg<sup>b</sup>, David Vajtr<sup>c</sup>, Ludomir Broz<sup>a</sup>, Martin Balik<sup>d</sup>, Jana Vranova<sup>e</sup>

<sup>a</sup>Prague Burn Center, Third Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic

<sup>b</sup>Department of Clinical and Experimental Medicine, Linköping University, Linköping, Sweden

<sup>c</sup>Department of Forensic Medicine and Toxicology, First Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic

<sup>d</sup>Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Medicine, First Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic

<sup>e</sup>Department of Medical Biophysics and Informatics, Third Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic

#### ARTICLE INFO

##### Article history:

Accepted 19 June 2012

##### Keywords:

ProANP (1–98) levels  
Plasma atrial natriuretic peptides  
Inhalation injury  
ALI/ARDS  
SOFA score

#### SUMMARY

**Introduction:** Plasma atrial natriuretic peptide levels (proANP (1–98)), a parameter of myocardial dysfunction, have been reported to be increased in critically ill patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome (ALI/ARDS). The aim of the study was to examine if proANP is a biomarker of ALI/ARDS as assessed by the Sequential Organ Failure Assessment score (SOFA Lung  $\geq 2$ ) in burn patients, and how it compares to the corresponding values for age, total body surface area percent (TBSA%) and inhalation injury for mortality prediction.

**Methods:** A group of 22 burn patients with a mean TBSA of 30% (10–75%) and a mean age of 52 years (25–84 years) was investigated during 2010. Organ dysfunction/failure was classified according to the SOFA score. The criteria for ALI/ARDS were based on SOFA Lung  $\geq 2$ . ProANP (1–98) concentrations ( $\text{nmol l}^{-1}$ ) were measured by commercially available enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) immunoassays (Biomedica Austria) on post-burn days 2 and 7.

**Results:** ProANP levels on day 7 post-burn positively correlated with a SOFA score day 7 post-burn,  $c = 0.91$ . The receiver operating curve (ROC) analysis proved a sensitivity of 75% and a specificity of 75% for ALI/ARDS at cut-off values  $> 3.35 \text{ nmol l}^{-1}$ . The ROC value of proANP for ALI/ARDS (SOFA Lung  $\geq 2$ ) was significantly larger than that of age, TBSA% and inhalation injury: 0.90, 0.71, 0.74, and 0.69 ( $p < 0.001$ ).

**Conclusions:** ProANP levels, as a biomarker of ALI/ARDS, in critically burn patients correlated with SOFA scoring. The inhalation injury did not lead to increase in proANP values.

© 2012 Elsevier Ltd and ISBI. All rights reserved.

---

## 1. Introduction

Atrial and brain natriuretic peptides (ANP and BNP) belong to the family of structurally related peptides that participate in the integrated control of renal and cardiovascular function, possessing potent diuretic, natriuretic and vasodilating properties. ANP is mainly secreted from the cardiac ventricle and atrium in response to fluid overload or mechanical stretch. Plasma N-terminal ANP (NT-ANP) levels rise early in the course of myocardial failure and have been used as a marker for the diagnosis of asymptomatic left-ventricular dysfunction with a sensitivity and specificity of more than 90% [1]. Atrial peptides are also known to be good predictors of acute deterioration in patients with inotrope-dependent heart failure [1]. Recently, plasma ANP levels have been reported to be increased in critically ill patients without cardiovascular diseases. ProANP (1-98) appears to function as a marker of cardiac depression caused by sepsis [2-7]. Furthermore, several authors have documented that proANP (1-98) levels were significantly higher in patients who developed acute respiratory distress syndrome (ARDS) [8-17], probably attributable to right-ventricular overload due to increased pulmonary vascular resistance. Right-atrial stretch, hypoxia and pulmonary vasoconstriction are the main triggers for the production of ANP. ANP has been shown to be a potent vasodilator in the pulmonary vasculature *in vivo* and *in vitro*. This effect was observed even in the absence of endothelial cells, indicating that ANP dilates the pulmonary vascular bed by a direct action on pulmonary vascular smooth muscle [18].

However, the experience with these markers has been limited to burn patients. We hypothesised that proANP is also a favourable indicator of ALI/ARDS in burn-injured patients, possibly also a marker for inhalation injury. The aim of this prospective pilot study was to investigate proANP levels in burn patients with pulmonary complications and to examine its sensitivity and specificity to predict ALI/ARDS as assessed by the lung component of the SOFA score and/or inhalation injury. The aim of the study was also to examine if proANP can improve the mortality prediction model based on age and TBSA.

---

## 2. Methods

A group of 22 patients with 2nd and 3rd degree burns, TBSA in the range of 10-75%, with or without inhalation injury, in the age range of 25-84 years, consecutively admitted to the Burn Intensive Care Unit (BICU) were investigated during 2010.

The modified Brooke/Parkland formula served as a resuscitative strategy - a combination of balanced crystalloids and colloids (hydroxyethyl starch 130 kDa/0.4, fresh frozen plasma (FFP)) in the ratio of 2.5-3.0:0.5-1.5 ml kg<sup>-1</sup>/% TBSA during the first 24 post-burn hours. Hourly diuresis of 0.5 ml kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup> was aimed for. Inhalation trauma was confirmed and registered using a standard bronchoscopy procedure. The criteria for ALI/ARDS were based on a SOFA Lung score  $\geq 2$  and a modified standard drawn from the American-European Consensus Conference on ARDS 1994 [19]. The study included patients without pre-existing serious cardiac disease (NYHA

classification class I-II), with negative cardiac enzymes, and with no signs of cardiomegaly according to X-ray. Organ dysfunction was assessed by using the SOFA score on post-burn days 2 and 7 [20]. ARDS was managed using a 'lung protective strategy' that consists of low tidal volume ventilation (<6 ml kg<sup>-1</sup> IBW) and low plateau pressures (<30 cm H<sub>2</sub>O). The liberal use of PEEP is a part of the lung protective strategy discussed in the ARDSnet trial [21].

Regular burn treatment consisted of early excision (before day 3). Regular wound revisions were done under general anaesthesia using standardised dressings. Early enteral nutrition was based on calculated caloric needs (by the Espen algorithm [22,23]). The plasma proANP (1-98) concentrations (nmol l<sup>-1</sup>) were measured by commercially available ELISA immunoassays (Biomedica Austria) on post-burn days 2 and 7.

The protocol, including informed consent, was in accordance with the WMA Declaration of Helsinki. The study was approved by the ethics committee of the Faculty Hospital Kralovske Vinohrady in Prague. An informed consent was obtained from all the patients involved in the study.

The data are presented in mean and standard deviation (SD). The data were analysed using multivariate logistic and general linear regression models. The former was used to analyse the binary response when the patients were grouped into two categories based on a normal proANP value or abnormal proANP value (>3.4 nmol l<sup>-1</sup>), and those with SOFA Lung < 2 and  $\geq 2$ . The latter was used considering a SOFA score as a continuous variable. The list of predictive factors was the same for both models (logistic and linear) and was as follows: proANP/2 and proANP/7 for SOFA/2 and SOFA/7, respectively, and age and TBSA. To find the relationship between SOFA and proANP after 2 and 7 days after admission, Pearson's correlation coefficients for both time intervals were calculated. To evaluate the association of proANP and inhalation trauma (IT), the patients were divided into two groups, those with inhalation trauma (IT+) and those without (IT-). To compare the difference between these two groups in proANP values, the t-test was performed. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to assess the discriminating power of proANP for both cases, that i.e., 2 and 7 days after admission. The area under the ROC curve (AUC), sensitivities and specificities in the selected cut-offs are given. To find whether there exists a statistically significant difference in diagnostic power between the proANP values on day 2 and 7 after admission, the Z-statistics defined by Hanley and McNeil were calculated. For a statistical analysis, Statsoft's STATISTICA<sup>®</sup> version 10 and Statistical Package for Social Sciences (SPSS) Statistics<sup>®</sup> version 18 were used. All tests were considered to be statistically significant at the probability level of  $p < 0.05$ . The required sample size for all performed statistical tests was calculated using IBM SPSS Sample Power<sup>®</sup> software version 3.

