

Universita Karlova v Praze

Lékařská fakulta v Plzni

**HEMODYNAMICKÁ
OPTIMALIZACE U JATERNÍCH
RESEKCÍ**

Autor: MUDr. Jan Zatloukal

Školitel: MUDr. Richard Pradl, Ph.D.

DISERTAČNÍ PRÁCE

Plzeň 2017

Abstrakt

Snižování centrálního žilního tlaku je dnes doporučovaným a široce užívaným postupem v jaterní chirurgii. Použití této tzv. anestezie s nízkým centrálním žilním tlakem je spojeno se snížením krevní ztráty a zlepšením klinických výsledků operovaných pacientů. Existuje několik postupů vedoucích ke snížení centrálního žilního tlaku. Doposud však nebylo jasné stanoveno, je-li některý z těchto postupů pro pacienta bezpečnější a výhodnější. Současně se stále vede diskuze o tom, je-li monitorace centrálního žilního tlaku jako hlavního parametru pro vedení anestezie u jaterních resekcí optimální, či zda by neměla být nahrazena sofistikovanější metodou hemodynamické monitorace a princip anestezie s nízkým centrálním žilním tlakem nahrazen např. principem anestezie s vysokou variací tepového objemu (nebo jiného dynamického parametru preloadu). Výsledky naší práce neprokázaly zásadní rozdíly ve srovnávaných postupech vedoucích k dosažení nízkého centrálního žilního tlaku, ale naznačují možnost náhrady anestezie s nízkým centrálním žilním tlakem za anestezii s vysokou variací tepového objemu při použití hemodynamické monitorace krevního oběhu.

KLÍČOVÁ SLOVA

Jaterní resekce, centrální žilní tlak, Pringlův manévr, hemodynamika, hemodynamická monitorace, tekutinová léčba, anestezie

Abstract

Lowering of central venous pressure in hepatic surgery is nowadays widely recommended and used procedure. Low central venous pressure anesthesia is associated with decreased blood loss and improved clinical outcome. There are several approaches how to reach low central venous pressure. Till now none of them is recommended as superior in terms of patient safety and clinical outcome. Concurrently there is still debate if to use the low central venous pressure anesthesia principle or if it could be replaced with a principle of anesthesia with high stroke volume variation (or another dynamic preload parameter) with the use of a more sophisticated hemodynamic monitoring method. Results of our study didn't show any significant difference between two approaches used for reduction of central venous pressure, but suggest that the principle of low central venous pressure anesthesia could be possibly replaced by the principle of high stroke volume variation anesthesia which presumes the use of advanced hemodynamic monitoring.

KEYWORDS

Hepatic resection, central venous pressure, Pringle maneuver, hemodynamics, hemodynamic monitoring, fluid therapy, anesthesia

Prohlašuji, že jsem tuto disertační práci vypracoval samostatně. Veškeré literární zdroje, z nichž jsem při práci čerpal, jsou řádně citovány. Práce nebyla využita k získání stejného nebo jiného akademického titulu.

Souhlasím se zapůjčováním této práce.

Jan Zatloukal

V Plzni dne

Podpis: Jan Zatloukal

Obsah

1	ÚVOD	10
2	TEORETICKÁ ČÁST	12
2.1	SPECIFIKA CHIRURGIE PŘI JATERNÍ RESEKCI	12
2.1.1	Funkční anatomie jater a typy jaterních resekcí	12
2.1.2	Metody kontroly jaterní perfuze	15
2.1.3	Speciální technické vybavení pro resekční výkony	17
2.2	SPECIFIKA ANESTEZIE PŘI JATERNÍ RESEKCI	17
2.2.1	Předoperační vyšetření a péče	17
2.2.2	Vedení anestezie a peroperační tekutinová léčba	20
2.2.3	Anesteziologické možnosti redukce krvácení a podávání transfuzí	21
2.2.4	Epidurální anestezie u jaterních resekcí	25
2.3	OBECNÉ POZNÁMKY K HEMODYNAMICKÉ MONITORACI	28
2.3.1	Standardně sledované parametry krevního oběhu	29
2.3.2	Střední systémový plnicí tlak (MSFP)	31
2.3.3	Rozšířená monitorace hemodynamiky	31
2.3.4	Další parametry rozšířené hemodynamické monitorace	38
2.3.5	Parametry globální kyslíkové rovnováhy	41
2.4	HEMODYNAMICKÁ MONITORACE U JATERNÍCH RESEKČÍ	44
2.4.1	Zaměnitelnost low CVP a high SVV principu	44
2.4.2	Hemodynamická optimalizace	45
2.4.3	Cílená tekutinová léčba v poresekčním období	47
3	SPECIÁLNÍ ČÁST – SROVNÁNÍ ABSOLUTNÍ TEKUTINOVÉ RESTRIKCE A RELATIVNÍ OBJEMOVÉ REDISTRIBUCE U ANESTEZIE S NÍZKÝM CENTRÁLNÍM ŽILNÍM TLAKEM PŘI JATERNÍCH RESEKČÍCH	49
3.1	CÍL STUDIE	49
3.2	METODIKA	49
3.2.1	Perioperační péče a protokol studie	50
3.2.2	Pooperační péče a sběr dat	55
3.2.3	Hodnocené parametry	55
3.2.4	Statistická analýza	56
3.3	VÝSLEDKY	57
3.3.1	Sekundární cíle	61
3.5	DISKUSE	61

4	ZÁVĚR A VÝZNAM PRO KLINICKOU PRAXI	65
5	SEZNAM LITERATURY	67
6	PŘÍLOHY	82
6.1	SEZNAM PUBLIKOVANÝCH PRACÍ AUTORA	82
6.2	PŘILOŽENÉ PUBLIKOVANÉ PRÁCE	84
6.2.1	Comparison of the accuracy of haemoglobin point of care testing using HemoCue and GEM Premier 3000 with automated hematology analyzer in emergency room	84
6.2.2	Viscoelastic methods of blood clotting assessment – a multidisciplinary review.....	93
6.2.3	Cost analysis of the stroke volume variation guided perioperative hemodynamic optimization – an economic evaluation of the SVVOPT trial results.	102
6.2.4	Respiratory induced dynamic variations of stroke volume and its surrogates as predictors of fluid responsiveness: applicability in the early stages of specific critical states.	111
6.3	DALŠÍ PŘÍLOHY	119
7	PODĚKOVÁNÍ A PODPORA	122
7.1	PODĚKOVÁNÍ.....	122
7.2	PODPORA	122

Použité zkratky

ALP	- alkalická fosfatáza
ALT	- alaninaminotransferáza
AR	- absolutní tekutinová restrikce
ASA	- škála rizika podle Americké společnosti anesteziologů
AST	- aspartátaminotransferáza
BE	- přebytek bazí (z angl. base excess)
BP	- krevní tlak (z angl. blood pressure)
CI	- srdeční index (z angl. cardiac index)
CO	- minutový srdeční výdej (z angl. cardiac output)
CUSA	- kavitronový ultrasonografický aspirátor
CVP	- centrální žilní tlak (z angl. central venous pressure)
CŽK	- centrální žilní katétr
DO ₂	- dodávka kyslíku (z angl. oxygen delivery)
DP	- diastolický tlak (z angl. diastolic pressure)
DST	- exponenciální doba poklesu koncentrace indikátoru (z angl. exponential down slope time)
EBR	- eryocyty bez buffy-coatu resuspendované
ETCO ₂	- parciální tlak CO ₂ ve vydechované směsi na konci výdechu (z angl. end tidal CO ₂)
EVLW	- extravaskulární plicní voda (z angl. extravascular lung water)
GDT	- cílená terapie (z angl. goal directed therapy)
GEDV	- globální end-diastolický objem (z angl. global end-diastolic volume)
GMT	- gama - glutamyltransferáza
Hb	- koncentrace hemoglobinu v krvi
HES	- hydroxyethyl škrob
HR	- srdeční frekvence (z angl. heart rate)

I/R	- ischemicko – reperfuční poškození tkáně
JIP	- jednotka intenzivní péče
kg t.hm.	- kilogram tělesné hmotnosti
L-CVP	- anestezie s nízkým centrálním žilním tlakem (z angl. low central venous pressure anesthesia)
LKS	- levá komora srdeční
LVEDA	- end-diastolická plocha levé komory srdeční (z angl. left ventricular end diastolic area)
LVEDI	- end-diastolický index levé komory srdeční (z angl. left ventricular end diastolic index)
MAC	- minimální alveolární koncentrace (z angl. minimal alveolar concentration)
MAP	- střední arteriální tlak (z angl. mean arterial pressure)
MLP	- čerstvě zmražená plasma
MSFP	- střední systémový plnicí tlak (z angl. mean systemic filling pressure)
MTT	- střední doba průtoku indikátoru (z angl. mean transit time)
paCO ₂	- parciální tlak oxidu uhličitého v arteriální krvi
PCWP	- tlak v zaklínění (z angl. pulmonary capillary wedge pressure)
PEEP	- pozitivní tlak na konci výdechu (z angl. positive end-expiratory pressure)
PKS	- pravá komora srdeční
PM	- Pringlův manévr
POSSUM	- skórovací systém umožňující odhad očekávané morbidity a mortality chirurgických pacientů na základě jejich celkového stavu a náročnosti plánovaného operačního výkonu (z angl. physiological and operative severity score for the enumeration of mortality and morbidity)
PP	- pulzní tlak (z angl. pulse pressure)
PPV	- variace pulsního tlaku (z angl. puls pressure variation)
PVPI	- index plicní vaskulární permeability (z angl. pulmonary vascular permeability index)
RR	- relativní objemová redistribuce

- RVEDA - end-diastolická plocha pravé komory srdeční (z angl. right ventricular end diastolic area)
- RVR - odpor kladený žilnímu návratu (z angl. resistance to venous return)
- SaO₂ - saturace hemoglobinu kyslíkem v arteriální krvi
- ScvO₂ - saturace hemoglobinu kyslíkem v žilní krvi horní duté žíly
- SD - směrodatná odchylka (z angl. standard deviation)
- SP - systolický tlak (z angl. systolic pressure)
- SpO₂ - saturace hemoglobinu kyslíkem měřená pulsním oxymetrem
- SV - tepový objem (z angl. stroke volume)
- SVI - indexovaný tepový objem (z angl. stroke volume index)
- SvO₂ - saturace hemoglobinu kyslíkem ve smíšené žilní krvi
- SVR - systémová vaskulární rezistence (z angl. systemic vascular resistance)
- SVRI - index systémové vaskulární rezistence (z angl. systemic vascular resistance index)
- SVV - variace tepového objemu (z angl. stroke volume variation)
- Tf - tepová frekvence
- TVE - totální vaskulární exkluze (z angl. total vascular exclusion)
- UPV - umělá plicní ventilace
- V - objem (z angl. volume)
- VCV - objemově řízená ventilace (z angl. volume controlled ventilation)
- VR - žilní návrat (z angl. venous return)
- VTI - časově rychlostní integrál (z angl. velocity time integral)

1 ÚVOD

Játra jsou velmi specifický orgán, který má mimo jiné schopnost poměrně rychlé regenerace včetně obnovení funkce [1,2]. Tato specifická vlastnost umožňuje operační odstranění velké části jaterní tkáně, aniž by byl pacient ohrožen selháním jaterních funkcí. U pacienta s plně funkčními játry může být takto operačně odstraněno až 70 % parenchymu [3]. Plánované resekční výkony na jaterním parenchymu mají zpravidla dvě indikace: zaprvé slouží k odstranění patologického ložiska (primární tumor, metastáza, absces ...), druhou indikací je dárcovství jaterní tkáně.

Již od svého počátku se jaterní chirurgie potýkala a dodnes potýká s velmi zásadním problémem. Tím je často významné krvácení, spojené s nutností podávání transfuzních přípravků. To má zásadní vliv na perioperační morbiditu i mortalitu, ale i na dlouhodobé přežívání pacientů [4]. Morbidita a mortalita těchto pacientů se i nadále pohybuje okolo 25 % respektive 3-5 % [5,6].

V dnešní době je do klinické praxe zavedena celá řada postupů, které se snaží tento problém řešit. Jde jednak o nové postupy chirurgické, založené mimo jiné na pečlivé selekci pacientů a na použití moderních operačních nástrojů a postupů a taktéž o postupy aplikované anesteziologem.

Krvácení, se kterým se během jaterní resekce chirurgický tým potýká, je v drtivé většině případů retrográdní žilní krvácení, jehož zdrojem jsou jaterní sinusoidy, respektive odvodné jaterní žíly. Je to dáno tím, že dopředný tok krve játry lze poměrně snadno kontrolovat naložením svorky na hepatoduodenální ligamentum (Pringlův manévr). V ovlivnění retrográdního žilního krvácení je nezastupitelná role anesteziologa. Řadou prací bylo v minulých letech dokladováno, že retrográdní žilní krvácení lze zásadním způsobem omezit snížením centrálního žilního tlaku (CVP), respektive zmenšením poloměru a transmuralního tlakového gradientu dolní duté žíly a jaterních žil. Za obecně uznávanou hodnotu, kterou se snažíme docílit, je považována hodnota CVP nižší než 5 mmHg [5,7-12], přičemž někteří autoři považují za optimální i hodnoty nižší [13]. Postupů, kterými je možné tohoto cíle dosáhnout, existuje několik. Bohužel jsou někdy spojeny s destabilizací krevního oběhu a s tím spojenou hypoperfuzí tkání a orgánů. Mezi postupy běžně užívané pro snížení CVP patří: restrikce tekutin, použití diuretik, použití vasodilatačních látek, hypovolemická

hemodiluce, Trendelenburgova poloha, umělá plicní ventilace s využitím malých dechových objemů a minimalizací pozitivního end-expiračního tlaku (PEEP), epidurální anestezie. Nežádoucím efektem těchto postupů však může být již zmiňovaná oběhové nestabilita a zvýšené riziko vzduchové embolie.

Cílem naší studie bylo porovnat dvě metody snižování CVP: 1) metodu tzv. absolutní restriktce tekutin spojenou s vyloučením podávání tekutin v bezprostředním předoperačním období a minimalizací jejich podání během operačního výkonu. K dalšímu případnému snižování CVP v této skupině byla používána diuretika. 2) metodu tzv. relativní objemové redistribuce, v rámci níž byly pacientům podávány tekutiny v předoperačním období i během operace, přičemž peroperační dávka tekutin byla dvojnásobná oproti skupině s absolutní restrikcí. V této skupině byl k dalšímu snižování CVP využíván vasodilatační účinek anestetik či nitrátu. Během studie byly u všech pacientů monitorovány hemodynamické parametry a globální ukazatele kyslíkového metabolismu.

Předkládaná práce je členěna do dvou částí. První část shrnuje současné poznatky techniky jaterních resekcí a anesteziologické techniky využívané u jaterních operací. Dále se tato část zabývá možnostmi monitorace hemodynamiky krevního oběhu a využitím měřených parametrů. Druhá, speciální část, shrnuje klinický výzkum týkající se srovnání dvou strategií minimalizace centrálního žilního tlaku při jaterní resekcii. Hodnocen je především vliv uvedených postupů na velikost krevní ztráty a množství podaných transfuzních přípravků během operace, hemodynamickou stabilitu pacienta, globální kyslíkovou bilanci organismu, 30 denní morbiditu a mortalitu a dobu hospitalizace na JIP a v nemocnici. Vedlejším cílem práce je hodnocení vztahu mezi tzv. dynamickými parametry preloadu (v našem případě variace tepového objemu) a CVP a vlivu použití Pringlova manévru během jaterní resekcce na velikost krevní ztráty, množství podaných transfuzí a některé další ukazatele.

Výsledky práce neprokázaly nadřazenost jednoho z postupů dosažení nízkého CVP, naznačily využitelnost hemodynamické monitorace u jaterních resekcí a rovněž prokázaly pozitivní efekt užití Pringlova manévru při jaterní resekcii.