---

## 3. Results

All patients in the study were artificially ventilated (mean PEEP 9 cm H<sub>2</sub>O, SD  $\pm 3$  cm H<sub>2</sub>O). Multiple organ dysfunction/failure syndrome (including ALI/ARDS) developed in 13 patients (59%); four patients died (18%). There was no difference in mortality between patients  $\geq 50$  years of age

**Table 1 – The demographic data (age, TBSA), incidence of inhalation injury, organ dysfunction according to SOFA score post burn day 2, 7 (SOFA/2, SOFA/7), proANP (1–98) levels [nmol l<sup>-1</sup>] post burn day 2, 7 (proANP/2, proANP/7), 28-day mortality.**

	Mean ± SD
Age	52 (±18, range 25–84)
%TBSA	30 (±2, range 10–75)
Inhalatory injury (%)	36
SOFA/Lung/2	2
SOFA/Lung/7	3
SOFA/Kidney/2	0
SOFA/Kidney/7	1
SOFA/2	6
SOFA/7	8
proANP/2 (nmol l <sup>-1</sup> )	3.2 (±1.9)
proANP/7 (nmol l <sup>-1</sup> )	4.7 (±3.2)
28-Day mortality (%)	18

and patients < 50 years of age. Inhalation injury was diagnosed in eight patients (36%). Seven patients of the investigated developed pulmonary organ complications (ALI/ARDS). Although nine patients (41%) developed kidney affections (SOFA kidney score > 0 and < 2), no patient developed renal failure necessitating renal replacement therapy (SOFA kidney score ≥ 2, Tables 1 and 2).

The comparison of mean proANP (1–98) levels on post-burn days 2 and 7 with values in a normal population is presented in Fig. 1. There was no significant difference between proANP levels on post-burn day 2 and 7 among patients with or without inhalation injury based on bronchoscopy performed immediately after admission,  $p = 0.95$  and  $p = 0.88$ , respectively. ProANP levels on day 7 were larger in patients categorised at SOFA Lung score ≥ 2 compared to < 2,  $p < 0.0001$  (Figs. 2 and 3). ROC analysis proved a sensitivity of 75% and a specificity of 75% for pulmonary complications in a form ALI/ARDS at cut-off values of proANP (1–98) higher than 3.35 nmol l<sup>-1</sup> on day 7. The mean value of proANP (1–98) on day 7 in non-survivors was 8.05 nmol l<sup>-1</sup>.

We correlated the SOFA score with proANP values at 2 and 7 days after admission. In both cases, the Pearson's correlation coefficient was statistically significant but only in the latter case met the conditions of a required sample size. After 2 days of admission, the correlation coefficient was  $r = 0.584$  ( $p = 0.004$ , required sample size = 26). The higher correlation occurred after 7 days,  $r = 0.910$  ( $p = 0.0001$ , required sample size = 7). ProANP7 was a stronger predictor of pulmonary

organ complications than proANP2. A strong positive association between SOFA scoring and proANP levels on day 7 was demonstrated.

In a logistic regression analysis examining the predictability of a high proANP value in patients with SOFA scores ≥ 2, an ROC value of 0.95 was registered in a model including age ( $p = 0.06$ ), TBSA% ( $p = 0.15$ ) and inhalation injury ( $p = 0.22$ , Fig. 4). The corresponding ROC values for age, TBSA% and inhalation injury separately were 0.72, 0.74 and 0.68, respectively, compared to proANP (0.90). In a logistic regression analysis examining the mortality prediction of a high proANP value, an ROC value of 0.97 was found. The model included proANP ( $p = 0.20$ , ROC 0.86), age ( $p = 0.24$ , ROC 0.63), TBSA% ( $p = 0.23$ , ROC 0.88) and inhalation injury ( $p = 0.41$ , ROC 0.58).

#### 4. Discussion

The first and the most important finding in this study is that proANP was found to be a strong biomarker of ALI/ARDS in burn patients. This has previously been shown in ARDS from sepsis [2–17] and now also in our data on burns (on day 7 post-burn). Interestingly, proANP was found to have a significantly larger predictive ROC value than both age and TBSA%, which are well-known predictive factors of organ failure development, particularly ALI/ARDS in the burn population [24].

Many authors have documented that proANP levels were significantly higher in patients who developed ARDS [8–17], probably attributable to right-ventricular overload due to increased pulmonary vascular resistance; therefore, the effect of intravenously administered ANP factor on ventilation-perfusion relationships and pulmonary haemodynamics was investigated. It was observed that ANP infusion lowered pulmonary artery pressure but the effect on improvement of oxygenation was controversial [10]. A widely discussed issue is the modulating influence of ANP on alveolar type 2 cells and its inhibiting effect on surfactant secretion [25].

On the contrary, another interesting finding in this study is that inhalation injury did not lead to increased proANP values. This finding is supported by the data in the study of Steinvall et al. [26,27] in which it was shown that respiratory mechanics and prognosis may be different in ALI/ARDS and inhalation injury. However, it needs to be stressed that there often seems to be an overlap between inhalation injury and ALI/ARDS in patients, and this was also the case of the present study [27]. The effect of inhalation injury was found to be minor in the

**Table 2 – The demographic data (age, TBSA), incidence of inhalation injury, organ dysfunction according to SOFA score post burn day 2, 7 (SOFA/2, SOFA/7), proANP (1–98) levels [nmol l<sup>-1</sup>] post burn day 2, 7 (proANP/2, proANP/7), 28-day mortality, P/F ratio, LIS post burn day 2, 7 (P/F/LIS/2, P/F/LIS/7) in patients with ALI, ARDS.**

Age	TBSA %	Inhal. injury	SOFA/2	SOFA/7	MOFS	ProANP/2 (nmol l <sup>-1</sup> )	ProANP/7 (nmol l <sup>-1</sup> )	Exitus	P/F/LIS/2	P/F/LIS/7
25	52	Yes	6	8	ALI	2,2	4,9	No	270/4	230/3
50	50	Yes	7	14	ARDS	6,8	10	Yes	150/10	100/10
61	45	Yes	6	6	ALI	4,6	5,3	No	300/3	250/3
53	55	No	7	10	ALI	3,6	4,6	No	280/3	260/3
75	16	No	9	14	ARDS	4,2	9,8	No	180/6	150/6
66	75	Yes	9	14	ARDS	3,8	7,6	Yes	110/10	100/11
62	35	No	9	14	ARDS	3,2	8,4	Yes	140/10	100/11



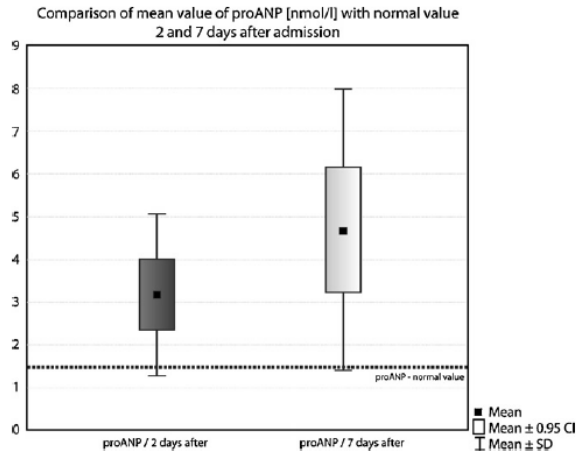


Fig. 1 – The comparison of mean value proANP (1–98) levels with normal value post burn day 2, 7.

calculations made. The diagnosis of inhalation injury is difficult to be made, and the criteria are not clearly defined [27]. Such uncertainties may pose a significant problem, especially in small patient populations where the effect of chance may be significant. This shortcoming may be one reason for both the low predictive values of inhalation injury and its small effect on the outcome.