2 TEORETICKÁ ČÁST

2.1 SPECIFIKA CHIRURGIE PŘI JATERNÍ RESEKCI

2.1.1 Funkční anatomie jater a typy jaterních resekcí

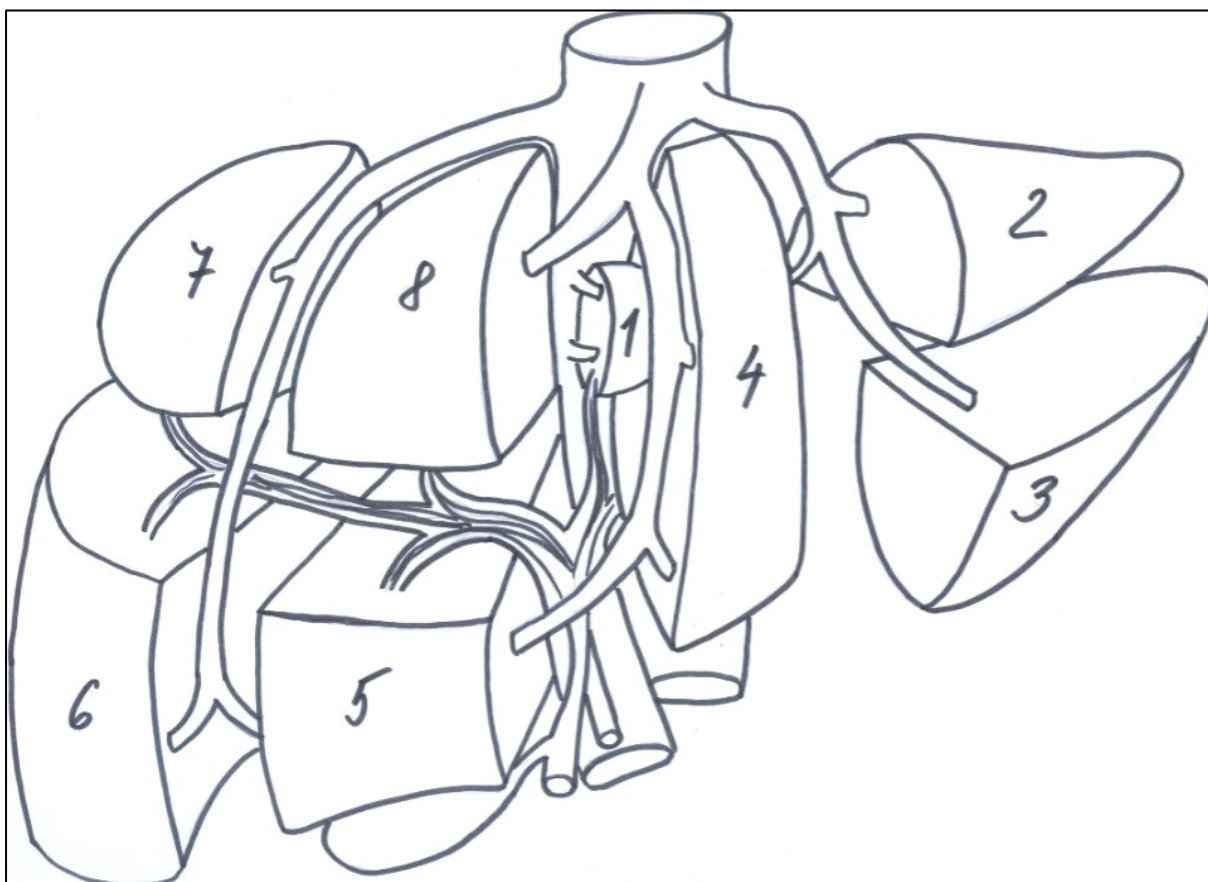
Z hlediska funkční anatomie dělíme játra na 8 funkčně nezávislých segmentů, z nichž každý má vlastní přívodnou arterii, větev portální žíly a žlučovod. Z tohoto pohledu je pravý jaterní lalok tvořen 4 segmenty a to V-VIII, levý lalok pak segmenty II-IV a jako samostatný se uvádí segment I, což je lobus caudatus, který má portální zásobení z levé i pravé větve portální žíly (viz obrázek 1).

Játra jsou orgánem s velkým metabolickým obratem a vysokou perfuzí, která činí 20-25 % minutového srdečního výdeje. $\frac{3}{4}$ průtoku je zajištěno portální žilou, $\frac{1}{4}$ cestou jaterní arterie. Toto množství krve protéká nízkoodporovým systémem jaterních cév pod tlakovým gradientem pouhých 1-5 torr, což je normální tlakový gradient mezi portálním a jaterním žilním systémem. Žilní krev pak odtéká cestou 3 jaterních žil do dolní duté žíly. Na udržení konstantního průtoku krve jaterním parenchymem, který je velmi důležitý pro optimální metabolické a syntetické pochody v játrech, se podílí svojí vasomotorickou reaktivitou jaterní arterie, která na zvýšení portálního průtoku reaguje konstrikcí a snížením průtoku, a naopak při snížení portálního průtoku reaguje vazodilatací [14].

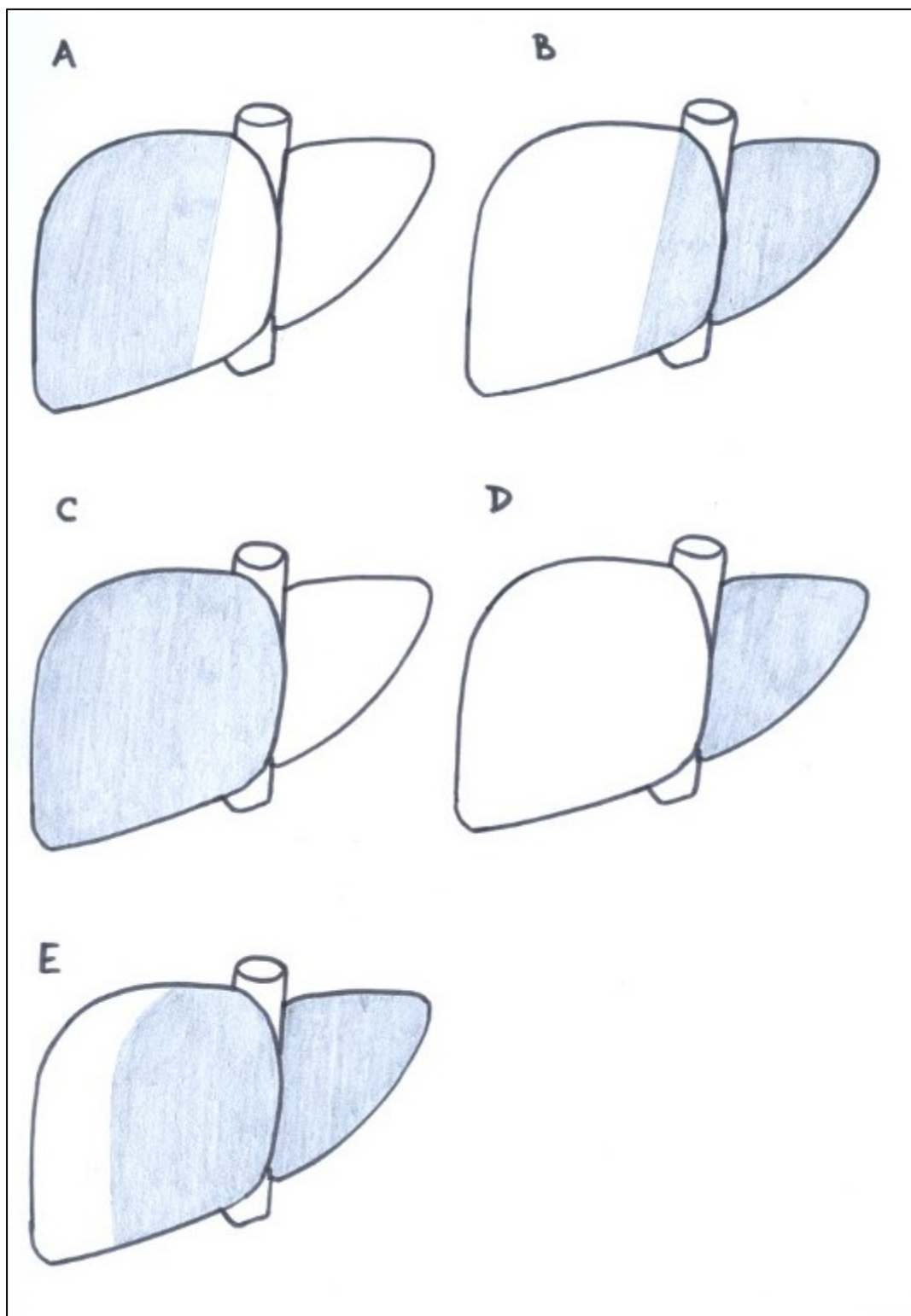
Z chirurgického hlediska můžeme jaterní resekcce dle funkční anatomie dělit na anatomické a neanatomické. Preferovány jsou **anatomické resekcce**, které respektují segmentální cévní zásobení jater. Umožňují tak lépe zachovat funkční jaterní parenchym i lepší kontrolu krvácení během výkonu díky možnosti dobré kontroly cévního zásobení příslušných segmentů. Při **neanatomické resekcí** je resekcční linie vedena mimo hranice segmentů. Tento postup se využívá ve snaze zachovat co nejvíce zdravého funkčního parenchymu. Je však spojen s rizikem větší krevní ztráty než u srovnatelné resekcce anatomické. Přesto studie, které srovnávaly anatomické a neanatomické resekcce jater, neprokázaly žádný signifikantní rozdíl v délce přežití, morbiditě, mortalitě či četnosti rekurence nádoru mezi pacienty obou skupin [15-17].

U anatomických resekcí rozlišujeme tyto typy: levostranná lobektomie (resekcce II.-III. segmentu), pravostranná hepatektomie (V.- VIII. segment), levostranná hepatektomie

(II.- IV. segment). Jako rozšířené se označují resekce, při nichž je navíc resekován lobus caudatus (I. segment) nebo alespoň o 1 segment více oproti standardní resekci. Jako pravostrannou lobektomii označujeme rozšířenou pravostrannou hepatektomii, tedy resekci všech segmentů laterálně od umbilikální fisury (tedy IV.–VIII. segmentu + eventuálně I. segment), za rozšířenou levostrannou hepatektomii považujeme resekci segmentů II.-IV., V. a VIII. (viz obrázek č. 2). Zvláštní kategorii představují tzv. centrální resekce jater, což je resekce IV., V. a VIII. segmentu [18]. Za takzvané velké jaterní resekce považujeme resekce alespoň 3 jaterních segmentů.



Obrázek 1 Segmentální anatomie jater



Obrázek 2 Dělení anatomických jaterních resekcí

A. pravostranná hepatektomie, B. levostranná hepatektomie, C. rozšířená pravostranná hepatektomie, D. levostranná lobektomie, E. rozšířená levostranná hepatektomie (Převzato volně z: Blumgart LH, Belghiti J. Surgery of the liver, biliary tract, and pancreas. 4th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2007)

2.1.2 Metody kontroly jaterní perfuze

Jaterní resekcční výkony jsou historicky zatíženy vysokou mírou perioperační morbidit a mortality [5]. K nejvýznamnějším rizikovým faktorům patří rozsah jaterní resekcce a velikost krevní ztráty a s ní související nutnost podání krevních transfuzí. S množstvím podaných krevních transfuzí je spojeno i zkrácení období bez prokazatelného onemocnění (tzv. disease free interval) [19-24]. Riziko velké krevní ztráty během jaterní resekcce je dáno především bohatou vaskularizací jater a velkou resekcční plochou. Problémem však není krevní ztráta z přírodních cév, jejichž průtok lze snadno kontrolovat, ale retrográdní krvácení z povodí jaterních žil [13].

Omezení peroperačního krvácení je jak v rukou chirurga, tak anesteziologa. Jednou z možností chirurga, jak snížit krevní ztrátu, je využití techniky okluze přírodních nebo přírodních i odvodných jaterních cév.

Nejběžnější z těchto technik je tzv. **Pringlův manévr** (PM), jehož podstatou je naložení turniketu na hepatoduodenální ligamentum, a tím zastavení přítoku arteriální i venózní krve do jater. Další možností je selektivní okluze pravé či levé větve portální žíly a hepatické arterie, což vede k ischemizaci pouze té části parenchymu, která má být resekována a zlepšuje vizualizaci resekované oblasti.

Mezi techniky okluze přírodních i odvodných jaterních cév patří tzv. **totální jaterní vaskulární exkluze** (TVE). Při ní je kromě hepatoduodenálního ligamenta zasvorkována i dolní dutá žíla nad a pod játry. Návrat žilní krve z dolní poloviny těla pak může být zajištěn cestou venovenózního bypassu. Pokud má být průtok dolní dutou žilou zachován, může být použita modifikovaná technika, kdy je zasvorkováno hepatoduodenální ligamentum a jaterní žíly, ale není nakládána svorka na dolní dutou žílu.

Rizikem všech těchto technik je především ischemicko-reperfúzní poškození jater (I/R). Za maximální dobu ischemie jaterního parenchymu se považuje doba 60 minut. V klinické praxi se snažíme dopad I/R poškození minimalizovat ischemickým preconditioningem nebo intermitentní okluzí, v rámci níž se střídají 15-20 minutové periody uzávěru cévního zásobení s 5 minutovými intervaly obnovení krevního průtoku játry. Určitá ochranná role v rámci I/R poškození je připisována i volatilním anestetikům, především sevofluranu [25].

Další nevýhodou těchto technik je významný zásah do systémové hemodynamiky v důsledku výrazného snížení žilního návratu, což vede ve většině případů k významnému poklesu srdečního výdeje a vzestupu systémové vaskulární rezistence. Při nejčastěji používané technice Pringlova manévru dochází k vzestupu středního arteriálního tlaku (MAP) a systémové vaskulární rezistence (SVR) a poklesu srdečního indexu (CI). Různé práce na toto téma se mírně liší v uváděných hodnotách. Decailliot ve své práci čítající 10 pacientů podstupujících jaterní resekcii otevřenou cestou monitoroval tyto změny s využitím plicnicového katétru a popsal uváděné změny následovně: ↑MAP o 18%, ↑SVR o 36%, ↓CI o 9%, v této studii nebyla zaznamenána změna tepové frekvence [26,27]. Tato data následně potvrdil v další studii využívající k hemodynamické monitoraci transesofageální echokardiografii. Zde byl Pringlův manévr spojen se statisticky významným vzestupem MAP a SVR, poklesem left ventricular end diastolic area index (LVEDAi) a poklesem tepového objemu (SV) [28]. V podobné práci Delva sledoval 48 pacientů, a shledal tyto změny po nasazení Pringlova manévru: ↑MAP o 21 %, ↑SVR o 48 % a ↓CI o 17 %, vzestup tepové frekvence byl pouze zanedbatelný [29]. Popisuje, že uvedené změny nastaly v prvních 3 minutách a přetrvávaly po celou dobu aplikace manévru. Po jeho ukončení došlo do 3 minut k normalizaci hemodynamiky s poklesem SVR. Chouker popsal hemodynamické změny obdobně, navíc ale prokázal příznivý efekt ischemického preconditioningu, který spočíval v 10 minutové ischemizaci jater Pringlovým manévrem s následnou 10 minutovou reperfuzí v předresekční fázi na oběhovou stabilitu ve fázi reperfuze jater a na nižší hladinu laktátu v reperfuzní fázi [30]. Žádná z uvedených prací však nebyla prováděna s využitím konceptu anestezie s nízkým centrálním žilním tlakem, kdy lze předpokládat ještě výraznější vyjádření popsaných změn.

Tyto změny jsou pravděpodobně způsobeny neurohumorální reakcí s vyplavením endogenního vasopresinu, adrenalinu a noradrenalinu, jak prokázal ve své práci Lentschener, který potlačil hemodynamický efekt Pringlova manévru předchozí infiltrací hepatálního pediklu lokálním anestetikem [27]. Podobné hormonální a hemodynamické změny byly popsány i během jaterní vaskulární exkluze [31]. Výše uvedené změny pak ve svém důsledku mohou vést k hypoperfuzi tkání a nárůstu tkáňového kyslíkového dluhu se všemi svými důsledky [32,33].

2.1.3 Speciální technické vybavení pro resekční výkony

Peroperační krevní ztrátu se v posledních letech podařilo snížit taktéž díky využití moderních chirurgických nástrojů, z nichž považují za nutné zmínit alespoň kavitronový ultrasonografický aspirátor (CUSA) a harmonický skalpel. Kavitronový ultrasonografický aspirátor kombinuje energii ultrazvuku s aspirací tkáňové drti, což vede ke skeletizaci parenchymových cév a žlučovodů, které lze poté bezpečně přerušit. Použití přístroje tak zpřehledňuje operační pole a snižuje riziko přímého poranění cév a žlučovodů.

Harmonický skalpel využívá vysokofrekvenčních ultrazvukových vibrací (55000/min.) ke koagulaci tkání prostřednictvím denaturace proteinů, čímž je eliminováno tepelné poškození okolní tkáně při velmi precizní transekcí přerušovaných struktur [34]. Při vlastním operování dochází nejprve k bezpečnému obnažení cévních struktur a žlučovodů pomocí CUSA a následně k jejich přerušování harmonickým skalpelem. Tato technika zvyšuje bezpečnost operování, snižuje krevní ztrátu a zkracuje čas potřebný k resekcí jaterního parenchymu.

V posledních letech se i v jaterní chirurgii stále více uplatňují laparoskopické techniky, a to jak klasické, tak robotické. Jejich využití je omezeno spíše na periferně lokalizované tumory menší velikosti (cca do 5 cm), ačkoliv i rozsáhlé jaterní resekcce je možné provádět touto technikou. Některá data ukazují na snížení krevní ztráty, kratší dobu hospitalizace a sníženou spotřebu analgetik u pacientů podstupujících laparoskopické jaterní resekcce [35].