Although the number of patients who died was small in this study, the proANP value on day 7 significantly improved the mortality predictive model. The strong contribution of age and TBSA% has been well known over the years after it was first suggested by Baux in 1961 [28]. Mortality prediction in burn patients can be reliable (ROC values in the range of 0.92–0.96) when age, TBSA% and a lung factor (ventilator treatment/inhalation injury) are used in the model [29].

There have been a number of limitations in this study that may affect the strength of the conclusions drawn and they need to be addressed. First, the overall population size studied was small, and the number of patients that developed ALI/ARDS as well as the number of patients who died was limited.

One important finding that, despite the small numbers, makes the results important and interesting is that the predictive strength of the models used is still good (ROC values above 0.90). Furthermore, the anticipated normal predictive effects of age and TBSA% for both organ dysfunction (ALI/ARDS) and mortality were present in the previous studies using larger patient populations [24]. It is important, however, that more detailed studies are performed in a larger patient population to confirm the findings of this study. In spite of this, the strength of the present study has been its prospective design and use of well-known 'end' points (SOFA score and mortality).

A further issue that may have affected the results is that all the patients included in the study needed ventilator support; and thereby, there may be a selection bias towards more lung injury-related problems. However, we think this effect is minor and does not affect the conclusions as there were still a fair proportion of patients who had the SOFA lung score <2.

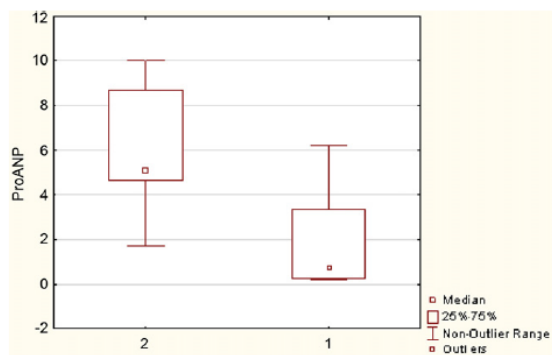


Fig. 2 – Box plot proANP (1–98) levels [nmol l<sup>-1</sup>]/SOFA Lung score post burn day 7 (group 1 SOFA Lung score < 2, group 1 SOFA Lung score ≥ 2).

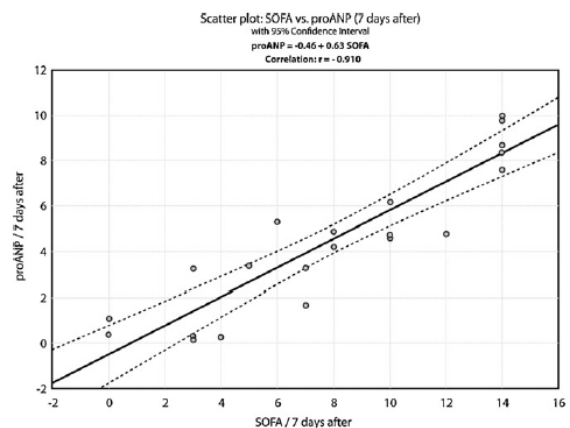
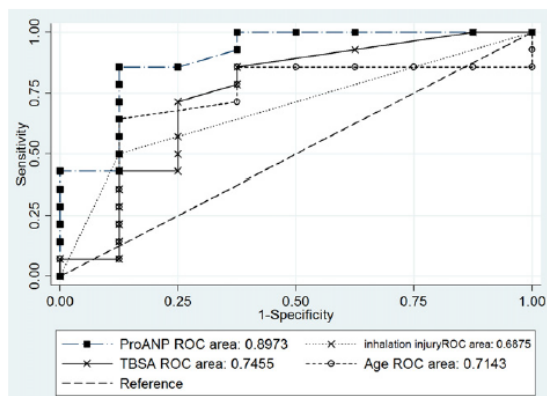


Fig. 3 – Scatter plot SOFA Lung vs. proANP (1–98) levels [nmol l<sup>-1</sup>] post burn day 7,  $r = 0.91$ .



**Fig. 4 – A logistic regression analysis examining the predictability of a high proANP value in patients with SOFA score  $\geq 2$ , a ROC value of 0.95 was registered in a model including age ( $p = 0.06$ ), TBSA% ( $p = 0.15$ ), and inhalation injury ( $p = 0.22$ ).**

Furthermore, for proANP to be useful not only as a biomarker for a clinical complication (ALI/ARDS) as we found for day 7 where ALI/ARDS was most common, but also for predictive purposes in the clinical setting, the estimate should be provided early in the treatment course of the disease. In the present study, the prediction is based on the data on day 7, which may be a shortcoming. Furthermore, its predictive value was best at the time when both ALI and ARDS were most prevalent, and these are also known to be good predictors of mortality. In this situation, the clinical value of the proANP mortality prediction is consequently minor. In a larger patient population, the predictive value early post-burn may be anticipated but needs further exploring.

## 5. Conclusions

ProANP in this prospective explorative study of burn patients was found to be a good biomarker for ALI/ARDS on day 7 post-burn when the ALI/ARDS prevalence was the highest. Furthermore, proANP measured on day 7 further improved the mortality prediction model that is based on age, TBSA% and inhalation injury. The conclusions of this study have been hampered by the small sample patient size, and further studies are warranted in larger burn patients' cohorts and also incorporating larger burns. The new and important observation of this study is that the predictive value of a high proANP level is significantly stronger than age and TBSA%, both previously claimed to be the best predictors of an organ failure outcome such as ARDS [30]. Another interesting finding in this study is that inhalation injury did not lead to increased proANP values.

## Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

## Acknowledgement

The study was supported and funded by Grant Agency of the Ministry of Health of Czech Republic IGA MZ CR: NS10014-4/2008.