2.2 SPECIFIKA ANESTEZIE PŘI JATERNÍ RESEKCI

2.2.1 Předoperační vyšetření a péče

U pacientů se zachovanou funkcí jater se považuje za bezpečnou resekcce až 4 jaterních segmentů, což je více než 50 % jaterního parenchymu. Za maximální přípustný rozsah resekcce se považuje resekcce 70 % jaterního parenchymu [36]. U pacientů se strukturálním a funkčním postižením jater jsou takovéto výkony vysoce rizikové, jelikož jsou zatíženy větší krevní ztrátou a vyšším rizikem perioperačního jaterního selhání. Mezi rizikové faktory patří především vyšší věk (> 70 let), cirhosa nebo fibrosa jater, hepatitida, steatosa nebo předoperační chemoterapie [36,37]. U těchto pacientů se neresekuje více než 40-50 % parenchymu. V případě rozsáhlejší resekcce hrozí u těchto pacientů riziko pooperačního

selhání jater [38]. Příliš rozsáhlá resekce jater může vést k manifestaci tzv. **small for size syndrom**, který je dán nedostatečnou velikostí a funkční zdatností zbylého parenchymu. Tento syndrom je pak spojen s rozvojem portální hypertenze, hypoalbuminemie, jícnových varixů, cholestázou, hepatorenálním selháním atd. Určitou možností, jak se této komplikaci vyhnout i při nutnosti rozsáhlé resekce, je embolizace příslušné větve portální žíly v předstihu před resekcí výkonem. Tato zapříčiní reaktivní hyperplasiu zbylého (nepostíženého) jaterního parenchymu, což v druhé době umožní provést primárně příliš rozsáhlou jaterní resekci.

Před jakoukoliv jaterní resekcí by měl být zhodnocen funkční stav jaterního parenchymu. Součástí předoperačního vyšetření by mělo být klinické vyšetření, při němž pátráme po možných známkách jaterního onemocnění (ikteru, ascitu, zvýšené náplni žil v oblasti caput medusae, známkách zvýšené krvácivosti jako jsou četné podkožní hematomy, hepato- či splenomegalii apod.). V anamnéze se zaměřujeme na otázky týkající se předchozího postižení jater následkem prodělané hepatitidy, abusus alkoholu či léků, dříve diagnostikovanou jaterní steatosu či cirhosu, ptáme se, zda pacient podstoupil chemoterapii, jelikož ta může být spojena s rozvojem chemoterapií indukované steatohepatitidy.

Součástí laboratorního vyšetření před jaterní resekcí musí být vyšetření hladiny bilirubinu a jaterních enzymů (ALT, AST, GMT, ALP) přičemž za tolerovatelné se považuje maximálně trojnásobné zvýšení hladiny nad normu. Dále hladiny albuminu, standardem je hemokoagulační vyšetření včetně INR a krevní obraz. Vyloučena musí být též virová hepatitida.

Standardně se u pacientů s chronickým postižením jater určuje **Child-Pugh score** (tabulka 1).

Tabulka 1 Kalkulace Child- Pugh skóre

Parametr	jeden bod	dva body	tři body
Bilirubin	< 2	2,0 - 3,0	> 3
Albumin	> 3,5	2,8 - 3,5	< 2,8
INR	< 1,7	1,8 - 2,2	> 2,2
Ascites	ne	malý, kontrolovatelný	špatně kontrolovatelný
Encefalopatie	ne	lehká (stupeň 1 až 2)	středně těžká až těžká (stupeň 3–4)
Child-Pugh A = 5-6 bodů, Child-Pugh B = 7–9 bodů, Child-Pugh C => 9 bodů			

A dále **Model of End-Stage Liver Disease (MELD) score**. Toto skóre je kalkulováno podle rovnice:

$$(1) \text{ MELD} = 9,57 \times \log_e(\text{kreat.}/88,5) + 3,78 \times \log_e(\text{bilir.}/17,1) + 11,20 \times \log_e(\text{INR}) + 6,43$$

kde *kreat.* je hladina kreatininu v $\mu\text{mol/l}$ a *bilir.* je hladina bilirubinu v $\mu\text{mol/l}$.

Oba skórovací systémy určují tíži chronického poškození jater. Child Pugh score predikuje perioperační mortalitu a pravděpodobnost dožití a MELD score predikuje 3 měsíční mortalitu. Se stupněm cirhotického postižení jater dramaticky narůstá perioperační morbidita i mortalita [39,40]. Obecně lze říci, že výkon je proveditelný bez zvýšeného rizika u pacientů s Child-Pugh score A a MELD score <8 , ve skupině Child-Pugh B a MELD 8-14 je nutno výkon pečlivě zvážit (včetně funkčního vyšetření jater) a většinou je možné provádět pouze výkony omezeného rozsahu a ve skupině Child-Pugh C a MELD > 14 není provedení výkonu vhodné pro extrémně vysoké riziko pooperační mortality.

Dále je před plánovanou velkou jaterní resekcí (resekcí více než 3 segmentů) vhodné provést funkční vyšetření jater testem s indocyaninovou zelení. Při tomto testu je podána indocyaninová zeleň, u které je výrazně vyjádřen jaterní first pass effect, a je v jaterní tkáni rychle vycytána a vyloučena do žluči. Plasmatická clearance této látky může být po jejím podání snadno měřena neinvazivně spektrofotometricky. Za poruchu clearance této látky považujeme, pokud po 15 minutách od podání zůstává v cirkulaci více než 15% indikátoru [5,41].

Samozřejmou součástí předoperačního vyšetření je zhodnocení celkového stavu pacienta a stavu ostatních orgánových funkcí. V tomto se předoperační příprava v zásadě neliší od ostatních velkých nitrobřišních výkonů. V rámci předoperační přípravy může být podána standardní premedikace krátkodobě účinným benzodiazepinem nebo opioidem dle zvyklosti pracoviště. Vzhledem k požadavku na udržení hypovolemie, respektive nízkého centrálního žilního tlaku během výkonu není žádoucí podání většího množství tekutin před operačním výkonem. Před operací se rovněž zavádí centrální žilní katetr (CŽK), preferenčně cestou vnitřní jugulární žíly.

2.2.2 Vedení anestezie a peroperační tekutinová léčba

Resekční výkony většího rozsahu podstupují pouze pacienti s dostatečně zachovanou funkční kapacitou jater, proto není nutné omezovat výrazně výběr anestetik, opioidních analgetik, svalových relaxancií a dalších léků běžně užívaných během celkové či kombinované anestezie. Vhodnější je využívat především látky, jejichž eliminace není vázána na jaterní metabolismus, a takové, u kterých nedochází k významné kumulaci v organismu. Pro vedení anestezie jsou nejčastěji využívána inhalační anestetika.

Důležité je udržovat v předresekční fázi minimální přívod tekutin. Údaje o kvantitě se různí od 1 ml/kg t.hm./h do 6 ml/kg t.hm./h [5,13,42-44]. Během jaterních resekcí je užíván koncept hypovolemické tzv. low CVP anestezie (viz níže), jehož podstatou je udržovat CVP pod 5 mmHg. Větší množství tekutin podaných v předresekční fázi může vést ke vzestupu CVP a tím zapříčinit i větší krevní ztrátu v průběhu vlastní resekce jater. Existují práce poukazující na negativní efekt nadměrného podávání tekutin v perioperačním období a vhodnost spíše restriktivního přístupu [45,46]. Mimo jiné i z těchto důvodů patří mezi standardní zajištění pacienta pro tento typ výkonu zavedení centrálního žilního katétru (CŽK) cestou vena subclavia nebo vena jugularis interna a zavedení katétru do arteria radialis pro invazivní měření arteriálního tlaku či hemodynamickou monitoraci.

Hlavním cílem anesthesiologa v péči o pacienta podstupujícího jaterní resekční výkon je udržení hemodynamické stability během výkonu, především při náhlé velké krevní ztrátě či ve fázi chirurgických manipulací, které zásadním způsobem ovlivňují hemodynamiku (např. nakládání a uvolňování cévních svorek, manipulace s játry, které vedou k dočasnému snížení či zastavení žilního návratu cestou dolní duté žíly), minimalizace krevní ztráty a racionální použití transfuzních přípravků.

Při vzniku oběhové nestability je prvním léčebným opatřením uložení pacienta do Trendelenburgovy polohy, tedy polohy pacienta s hlavou skloněnou dolů, či okamžité vyřazení pozitivního end expiračního tlaku (PEEP). Bylo potvrzeno, že užití Trendelenburgovy polohy vede ke zvýšení CO a MAP u pacientů podstupujících jaterní resekci [47]. Vyřazení PEEP vede ke snížení nitrohruďního tlaku a tím pádem ke zvýšení žilního návratu, což má za následek lepší plnění a výdej pravé komory srdeční. Přechodné poklesy tlaku nekorigujeme podáváním velkého objemu infuzních roztoků, protože to může

vést k hypervolemii a zvětšení krvácení z jaterních žil. Větší objemové náhrady používáme pouze ke krytí peroperační krevní ztráty.