## REFERENCES

- [1] Lerman A, Gibbons RJ, Rodeheffer RJ, Bailey KR, McKinley LJ, Heublein DM, et al. Circulating N-terminal atrial natriuretic peptide as a marker for symptomless left-ventricular dysfunction. *Lancet* 1993;341:1105-9.
- [2] McLean AS, Huang SJ, Nalos M, Tang B, Stewert DE. The confounding effects of age, gender, serum creatinine, and electrolyte concentrations on plasma B-type natriuretic peptide concentrations in critically ill patients. *Crit Care Med* 2003;31:21-7.
- [3] Charpentier J, Luyt CE, Fulla Y, Vinsonneau C, Cariou A, Grabar S, et al. Brain natriuretic peptide: a marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis. *Crit Care Med* 2004;32:660-5.
- [4] Ueda S, Nishio K, Akai Y, Fukushima H, Ueyama T, Kawai Y, et al. Prognostic value of increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with septic shock. *Shock* 2006;26(2):134-9.
- [5] Roch A, Allardet-Servent J, Michelet P, Oddezo C, Forel J-M, Barrau K, et al. NH2 terminal pro-brain natriuretic peptide plasma level as an early marker of prognosis and cardiac dysfunction in septic shock patients. *Crit Care Med* 2005;33:1156-7.
- [6] Roch A. What does high NT-proBNP mean in septic shock patients? A part of the puzzle. *Crit Care* 2007;11(2):122.
- [7] Mazul-Sunko B, Zarkovic N, Vrkić N, Klinger R, Perić M, Bekavac-Beslin M, et al. Pro-atrial natriuretic peptide hormone from right atria is correlated with cardiac depression in septic patients. *J Endocrinol Invest* 2001;24(7):22-4.
- [8] Sodian R, Loebe M, Schmitt C, Potapov EV, Siniawski H, Müller J, et al. Decreased plasma concentration of brain natriuretic peptide as a potential indicator of cardiac recovery in patients supported by mechanical circulatory assist systems. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1942-9.
- [9] Yap LB, Mukerjee D, Timms P, Ashrafian H, Coghlan JG. Natriuretic peptides, respiratory disease and the right heart. *Chest* 2004;126:1330-6.
- [10] Alexander JGH, Bindels, Johannes G, van der Hoeven, Paul HP, Groeneveld. et al. Atrial natriuretic peptide infusion and nitric oxide inhalation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2001;5(3):151-7.
- [11] Maeder M, Ammann P, Rickli H, Diethelm M. Elevation of B-type natriuretic peptide levels in acute respiratory distress syndrome. *Swiss Med Wkly* 2003;133:515-8.
- [12] Barnett N, Ware LB. Biomarkers in acute lung injury-marking forward progress. *Crit Care Clin* 2011;27(3):661-83.
- [13] Fremont RD, Koyama T, Calfee CS, Wu W, Dosssett LA, Bossert FR, et al. Acute lung injury in patients with traumatic injuries: utility of a panel of biomarkers for diagnosis and pathogenesis. *Crit Care Med* 2004;32(8):1643-7.
- [14] Ware LB, Koyama T, Billheimer DD, Wu W, Bernard GR, Thompson BT, et al. Prognostic and pathogenetic value of combining clinical and biochemical indices in patients with acute lung injury. *Chest* 2010;137(2):288-96.

- 
- [15] Tung RH, Garcia Ch, Morss AM, Pino RM, Fifer MA, Thompson BT, et al. Utility of B-type natriuretic peptide for the evaluation of intensive care unit shock. *J Trauma* 2010;68(5):1121-7.
- [16] Leeuw K, Nieuwenhuis MK, Niemeijer AS, Eshuis H, Beerthuizen GI, Janssen WM. Increased B type natriuretic peptide and decreased proteinuria might reflect decreased capillary leakage and is associated with a better outcome in patients with severe burns. *Crit Care* 2011;15(4):R161.
- [17] Price LC, Wort SJ, Finney SJ, Marino PS, Brett SJ. Pulmonary vascular and right ventricular dysfunction in adult. *Crit Care* 2010;14(5):R169.
- [18] Höhne C, Drzimalla M, Krebs MO, Boemke W, Kaczmarczyk G. Atrial natriuretic peptide ameliorates hypoxic pulmonary vasoconstriction without influencing systemic circulation. *J Physiol Pharmacol* 2003;54(4):497-510.
- [19] Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;49:818-24.
- [20] Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* 1996;22:707-10.
- [21] The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342:1301-8.
- [22] Cano JM, Aparicio M, Brunori G, Carrero JJ, Cianciaruso B, Fiaccadori E, et al. ESPEN Guidelines for adult parenteral nutrition: Adult renal failure. *Clin Nutr* 2009;28:401-14.
- [23] Lochs H. ESPEN Guidelines on adult enteral nutrition. *Br J Nutr* 2007;98:253-9.
- [24] Steinvall I, Fredrikson M, Bak Z, Sjöberg F. Mortality after thermal injury: no sex-related difference. *J Trauma* 2011;70(4):959-64.
- [25] Panchenko MP, Joyce-Brady M, Starikova MG, Oakes SM, Adachi R, Brody JS, et al. Atrial natriuretic peptide modulates alveolar type 2 cell adenylyl and guanylyl cyclases and inhibits surfactant secretion. *Biochim Biophys Acta* 1998;1403(1):115-25.
- [26] Steinvall I, Bak Z, Sjöberg F. Acute respiratory distress syndrome is as important as inhalation injury for the development of respiratory dysfunction in major burns. *Burns* 2008;34(4):441-51.
- [27] Liffner G, Bak Z, Reske A, Sjöberg F. Inhalation injury assessed by score does not contribute to the development of acute respiratory distress syndrome in burn victims. *Burns* 2005;31(3):263-8.
- [28] Osler T, Glance LG, Hosmer DW. Simplified estimates of the probability of death after burn injuries: extending and updating the Baux score. *J Trauma* 2010;68(3):690-7.
- [29] Galeiras R. Critical care of the burn patient. *Crit Care Med* 2010;38(4):1225.
- [30] Januzzi JL, Morss A, Tung R, Pino R, Fifer MA, Thomson BT, et al. Natriuretic peptide testing for the evaluation of critically ill patients with shock in the intensive care unit: a prospective cohort study. *Crit Care* 2006;10:R37.



---

# Fluid Therapy LiDCO Controlled Trial— Optimization of Volume Resuscitation of Extensively Burned Patients through Noninvasive Continuous Real-Time Hemodynamic Monitoring LiDCO

---

Monika Tokarik, MD,\* Folke Sjöberg, MD, PhD,† Martin Balik, MD, PhD,‡  
Igor Pafcuga, MD,\* Ludomir Broz, MD\*

This pilot trial aims at gaining support for the optimization of acute burn resuscitation through noninvasive continuous real-time hemodynamic monitoring using arterial pulse contour analysis. A group of 21 burned patients meeting preliminary criteria (age range 18–75 years with second- third- degree burns and TBSA  $\geq 10$ –75%) was randomized during 2010. A hemodynamic monitoring through lithium dilution cardiac output was used in 10 randomized patients (LiDCO group), whereas those without LiDCO monitoring were defined as the control group. The modified Brooke/Parkland formula as a starting resuscitative formula, balanced crystalloids as the initial solutions, urine output of 0.5 ml/kg/hr as a crucial value of adequate intravascular filling were used in both groups. Additionally, the volume and vasopressor/inotropic support were based on dynamic preload parameters in the LiDCO group in the case of circulatory instability and oligouria. Statistical analysis was done using *t*-tests. Within the first 24 hours postburn, a significantly lower consumption of crystalloids was registered in LiDCO group ( $P = .04$ ). The fluid balance under LiDCO control in combination with hourly diuresis contributed to reducing the cumulative fluid balance approximately by 10% compared with fluid management based on standard monitoring parameters. The amount of applied solutions in the LiDCO group got closer to Brooke formula whereas the urine output was at the same level in both groups (0.8 ml/kg/hr). The new finding in this study is that when a fluid resuscitation is based on the arterial waveform analysis, the initial fluid volume provided was significantly lower than that delivered on the basis of physician-directed fluid resuscitation (by urine output and mean arterial pressure). (*J Burn Care Res* 2013;34:537–542)

The form of burn shock is mostly hypovolemic and distributive, with extremely amplified capillary permeability. Fluid loss rates up to 4 ml/kg/hr in the first 8 to 48 hours postburn can lead to a 10% decrease in total body water. Volume resuscitation

is essential measure in the treatment of burn shock is to maintain intravascular filling and may increase the total amount of body water by 20%, mainly in the interstitial fluid, transcellular fluid, and fluid in preformed spaces.<sup>1</sup> Survey results from the International Society for Burn Injuries and the American Burn Association regarding burn volume resuscitation during shock state have revealed that the Parkland formula (69.3%) and lactated Ringer's (91.9%) are preferred treatments.<sup>2,3</sup> Urine output is a major indicator of adequate intravascular filling (94.9%).<sup>2</sup> Approximately 49.5% of burn intensive care units added colloid solutions before the first 24 hours postburn elapsed.<sup>2,4</sup> It is known that fluid resuscitation has been shown to reverse abnormalities of contraction and relaxation of the heart muscle after burn injury<sup>5</sup> although hourly diuresis is an incomplete

*From the \*Third Faculty of Medicine, Charles University, Prague Burn Center, Faculty Hospital Kralovske Vinohrady, Prague, Czech Republic; †Department of Clinical and Experimental Medicine, Linköping University, Sweden; ‡Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Medicine, First Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic. Address correspondence to Monika Tokarik, MD, Third Faculty of Medicine, Charles University, Prague Burn Center, Prague, Czech Republic*

*This study was supported and funded by the Grant Agency of the Ministry of Health of Czech Republic IGA MZ CR: NS10014-4/2008. Copyright © 2013 by the American Burn Association 1559-047X/2013*

*DOI: 10.1097/BCR.0b013e318278197e*

marker of cardiac deterioration. Increased volume charge, especially in preload-nonresponsive patients, appears to be counterproductive and leads to excessive circulatory and pulmonary congestion, enhances generalized edema and tissue hypoxia, and ultimately, there is a conversion of superficial wounds into deep ones. This phenomenon is called fluid creep and it is the result of overexpansion.<sup>6,7</sup>

The thermodilution is a standard method to obtain the dynamic preload parameters in intensive care, but in case of burned patients, it is not routinely performed. Of the minimally invasive techniques for obtaining of dynamic preload parameters was chosen the Lithium Dilution Cardiac Output (LiDCO Ltd., London, United Kingdom) compared with thermodilution via Swan-Ganz catheter or via system PiCCO (Pulsion Medical System, Munich, Germany) because of a more universal use of arterial and venous inputs in extensively burned patients. Burned patients are poor candidates for invasive pulmonary arterial catheter. Lithium doses used do not exert pharmacologically relevant effects in adult patients. The LiDCO technology has been at least as reliable as other thermodilution methods over a broad range of cardiac output determinations in a variety of patients. In ventilated patients, a combination of dilution methods and arterial waveform contour analysis can be used to estimate the cardiac output and other derived dynamic preload parameters.<sup>8-15</sup>

Arterial pulse contour analysis is a technique for measuring and monitoring stroke volume (SV) on a beat-to-beat basis, which is derived from the arterial pulse pressure waveform. Relationship between ventricular end-diastolic filling volume and SV is based on Starling's law of the heart. Mechanical ventilation induces cyclical changes in SV. SV is altered by the transient increases in intrathoracic pressure, cardiac afterload, and lung volumes that occur during inspiration. This variation in SV also results in a cyclical fluctuation of arterial blood pressure (systolic pressure variation [SPV] and pulse pressure variation [PPV]). The importance of these continuous measurements is that the magnitude of the respiratory changes in the left ventricular SV, or arterial pressure changes, should be proportional to the degree of ventricular preload dependence. SPV is the difference between the maximum and the minimum values of systolic arterial pressure recorded over a single respiratory cycle. PPV% is measured over a single respiratory cycle and is defined as the maximal pulse pressure minus the minimal pulse pressure divided by the average of these two pressures. Stroke volume variation

(SVV%) is measured over a single respiratory cycle and is defined as the maximal SV minus the minimal SV divided by the average of these two SVs. The LiDCOplus uses an algorithm, which is morphology independent and with aortic impedance/compliance correction incorporated into the pressure to volume waveform conversion. Autocorrelation is used to derive the pulse power and estimate SV.<sup>16-21</sup> PPV% and SVV% are dynamic markers of volume responsiveness and have to be proved useful in determining appropriate endpoints in fluid resuscitation during burn shock.

The aim of this prospective, randomized controlled trial was to optimize the volume resuscitation during burn shock, using the method of pulse contour analysis combined with intravascular volume monitoring by urine output. The underlying hypothesis reflects a comparison of LiDCO and standard resuscitation strategies based on the modified Brooke/Parkland formula.

## METHODS

Consecutively admitted 21 burned patients meeting the inclusion criteria were randomized during 2010 to one of the two treatment arms—group 1 (LiDCO-guided group) and group 2 (control group). The inclusion and exclusion criteria, including the resuscitation algorithms and primary/secondary endpoints are explained in Table 1. The algorithm for the initiation of vasopressor/inotropic support in LiDCO group is described in Table 2.<sup>13</sup>

The protocol, including informed consents, in accordance with World Medical Association Declaration of Helsinki, was approved by the Ethics Committee of Faculty Hospital Kralovske Vinohrady in Prague. The informed consent was received from all patients involved in the study. All patients in the study, both in the LiDCO and control groups were artificially ventilated in accordance with the “lung-protective ventilation” concept (positive end-expiratory pressure  $\leq 15$  cmH<sub>2</sub>O, peak inspiratory pressure  $\leq 35$  cmH<sub>2</sub>O, sedation via combination midazolam with fentanyl/sufentanil).<sup>22</sup> Inhalation trauma was confirmed and registered using a standard procedure for bronchoscopy. Regular wound revisions were done under general anesthesia, using standardized dressings; the burn treatment consisted of early excisions (before day 3). Early enteral nutrition was based on calculated caloric needs (calculated by European Society for Clinical Nutrition algorithm).<sup>23,24</sup> Multiple organ dysfunction/failure syndrome was classified according to the Sequential Organ Failure Assessment score.<sup>25</sup>