Často je nutné podání vasoaktivních látek. Názory na optimální farmakum se různí. Velmi často je užíván dobutamin pro svůj pozitivně inotropní efekt [48]. Problémem je, že hemodynamická nestabilita je dána výrazným snížením preloadu obou komor. Je tudíž otázkou, zda v situaci nedostatečného plnění komor podávat inotropikum, které nemusí vést ke stabilizaci oběhu? Často užívaným katecholaminem je také noradrenalin, ale i zde není využití bez výhrad. Důvodem je další zvyšování dotížení levé komory srdeční při narůstající vaskulární rezistenci, která je již často zvýšena použitím PM. Na druhou stranu může být výhodou mobilizace krve z kapacitního venózního řečiště při jeho tonizaci účinkem vasopresoru a tím zvýšení žilního návratu. S tím je spojené zvýšení náplně pravé komory a srdečního výdeje. Lze rovněž předpokládat určitý β_1 mimetický inotropní efekt noradrenalinu [49]. K oběhové stabilizaci je užíván i efedrin, který vhodně kombinuje pozitivně inotropní a vasokonstrikční efekt při poměrně dobré říditelnosti (která je vzhledem k epizodickému výskytu hemodynamické nestability výhodou). Efedrin je využíván i při resekcích výkonech při dárcovství jaterní tkáně [50].

2.2.3 Anesteziologické možnosti redukce krvácení a podávání transfuzí

V podávání transfuzních přípravků u jaterních resekcí je dnes snaha být co nejvíce restriktivní a podávat je skutečně pouze v indikovaných případech. Každé podání transfuzního přípravku je spojeno s řadou rizik včetně zvýšení pooperační morbidita a mortality a nepříznivým vlivem na dlouhodobé přežívání pacienta [51-56]. Řada prací z posledních let prokazuje, že dříve obecně uznávané striktní transfuzní limity byly příliš benevolentní a ani hladina hemoglobinu pod 90 g/l není spojena se zvýšením perioperačních rizik [57]. Rovněž indikace k podání krevní plasmy, by měla být vázána na výsledek hemokoagulačního vyšetření.

2.2.3.1. Anestezie s nízkým centrálním žilním tlakem

Hlavním nástrojem pro snížení krevní ztráty je dnes již standardně používaná technika tzv. **low CVP anesthesia** (L-CVP) tedy anestezie s nízkým centrálním žilním tlakem.

Řada prací prokázala vliv této techniky na velikost krevní ztráty, množství podaných transfuzních přípravků během jaterní resekce, jakož i na morbiditu a mortalitu pacientů [5,9-11,13,54,58-59]. Na druhou stranu je třeba zmínit, že některé studie význam tohoto široce přijímaného principu zpochybňují [60,61]. Důvodem může být i to, že řada anesteziologů není schopna správně určit nulovou hladinu pro měření CVP, jak ukázala nedávná dotazníková studie, v níž byla získána správná odpověď na tuto otázku pouze u 3,4 % anesteziologů a intensivistů [62].

Cílem L-CVP je udržovat u pacienta centrální žilní tlak pod 5 mmHg. Prostředkem k dosažení nízkého CVP je udržování jisté míry hypovolemie s cílem snížení transmurálního tlakového gradientu jaterních žil a taktéž jejich průměru. Vycházíme přitom z předpokladu, že tlak na úrovni dolní duté žíly odpovídá centrálnímu žilnímu tlaku [55]. Krevní ztráta při poranění cévy je potom přímo úměrná transmurálnímu tlakovému gradientu a čtvrté mocnině poloměru poraněné cévy. Snížením CVP tak snižujeme nejen tlakovou komponentu této rovnice, ale minimalizujeme i velikost poranění díky menší distenzi poraněné žíly [5]. Jak již bylo zmíněno výše, dopředné krvácení je dobře kontrolovatelné naložením svorky na přívodné cévy, ale retrográdní žilní krvácení je obtížně kontrolovatelné, a právě technika L-CVP může ke kontrole tohoto typu krvácení významně přispět.

K dosažení nízkého CVP je užívána řada postupů, mezi něž patří: restrikce tekutin před výkonem a během operace, použití vasodilatancií (nejčastěji isosorbiddinitrátu) a vasodilatačního účinku volatilních anestetik, předoperační hypovolemická hemodiluce, epidurální anestezie, použití diuretik, ventilace s minimalizací nitrohruďního tlaku – především s minimálním tlakem na konci expiria.

Cílem těchto technik je snížení náplně cévního řečiště (restrikce tekutin, diuretika, hypovolemická hemodiluce), snížení žilního návratu (vasodilatancia, epidurální anestezie) a snížení nitrohruďního tlaku při umělé plicní ventilace pozitivním tlakem, který vede k městnání žilní krve před pravou síní a zvyšuje tak poloměr jaterních žil i jejich transmurální tlakový gradient. I když vliv posledně jmenované techniky je diskutabilní [63].

Dříve byla široce akceptována myšlenka, že během jaterních resekcí by neměla být používána umělá plicní ventilace s použitím PEEP, jelikož tento přetlak na konci expiria může zvyšovat CVP a tlak v jaterních žilách a vést tak ke zvýšení krevní ztráty [11,12]. Na druhou stranu byl nedávnou multicentrickou studií, která se zabývala použitím tzv. plicní

protektivní ventilace (jejíž součástí je i použití PEEP a otevíracích plicních manévru), prokázán pozitivní vliv takto vedené ventilace na výskyt pooperačních plicních komplikací u velkých nitrobřišních operací [64]. Následná analýza této studie zaměřená na skupinu pacientů, kteří podstoupili jaterní resekcii, neprokázala vztah mezi použitím PEEP a velikostí krevní ztráty nebo množstvím podaných transfuzí během operačního výkonu [65].

Dosud není zcela jasné, jakého konkrétního cílového CVP v rámci L-CVP dosáhnout. Publikována byla práce, která prokazuje pozitivní efekt snižování CVP až k nulovým hodnotám [13]. Otázkou přitom zůstává i optimální úroveň pro měření CVP. Standardně je tlakový převodník pro měření CVP umístován do úrovně pravé srdeční síně, respektive střední axilární čáry. Existuje ale i názor, že takovéto paušální stanovení referenční hladiny měření není u jaterní resekcce optimální. Důvodem je rozdílná velikost předozadního rozměru jater jednotlivých pacientů, jakož i rozdílná úroveň, ve které je vlastní chirurgický výkon prováděn [66]. Proto někteří autoři doporučují umístit tlakový převodník do úrovně, ve které probíhá vlastní chirurgická resekcce s cílem získat co nejpřesnější hodnotu žilního tlaku v operované oblasti.

Snižování CVP má kromě přínosu i řadu potenciálních rizik. Vedle rizika oběhové nestability a hypoperfuze tkání je to i riziko vzduchové embolie. Při nízké hodnotě CVP může dojít k nasátí vzduchu z poraněných žil v oblasti operačního pole a jeho průniku cestou pravého srdce do větví plicní arterie, či paradoxní embolizaci cestou otevřeného foramen ovale do mozkové cirkulace [67,68]. Anesteziolog musí být schopen tuto komplikaci rychle rozpoznat a řešit. Mezi typické příznaky patří výrazná oběhová nestabilita, tachykardie, vzestup CVP a pokles SpO₂ a koncentrace CO₂ na konci výdechu (ETCO₂). K rychlému potvrzení peroperační vzduchové embolizace může přispět okamžité provedení echokardiografického vyšetření. Existují údaje o tom, že použití kavitronového ultrasonografického aspirátoru může četnost vzduchových embolizací zvyšovat [69].

Jak již bylo uvedeno, snižuje chirurgická manipulace s játry (okluzní manévry jaterních cév, manuální manipulace s játry, při které dochází k útlaku dolní duté žíly) významným způsobem žilní návrat a tím ovlivňuje systémovou hemodynamiku. Tento efekt se manifestuje tím více, čím je nižší náplň cévního řečiště pacienta. Není proto výjimkou, že během jaterních resekcí dochází k epizodám významné oběhové nestability, která si neřídka vynutí podání vasoaktivních látek a často i krátkodobé přerušování chirurgické manipulace. Situace se může stát poměrně dramatickou ve chvíli, kdy se k těmto nepříznivým hemodynamickým

podmínkám přidruží náhlá významná krevní ztráta. Z tohoto důvodu je nutná pečlivá monitorace krevního oběhu pacienta a připravenost anesteziologa rychle doplňovat ztracený krevní objem a okamžitě zahájit podávání vasoaktivních látek. Součástí L-CVP anestezie by proto vždy mělo být zajištění dostatečného množství žilních vstupů.