Table 1. FACT protocol

Fluid Therapy LiDCO Controlled Trial in BURNS Protocol	
<p><b>The inclusion criteria:</b> age range 18 to 75 years with second- to third-degree burns and TBSA <math>\geq 10</math> to 75 % with or without inhalation trauma, need for fluid challenge within 24 hours after admission to burn intensive care unit—burn shock, adequate volume therapy according to Parkland formula initiated by emergency ambulance, admission to 2 hours after injury</p> <p><b>The exclusion criteria:</b> TBSA &gt; 75 %, Bull index <math>\geq 100</math>, renal failure with renal replacement therapy, chronic lithium therapy, pregnancy, noncompliance of terms for LiDCO monitoring (sinus rhythm, arterial catheter, body weight &gt; 40 kg, artificial lung ventilation without continual relaxation, sedation midazolam + fentanyl/sufentanil, positive end-expiratory pressure <math>\leq 15</math> cm H<sub>2</sub>O, peak inspiratory pressure <math>\leq 35</math> cm H<sub>2</sub>O)</p> <p><b>Group 1—LiDCO:</b> fluid therapy guided by the standard protocol, in the case of circulatory instability (MAP &lt; 65 T) and oliguria (&lt; 0.5 ml/kg/hr) fluid challenge according to LiDCO-guided protocol</p> <p><b>LiDCO-guided protocol:</b> in the case of circulatory instability (MAP &lt; 65 T), oliguria (&lt; 0.5 ml/kg/hr) and preload responsiveness based on dynamic preload parameters (systolic pressure variation &gt; 10 mm Hg, pulse pressure variation &gt; 15%, stroke volume variation &gt; 15%) lead to an increased fluid therapy (crystalloids increase of 100 ml/hr, colloids increase of 50 ml/hr [while trying to maintaining the maximum daily dose]). The vasopressor/inotropic (noradrenaline/dobutamine) support strategy was adjusted according to FACT algorithm (Table 2)</p> <p><b>The primary endpoints:</b> during the first 24 postburn hours—the cumulative fluid balance, the consumption of the total resuscitative solutions, the consumption of crystalloids, the consumptions of colloids, base excess, capillary leak index (capillary leak index is defined as CRP/albumin), indication of vasopressors support (number of patients), intraabdominal pressure, reversal of organ dysfunction according to Sequential Organ Failure Assessment score</p> <p><b>The secondary endpoints:</b> the number of days on invasive ventilatory support, number of excisions (during whole treatment), length of burn intensive care unit stay, hospital survival</p>	<p><b>Group 2—control:</b> fluid therapy guided by the standard protocol, in the case of circulatory instability (MAP &lt; 65 T) and oliguria (&lt; 0.5 ml/kg/hr) increased fluid provision or vasopressor/inotropic support was done according to the current physician decision</p> <p><b>Standard protocol:</b> the modified Brooke/Parkland formula was served as a starting resuscitative formula – 3 to 4 ml of balanced crystalloids/kg/%TBSA, in the case of TBSA <math>\geq 30\%</math> were combined the balanced crystalloids and synthetic colloids (HES 130 kDa/0.4, FFP) in the ratio 2-3:0.5-1.5 ml/kg/% TBSA during the 24 postburn hours, the required MAP range 65–90 T, urine output minimally 0.5 ml/kg/hr</p>

FACT, Fluid Therapy LiDCO Controlled Trial; FFP, fresh frozen plasma; HES, hydroxyethyl starch; LiDCO, lithium dilution cardiac output; MAP, mean arterial pressure.

Fluid challenge: crystalloids increase of 100 ml/hr, colloids increase of 50 ml/hr (while maintaining the maximum daily dose). Cumulative fluid balance: all measurable intake minus all measurable output during the first 24 postburn hrs. Days of invasive ventilation: number of days spent on any kind of invasive ventilatory support (day without any kind of invasive ventilatory support means that patient has been disconnected from ventilator for longer than 24 hrs, but the patient may be on noninvasive ventilatory support or on oxygen therapy).

Data are presented as a mean ( $\pm$  SD) or median and as 25/75 or 10/90 percentiles. Comparisons between the groups were made using unpaired *t*-tests or Fisher's exact test as appropriate. All tests were considered to be statistically significant at the probability level of  $P < .05$ .

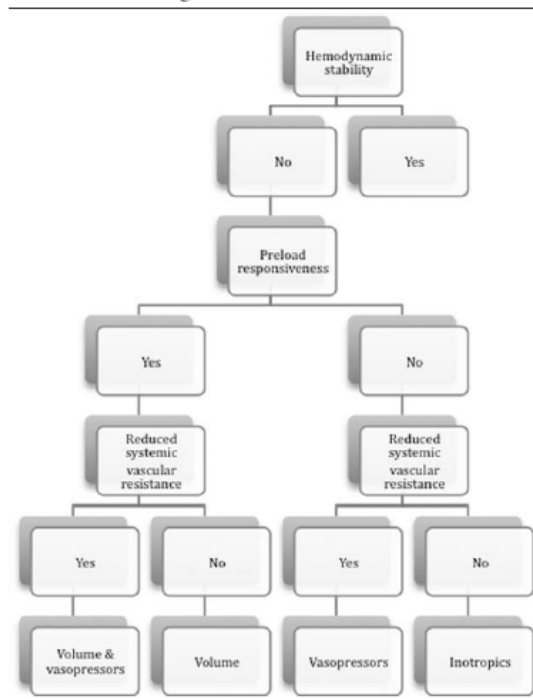
## RESULTS

Both groups (LiDCO/control) were comparable in terms of age, TBSA, the incidence of inhalation injury, and initial Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score (Table 3). No patient was excluded from the study. A significant difference was found regarding consumption of crystalloid solutions (which made up three fourth of all applied solutions) in the LiDCO group during the first 24 postburn hours,  $P = .04$  (Table 4). The length of stay in burn intensive care unit, length of mechanical ventilation (including ventilation

parameters), Sequential Organ Failure Assessment score, and mortality were comparable in both groups without statistical significance (Tables 4 and 5). A number of surgical excisions, capillary leak index, and intraabdominal pressure were somewhat more favorable numerically in the LiDCO group (Tables 4 and 5) but without statistical significance. The amount of applied solutions in the LiDCO group got closer to Brooke formula, which was the initial formula at the same level of urine output in both groups (0.8 ml/kg/hr; Table 4). The indication of vasopressor support was comparable in both groups as well (Tables 2 and 4). The levels of the dynamic preload parameters in the LiDCO group during the first 24 postburn hours (admission/24 postburn hr) were in accordance with the development of burn distributive shock (cardiac index  $3.1 \pm 0.6/6.2 \pm 0.8$  l/min/m<sup>2</sup>, systemic vascular resistance index  $2340 \pm 146/1760 \pm 172$  dynes-sec/cm<sup>5</sup>/m<sup>2</sup>).



Table 2. FACT algorithm



Algorithm of volume and vasopressor/inotropic (noradrenaline/dobutamine) support.

Hemodynamic instability: mean arterial pressure < 65 T and oliguria < 0.5 ml/kg/hr.

Preload responsiveness based on dynamic preload parameters (systolic pressure variation > 10 mm Hg, pulse pressure variation > 15%, stroke volume variation > 15%).

Physiological range: CI: 2.5–4.0 l/min l/min/m<sup>2</sup>, systemic vascular resistance index: 1970–2390 dynes•sec/cm<sup>5</sup>/m<sup>2</sup>.

Source: From Reference 13

## DISCUSSION

The new finding in this study is that when a fluid responsiveness methodology based on the arterial waveform analysis (SVV%, PPV%, SPV) is used in the Fluid Therapy LiDCO Controlled Trial algorithm, the crystalloid fluid volume provided was significantly lower than that delivered on the basis of physician-directed fluid resuscitation (by urine output and

mean arterial pressure). The biggest benefit of the LiDCO technology and the algorithm of volume/inotropic support based on protocolized functional hemodynamic monitoring, according to Pinsky et al,<sup>13</sup> is the assessment of volume responsiveness before administration of fluid. This method to assess preload responsiveness (which includes monitoring changes in central venous pressure during spontaneous inspiration, variations in arterial pulse pressure, systolic pressure, and aortic flow variations in response to vena cava collapse during positive pressure ventilation) was combined with hourly urine output in this study.

With the exception of the results, the present study is in many aspects similar to a recently published article by Csontos and coworkers.<sup>26</sup> In a prospective, controlled fashion, they showed on a similar burn injured population (24 patients) that, with an Intra Thoracic Blood Volume Index (ITBVI) cutoff endpoint, the fluid volume provided was increased compared with the control group (physician-directed resuscitation based on only urine output and mean arterial pressure). Urine output in the control group was close to 1 ml/kg/hr whereas it was significantly higher in the ITBVI group. This finding is supported by the observational study of Bak and colleagues<sup>27,28</sup> in which using echocardiography/arterial thermodilution/Swan Ganz catheter methodology, they showed that, at least from the morphology point of view, there is a hypovolemia period early during the first 12 hours postburn in the central circulation when resuscitation is performed according to urine output and based on the Parkland formula. They concluded that, when using a central circulation endpoint in the resuscitation of significantly burned patients, there is an inherent risk of overresuscitation. The study by Csontos and coworkers<sup>26</sup> claimed that the increased fluid provided was to the advantage for the patient as higher organ-failure scores and a lower level of venous mixed pO<sub>2</sub> were recorded in the urine output-only group. This finding contradicts the international consensus mostly based on studies from the United States (Saffle<sup>6</sup> and Pruitt<sup>29,30</sup>) in which the authors have

Table 3. Demographic data

	Lithium Dilution Cardiac Output (Mean ± SD)	Control (Mean ± SD)	P (t-test)
Length of mechanical ventilation (days)	12.1 ± 13.2	12.2 ± 13.7	.9
Excisions (Number of patients)	1.8 ± 0.4	2.5 ± 0.6	.3
Length of stay in burn intensive care unit (days)	24.5 ± 10.3	24.6 ± 11.6	.9
Survivors (No of patients)	9	8	.6 Fisher P bilateral (χ <sup>2</sup> )

**Table 4.** Primary endpoints during the first 24 postburn hours

	Lithium Dilution Cardiac Output (Mean ± SD)	Control (Mean ± SD)	P (t-test)
Cumulative fluid balance (ml)*	6320±970	7670±1580	.5
Total volume of the resuscitative solutions (ml)	6840±750	9700±1440	.1
<b>Crystalloids (ml)</b>	<b>5090±680</b>	<b>7820±1050</b>	<b>.04</b>
Colloids (ml)†	1380±330	1530±400	.4
Base excess (mmol/l) admission/24 hrs	-7.6±1.6/-3.6±0.8	-6.5±1.6/-3.1±2.1	.6/0.8
Capillary leak index (CRP/albumin index)	7.4±1.6	10.4±2.2	.3
Noradrenaline (No of patients)	2	2	.8
Intra-abdominal pressure (mm Hg)	11.2±0.4	13.4±0.5	.4
Sequential Organ Failure Assessment score	5±1	5±2	.9
Urine output ml/kg/hr	0.8±0.1	0.8±0.2	.9
Resuscitative formula ml/kg/% TBSA	3±0.5	3.3±0.3	.7

Cumulative fluid balance, the total consumption of resuscitative solutions, the consumption of crystalloids, the consumption of the colloids, base excess, capillary leak index (CRP/albumin index, capillary leak index), indication of vasopressors support: noradrenaline (number of patients, maximum dose 20 µg/min), intraabdominal pressure, the reversal of organ dysfunction according to Sequential Organ Failure Assessment score, hourly urine output, fluid charge in relation to the modified Brooke/Parkland formulas.

\*Cumulative fluid balance: all measurable intake minus all measurable output during the first 24 postburn hrs.

†Colloids: hydroxyethyl starch 130kDa/0.4/fresh frozen plasma.

cautioned against exceeding the endpoints provided by the Parkland formula. Exceeding such levels has been claimed inadequate, and the terminology “fluid creep” has been coined. Also lack of positive effects by using central circulation endpoints was reported in the randomized controlled trials by Holm and colleagues<sup>31-33</sup> where significant overresuscitation was evident in the treatment arm using central circulation endpoints (ITBVI). Lower consumption of applied crystalloids (creating more than three quarters of all resuscitation solutions) in the present study compared with Holm’s studies can be explained by the fact that volume therapy was managed according to the protocolized algorithm of volume responsiveness (before administration of fluid) in combination with hourly urine output. Another interesting finding in the present study is that the fluid treatment in the LiDCO group was more homogenous in regard to a less variability (smaller range and SD) in urine output between patients. This may suggest that the fluid responsiveness measure is a better physiological measure for intravascular fluid volume than that assessed indirectly by urine output.

It is also important to stress that in the present study, as opposed to many other studies investigating fluid treatment of burns, the detailed vasopressor use was documented and regulated by the fluid treatment algorithm. This has not been done before, but the use of vasopressor drugs to reduce fluid overload has been recommended by several authors addressing fluid resuscitation in burn patients and the risk of fluid overload.<sup>13</sup> In this aspect also colloid rescue therapy has been suggested.<sup>4,6</sup> This protocolized functional hemodynamic monitoring could be used on repeated surgeries or septic shock, too.

This prospective controlled trial presents for the first time a circulation surveillance technique (SVV, PPV, SPV) in combination with hourly urine output, which does not, unlike what was previously found with other central circulation surveillance techniques, lead to fluid overresuscitation in early shock fluid treatment of significant burns. It can be assumed that statistical significance would be achieved also in other monitored parameters (eg, cumulative fluid balance), by increasing the number of patients. An implementation of a randomized multicenter study would be appropriate.

**Table 5.** Secondary endpoints

	Lithium Dilution Cardiac Output (Mean ± SD)	Control (Mean ± SD)	P (t-test)
Length of mechanical ventilation (days)	12.1±13.2	12.2±13.7	.9
Excisions (No of patients)	1.8±0.4	2.5±0.6	.3
Length of stay in burn intensive care unit (days)	24.5±10.3	24.6±11.6	.9
Survivors (No of patients)	9	8	.6 Fischer P bilateral (χ <sup>2</sup> )

The number of days on invasive ventilatory support, number of excisions (during hospitalization), length of burn intensive care unit stay, hospital survival.