2.2.3.2 Využití viskoelastických metod vyšetření hemokoagulace a cílené léčby koagulopatie

V současné době existuje možnost peroperačního vyšetření hemokoagulace pomocí tzv. viskoelastických metod (tromboelastometrie/grafie), které je rychlejší, spolehlivější a umožňuje mimo jiné cílenou léčbu koagulopatie s využitím koncentrátů koagulačních faktorů [57,70-73]. Při využití těchto metod je vyšetřována plná krev, včetně své buněčné složky, a tím pádem je při vyšetření zachována vzájemná interakce všech složek hemokoagulace (s výjimkou endotelu). Vyšetření je možno provádět přímo u lůžka pacienta nebo v prostředí operačního sálu. Výsledek vyšetření můžeme sledovat v reálném čase a okamžitě na něj reagovat. Díky použití koncentrátů koagulačních faktorů v rámci tzv. **goal directed coagulation therapy**, je často možné se zcela vyhnout podání alogenního transfuzního přípravku (krevní plasmy, krevních destiček) nebo jejich dávku významně redukovat. Tyto postupy jsou již nyní zaváděny do klinické praxe v rámci jaterních transplantací [72,74]. Objevuje se stále více důkazů, že podání krevní plasmy je podobně jako podání erytrocytárního koncentrátu a dalších transfuzních přípravků spojeno s rizikem imunosuprese, sepse, plicních a dalších komplikací [75-77].

Ve skutečnosti nejsou standardní koagulační testy schopny spolehlivě a dostatečně rychle určit hemokoagulační stav operovaných pacientů a to nejen peroperačně, ale ni v časném pooperačním období [78-80]. Je to dáno především nutností zpracování krevního vzorku v laboratoři za standardních podmínek (tzn. po centrifugaci a ohřátí vzorku na normální tělesnou teplotu) a vyloučením buněčné složky krve.

2.2.3.2 Antifibrinolytika

Jednou z cest ke snížení peroperační krevní ztráty může být využití antifibrinolytik jmenovitě kyseliny tranexamové a to především u těžkého krvácení, které dosáhne cca 20 % celkového objemu krve operovaného pacienta [57,81]. Tato látka se in vivo váže na plasminogen a plasmin a inhibuje jeho fibrinolytickou aktivitu, a tím brání lýze již vzniklého koagula. Kyselina tranexamová je dnes standardně využívána v transplantační

chirurgii jater, kde existují data o jejím vlivu na redukci krevní ztráty a snížení potřeby transfuzních přípravků bez zvýšení rizika tromboembolických komplikací [81-83]. Přesvědčivá data z prostředí netransplantační jaterní chirurgie zatím chybějí. Užití této látky je však již dnes součástí evropských doporučení pro léčbu masivního peroperačního krvácení [57]. Proto její podání v případě významného krvácení při jaterní resekcii můžeme považovat za racionální postup.

2.2.3.3 Normovolemická hemodiluce

Další účinnou metodou ke snížení krevní ztráty je akutní normovolemická hemodiluce. Při této technice je bezprostředně před operací odebráno pacientovi přesně dané množství krve, které je pak nahrazeno koloidním či krystaloidním náhradním roztokem. Tato hemodiluce vede ke snížení ztráty erytrocytů při krvácení a zlepšuje reologické vlastnosti krve. V případě potřeby je možno autologní krev pacientovi ihned transfundovat a tím předejít rozvoji klinicky významné anémie. Několik prací včetně metaanalýzy Cochranovy databáze prokázalo příznivý efekt normovolemické hemodiluce na množství podaných krevních transfuzí během jaterních resekcí [60,84,85].

2.2.3.4 Aktivní ohřev pacienta

Během jaterních resekcí nesmí být opomenut ani termomanagement pacienta, spočívající v aktivním ohřevu tělesného povrchu pacienta ohřátým vzduchem (tzv. forced air warming systémy, např. Warmtouch nebo Bair Hugger) a v ohřevu všech podávaných infuzních a transfuzních přípravků. Udržováním normální tělesné teploty pacienta bráníme rozvoji koagulační poruchy a snižujeme velikost krevní ztráty [57]. Samozřejmostí by mělo být měření centrální tělesné teploty např. jícnovým teploměrem.

2.2.4 Epidurální anestezie u jaterních resekcí

Krátkou zmínku si zaslouží využití epidurální anestezie u jaterních resekcí. Jedná se o metodu, která plní v rámci jaterní resekcí chirurgie dvě funkce:

- 1) funkci anestetickou, respektive analgetickou, která je spojena s bloádou vedení bolestivých stimulů z oblasti operační rány jak v období intraoperačním, tak v období pooperačním. To je spojeno se zvýšením komfortu nemocného, útlumem stresové reakce, snížením rizika pooperačních tromboembolických komplikací atd.

2) funkci vasodilatační – intraoperační blokáda pregangliových vláken sympatiku vede k vasodilataci cév pod úrovní blokády, zvýšení kapacity žilního řečiště, snížení žilního návratu a redukci CVP během operace.

V dřívějším období byl přínos epidurální anestezie/analgezie u jaterních operací zpochybňován. Důvodem je potenciální riziko vzniku epidurálního hematomu při pooperační extrakci epidurálního katétru, kdy, jak se předpokládalo, vrcholí hemokoagulační porucha daná jaterní operací a nedostatečnou syntetickou funkcí residuálního jaterního parenchymu. Řada prací prokázala patologické hodnoty standardních hemokoagulačních parametrů v časném pooperačním období u pacientů, kteří podstoupili jaterní resekcii [86-93]. Rozhodujícími faktory, které ovlivnily rozvoj této pooperační koagulopatie, byly rozsah jaterní resekce a peroperační krevní ztráta. Nejčastěji zmiňovanou změnou koagulace je prodloužení protrombinového času respektive INR s maximem v prvním pooperačním dni a pokles počtu trombocytů s maximem ve třetím pooperačním dni [90-92].

Vyšetřením krevní srážlivosti moderními viskoelastickými metodami (ROTEM, TEG) nebyl rozvoj této pooperační koagulopatie prokázán [80]. Při snížené funkci jaterního parenchymu nedochází totiž pouze k ovlivnění produkce prokoagulačních faktorů (f II, V, VII, IX a X), ale i faktorů antikoagulačních (protein C, protein S, antitrombin III) a navíc dochází k hromadění F VIII a von Willebrandova faktoru, jak bylo prokázáno u pacientů, kteří podstoupili jaterní resekcii i u pacientů se selháním jater [78,94-97]. Těmito změnami dochází k ustavení nové rovnováhy pro – a antikoagulačních faktorů, kdy systém krevního srážení má nižší celkové množství koagulačních faktorů, ale srážlivost krve zůstává v daný moment normální. Někdy byl viskoelastickými metodami prokázán hyperkoagulační stav, který byl v přímém rozporu s hypokoagulačním stavem diagnostikovaným standardními hemokoagulačními testy [96]. Lze předpokládat, že riziko vzniku epidurálního hematomu spojené s využitím epidurální anestezie u pacientů podstupujících jaterní resekcii (s výjimkou pacientů s preexistující závažnou jaterní dysfunkcí) se zásadně neliší od ostatní populace pacientů podstupujících rozsáhlé nitrobršní operační výkony. Dosud chybí velká multicentrická randomizovaná studie, která by řešila tuto problematiku, žádná z observačních studií doposud nepotvrdila zvýšený výskyt komplikací spojených s epidurální anestezí v rámci jaterní chirurgie [98]-102]. Existuje i práce, která ukazuje pozitivní vliv epidurální analgezie na délku intervalu bez prokazatelného onemocnění (recurrence free interval) po resekcii jaterních metastáz kolorektálního karcinomu [99]. Epidurální anestezie se tedy

v rámci jaterní chirurgie jeví jako bezpečná. Usnadňuje dosažení nízkého CVP při resekcí jater (čímž umožňuje vyhnout se podání diuretik a vazodilatancí), zajišťuje kvalitní analgezií v pooperačním období, snižuje dávky systémově podávaných analgetik, umožňuje časnější mobilizaci pacienta a snižuje riziko tromboembolických komplikací.

Po provedeném výkonu pacienta ošetřujeme zvykle na jednotce intenzivní péče. K analgezií používáme taktéž opioidy, nevyhýbáme se ani použití neopioindních analgetik (metamizol, ketoprofen), ale striktně dodržujeme maximální povolenou dávku a v případě významné elevace transamináz od jejich použití většinou upouštíme.

2.3 OBECNÉ POZNÁMKY K HEMODYNAMICKÉ MONITORACI

Monitorování kardiovaskulárního systému patří k základním modalitám monitorace během operačního výkonu i v pooperační péči. Umožňuje sledovat, jak kardiovaskulární systém reaguje na veškeré vlivy, kterým je během operačního výkonu vystaven. Ať už se jedná o vliv podávaných farmak, chirurgické manipulace nebo krevní ztráty. Cílem této monitorace je časná detekce známek oběhové nestability či nadměrné sympatické stimulace, sledování efektu podání vasoaktivních látek a infuzí, časná detekce peroperačních komplikací atd.