## REFERENCES

- Baxter CR. Fluid volume and electrolyte changes of the early postburn period. *Clin Plast Surg* 1974;1:693-703.
- Greenhalgh DG. Burn resuscitation: the results of the ISBI/ABA survey. *Burns* 2010;36:176-82.
- Mitra B, Fitzgerald M, Cameron P, Cleland H. Fluid resuscitation in major burns. *ANZ J Surg* 2006;76:35-8.
- Vlachou E, Gosling P, Moicemen NS. Hydroxyethylstarch supplementation in burn resuscitation—a prospective randomised controlled trial. *Burns* 2010;36:984-91.
- Cioffi WG, DeMeules JE, Gamelli RL. The effects of burn injury and fluid resuscitation on cardiac function *in vitro*. *J Trauma* 1986;26:638-42.
- Saffle JJ. The phenomenon of “fluid creep” in acute burn resuscitation. *J Burn Care Res* 2007;28:382-95.
- Wanck SM, Wolf SE, Salinas J, et al. Modern resuscitation practice in severe burns: over-resuscitation and fluid creep. *J Burn Care Res* 2006;27:129.
- Slagt C, Breukers RMBGE, Groeneveld ABJ. Choosing patient-tailored hemodynamic monitoring. In: *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine, Vol 1*, Vincent J, editor. Berlin: Springer; 2010. p. 64-7.
- Breukers RMBGE, Trof RJ, Groeneveld ABJ. Cardiac filling volumes and pressures in assessing preload responsiveness during fluid challenges. In: *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine, Vol 1*, Vincent J, editor. Berlin: Springer; 2010. p. 265-274.
- Jansen JR, Maas JJ, Pinsky MR. Bedside assessment of mean systemic filling pressure. *Curr Opin Crit Care* 2010;16:231-6.
- Czermak C, Hartmann B, Scheele S, Germann G, Küntscher MV. Burn shock fluid resuscitation and hemodynamic monitoring. *Chirurg* 2004;75:599-604.
- Pinsky MR. Use of minimally invasive hemodynamic monitoring to assess dynamic changes in cardiac output at the bedside. *Crit Care* 2011;15:406.
- Pinsky M, Payen D. Functional hemodynamic monitoring. Protocolized cardiovascular management based on ventricular-arterial coupling. Update in *Intensive Care and Emergency Medicine* 2005;42:381-395.
- Vincent JL, Rhodes A, Perel A, et al. Clinical review. Update on hemodynamic monitoring—a consensus of 16. *Crit Care* 2011;15:229.
- Marik PE. Noninvasive cardiac output monitors: a state-of-the-art review. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013 Feb;27(1):121-34.
- Jonas MM, Tanser SJ. Lithium dilution measurement of cardiac output and arterial pulse waveform analysis: an indicator dilution calibrated beat-by-beat system for continuous estimation of cardiac output. *Curr Opin Crit Care* 2002;8:257-61.
- Pittman J, Bar-Yosef S, SumPing J, Sherwood M, Mark J. Continuous cardiac output monitoring with pulse contour analysis: a comparison with lithium indicator dilution cardiac output measurement. *Crit Care Med* 2005;33:2015-21.
- Linton R, Band D, O'Brien T, Jonas M, Leach R. Lithium dilution cardiac output measurement: a comparison with thermodilution. *Crit Care Med* 1997;25:1796-800.
- 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:R687-93.
- Hett DA, Jonas MM. Non-invasive cardiac output monitoring. *Intensive Crit Care Nurs* 2004;20:103-8.
- Holm C. Resuscitation in shock associated with burns. Tradition or evidence-based medicine? *Resuscitation* 2000;44:157-64.
- The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342:1301-8.
- Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: intensive care. *Clin Nutr* 2009;28:387-400.
- Kreymann KG, Berger MM, Deutz NE, et al.; DGEM (German Society for Nutritional Medicine); ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition). ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: intensive care. *Clin Nutr* 2006;25:210-23.
- Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996;22:707-10.
- Csontos C, Foldi V, Fischer T, Bogar L. Arterial thermodilution in burn patients suggests a more rapid fluid administration during early resuscitation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008;52:742-9.
- Bak Z, Abildgård L, Lisander B, Janerot-Sjöberg B. Transoesophageal echocardiographic hemodynamic monitoring during preoperative acute normovolemic hemodilution. *Anesthesiology* 2000;92:1250-6.
- Bak Z, Sjöberg F, Eriksson O, Steinvall I, Janerot-Sjöberg B. Hemodynamic changes during resuscitation after burns using the Parkland formula. *J Trauma* 2009;66:329-36.
- Pruitt BA Jr, et al. Protection from excessive resuscitation: “pushing the pendulum back.” *J Trauma* 2000;49(3):567-68.
- Arlati S, Storti E, Pradella V, Bucci L, Vitolo A, Pulici M. Decreased fluid volume to reduce organ damage: a new approach to burn shock resuscitation? A preliminary study. *Resuscitation* 2007;72:371-8.
- Holm C, Melcer B, Hörbrand F, Wörl H, von Donnersmarck GH, Mühlbauer W. Intrathoracic blood volume as an end point in resuscitation of the severely burned: an observational study of 24 patients. *J Trauma* 2000;48:728-34.
- Holm C, Mayr M, Tegeler J, et al. A clinical randomized study on the effects of invasive monitoring on burn shock resuscitation. *Burns* 2004;30:798-807.
- Holm C, Tegeler J, Mayr M, Pfeiffer U, Henckel von Donnersmarck G, Mühlbauer W. Effect of crystalloid resuscitation and inhalation injury on extravascular lung water: clinical implications. *Chest* 2002;121:1956-62.

## ERRATA

### Hand Injury Caused by Pressured Powder Gas: Erratum

In the article appearing on page e314 of the November/December 2012 issue, an author's name was omitted. The third of five authors should be listed as Huseyin Karagoz, MD.

The publisher regrets the error.

Reference: Sahin C, Sever C, Kulahci Y, Aysal BK. Hand injury caused by pressured powder gas. *J Burn Care Res* 2012;33:e314.

### Fluid Therapy LiDCO Controlled Trial-Optimization of Volume Resuscitation of Extensively Burned Patients through Noninvasive Continuous Real-Time Hemodynamic Monitoring LiDCO: Erratum

In the article appearing on pages 537—542 of the September/October 2013 issue, Table 5 was inadvertently duplicated, and Table 3 omitted. Table 3 should have appeared as follows:

	LiDCO (average/range) N = 11	Control (average/range) N = 10	P (t-test)
Age (years)	49.8 (26 - 69)	48.2 (22 - 70)	0.8
TBSA (%)	31.1 (10 - 57)	35.4 (10 - 61)	0.6
APACHE II score	19.8 (9 - 29)	20.9 (5 - 31)	0.7
Inhalatory injury (No of patients)	7	9	0.6 Fischer P bilateral ( $\chi^2$ )

Table 3. Demographic data

The publisher regrets the error.

Reference: Tokarik M, Sjöberg F, Balik M, Pafcuga I, Broz L. Fluid therapy LiDCO controlled trial-optimization of volume resuscitation of extensively burned patients through noninvasive continuous real-time hemodynamic monitoring LiDCO. *J Burn Care Res* 2013;34:537—42.

### Is Automated Electronic Surveillance for Healthcare Associated Infections Accurate in the Burn Unit?: Erratum

The article appearing on pages 591—97 of the November/December 2013 issue contained three errors the authors wish to correct, as follows:

In Table 4, the Sensitivity of Nonburn unit CLABSI should be 40, not 60. In Table 5, the Sensitivity for Nonburn unit CAUTI should be 70, not 50. The first sentence of the first paragraph on page 595 should begin, “In burn patients...” not “In the burn ICU....”

The authors regret the errors.

Reference: Venable A, Dissanaik S. Is automated electronic surveillance for healthcare associated infections accurate in the burn unit? *J Burn Care Research* 2013;34:591—7.



## 7.2 Souhlas etické komise Fakultní nemocnice Královské Vinohrady



ETICKÁ KOMISE  
FAKULTNÍ NEMOCNICE KRALOVSKÉ VINOHRADY  
MEDICAL FACULTY OF CHARLES UNIVERSITY

### **ROZHODNUTÍ** **ETICKÉ KOMISE FAKULTNÍ NEMOCNICE KRALOVSKÉ** **VINOHRADY**

Věc

Žádost o schválení randomizované prospektivní studie:

„Optimalizace objemové resuscitace u rozsáhle popálených pacientů pomocí semiinvasivní monitorace hemodynamiky analýzou pulzové křivky“, podporované IGA MZ ČR s registračním číslem NS10014-4/2008

Řešitel:

As. MUDr. Monika Tokarik  
Klinika popáleninové medicíny FNKV

Vyjádření etické komise:

Etická komise FN Královské Vinohrady nemá námitek k realizaci projektu.

Datum a podpis předsedy (místopředsedy) etické komise: 30.1.2008

Razítko:

FAKULTNÍ NEMOCNICE  
KRALOVSKÉ VINOHRADY  
Šrobárova 50, 100 34 Praha 10  
ETICKÁ KOMISE

FAKULTNÍ NEMOCNICE  
KRALOVSKÉ VINOHRADY  
Šrobárova 50, 100 34 Praha 10  
prof. MUDr. Jan Páchl, CSc.  
předseda etické komise