Nejčastějším problémem, se kterým se organismus při velkých chirurgických výkonech potýká, je oběhová nestabilita daná krevní ztrátou nebo manipulací v oblasti velkých cév. V extrémním případě může tato nestabilita vyústit až v šokový stav, kdy krevní oběh není schopen zajistit adekvátní dodávku kyslíku tkáním organismu. Důsledkem je hypoxie a orgánová dysfunkce. Nejčastějším typem šokového stavu v rámci chirurgických výkonů je šok hypovolemický, který je spojen s nedostatečnou náplní cévního systému, poklesem tepového objemu srdečního a hypotenzí.

K monitoraci kardiovaskulárního systému můžeme v současnosti využít celou škálu přístrojů, které se liší použitým fyzikálním principem, mírou invazivity, přesností, množstvím poskytovaných informací a tím, zda je měření prováděno intermitentně nebo kontinuálně. Hlavním cílem využití všech těchto přístrojů by mělo být udržení oběhové stability pacienta, a tedy zajištění dostatečné dodávky kyslíku tkáním.

Dodávka kyslíku DO_2 (ml/min) tkáním je definována touto rovnicí:

$$(2) DO_2 = CO \times [Hb \times SaO_2 \times 1,34 + (paO_2 \times 0,003)]$$

CO (l/min) je srdeční výdej, tzn. množství krve, které srdce přečerpá za 1 minutu. Hb (g/l) je koncentrace krevního barviva hemoglobinu, SaO_2 je saturace arteriální krve kyslíkem, 1,34 je konstanta daná vazebnou kapacitou hemoglobinu pro kyslík, paO_2 je parciální tlak kyslíku v arteriální krvi (mmHg), 0,003 je koeficient rozpustnosti kyslíku v plasmě.

Z pohledu hemodynamiky je zásadním parametrem DO_2 srdeční výdej. Srdeční výdej je závislý na dvou faktorech – tepovém objemu (SV) a minutové srdeční frekvenci (HR).

$$(3) CO = SV \times HR.$$

SV je ovlivňován několika faktory: předtížením (preload), dotížením (afterload) a kontraktilitou myokardu.

Preload je stav napětí vláken myokardu na konci diastoly. Je dán plněním srdce na konci diastoly a určuje vzájemné postavení aktinu a myosinu v myofibrilách srdečního svalu (viz Frank Starlingova křivka výše)

Afterload je napětí ve stěně komory v době systoly. Jedná se o odpor, proti kterému srdce vypuzuje krev.

Kontraktilita je síla stahu srdečního svalového vlákna nezávislá na preloadu či afterloadu.

Krevní tlak v oběhu je potom dán součinem srdečního výdeje a systémové vaskulární rezistence podle rovnice:

$$(4) \text{BP} \approx \text{CO} \times \text{SVR}$$

Jak již bylo řečeno, je hlavní funkcí krevního oběhu dostatečné zásobení tkání kyslíkem. K dosažení tohoto cíle jsou důležité dva faktory: 1) adekvátní perfuzní tlak a 2) dostatečný srdeční výdej. Pokud chceme získat úplný přehled o hemodynamickém stavu pacienta, musíme znát oba tyto parametry.

2.3.1 Standardně sledované parametry krevního oběhu

2.3.1.1 Arteriální tlak

Měření arteriálního tlaku patří společně s monitorací EKG k rutinní monitoraci kardiovaskulárního systému během operačního výkonu. Měření arteriálního tlaku můžeme provádět buď neinvazivně nebo invazivně – s nutností zavedení katetru do příslušné arterie (nejčastěji radiální nebo femorální). Při neinvazivním způsobu monitorování se jedná o nepřímé měření arteriálního tlaku, kdy se měří protitlak, který vykonává pulsující stěna arterie proti manžetě tonometru či jinému médiu, které předtím vyvinulo tlak, který vedl k vyprázdnění a stlačení arterie. Existuje několik různých zařízení pro neinvazivní měření arteriálního tlaku, které jsou založeny na využití aplanační tonometrie, oscilometrie, auskultační metody či metody tzv. objemového zámku. Metody založené na principu aplanační tonometrie a objemového zámku umožňují kontinuální měření krevního tlaku.

Metoda objemového zámku dle Peňáze

Metoda užívá tlakovou manžetu, která se nasazuje na prst pacienta a která vykonává tlak na prst. Součástí zařízení je dále emitor a detektor infračerveného světla, který měří průměr digitální arterie. Za pomoci této fotopletysmografické metody je udržován v manžetě takový tlak, aby objem (průměr) digitální arterie zůstal během srdečního cyklu nezměněn. Jestliže je průměr arterie konstantní, pak tlak vyvíjený tlakovou manžetou na prst odpovídá intraarteriálnímu tlaku a je možné zaznamenávat křivku arteriálního tlaku. Tento typ měření tlaku v současnosti využívají dvě dostupná zařízení: CNAP (CNSystems Medizintechnik AG, Graz, Austria) a ClearSight (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA). Metoda zatím nedošla rozsáhlejšího klinického užití a její přesnost a spolehlivost je prozatím sporná.

Invazivní monitorace arteriálního tlaku vyžaduje zvedení kanyly do arteriálního řečiště a měří tak intraarteriální tlak přímo (přenosem přes vodní sloupec) na membráně tlakového převodníku, který je umístěn v takzvané flebostatické ose (ve střední axilární čáře na úrovni 4. mezižebří). Invazivní měření je stále považováno za zlatý standard monitorace tlaku. Navíc umožňuje vizualizaci tlakové křivky a kontinuální měření.

Při měření arteriálního tlaku rozeznáváme jeho maximum, tzn. systolický tlak (SP – odpovídá maximu amplitudy tlakové křivky), minimální diastolický tlak (DP) a střední arteriální tlak (MAP), jehož hodnota odpovídá průměrné hodnotě tlaku v arteriálním systému v průběhu celého srdečního cyklu. Lze jej vypočítat jako:

$$(5) \text{ MAP} = \text{DP} + (\text{SP} - \text{DP}) / 3$$

Střední arteriální tlak je určující pro tkáňovou perfuzi. Obecně přijímaným faktem je, že pro zachování dostatečné orgánové perfuze by hodnota MAP neměla klesnout pod 60–65 torr, přičemž u pacientů s chronickou hypertenzí je nutno udržovat vyšší hodnotu MAP.

2.3.1.2 Centrální žilní tlak

Centrální žilní tlak je tlak působící na stěnu horní a dolní duté žíly v oblasti jejího ústí do pravé síně. Tento tlak je v dnešní době standardně měřen tlakovým převodníkem, který je umístěn ve flebostatické ose těla a je napojen na centrální žilní katetr zavedený do distální části horní duté žíly (cestou vena jugularis interna či vena subclavia). CVP je v zásadě určen dvěma proměnnými, a to poddajností stěny pravé síně (při jejím snížení dochází k nárůstu

CVP bez ohledu na volební) a objemem krve v pravé síni na konci diastoly. Hodnota CVP byla a dodnes některými lékaři je považována za ukazatel náplně cévního řečiště pacienta. Nicméně dnes je takovéto využití CVP jasně zpochybněno [100]. Důvodem je výrazné ovlivnění hodnoty CVP řadou faktorů, které se běžně vyskytují v peroperační a intenzivní péči. Mezi nejdůležitější faktory patří ventilace pozitivním tlakem, vliv katecholaminů, které tonizují žilní řečiště, čímž zvyšují tzv. stressed volume a pozitivně tak ovlivňují žilní návrat. Měření CVP má však nadále své opodstatnění v řadě klinických situací a je jednou z hlavních determinant kapilárního průtoku. Slouží také k výpočtu řady hemodynamických parametrů.

2.3.2 Střední systémový plnicí tlak (MSFP)

Dle definice se jedná o tlak, který působí distenzi cévního řečiště ve chvíli, kdy srdce nepracuje, nedochází k proudění krve a dojde k vyrovnání tlaku ve všech částech cévního řečiště. Dosahuje normálních hodnot 8–10 mmHg. Tento tlak je hlavní hnací silou žilního návratu (VR) a tím nepřímou ovlivňuje i srdeční výdej – viz rovnice.

$$(6) \text{ CO} = \text{VR} = (\text{MSFP} - \text{CVP}) / \text{RVR}$$

kde RVR je odpor kladený žilnímu návratu

Díky vysoké poddajnosti žilního řečiště dochází při podávání tekutin pouze k malému nárůstu středního systémového plnicího tlaku, zatímco CVP může významně narůstat. Vzhledem k autoregulaci arteriálního tlaku na úrovni jednotlivých orgánů je CVP hlavní determinantou kapilárního průtoku. Z tohoto pohledu musí být každé podání tekutin pečlivě zváženo a odůvodněno, neboť nadměrné podávání tekutin s cílem zvýšit CVP může paradoxně vést ke snížení perfuze kapilárního řečiště (snižuje se rozdíl mezi MAP a CVP) a snížení žilního návratu i srdečního výdeje pacienta (díky snížení rozdílu MSFP a CVP). Z tohoto pohledu je dnes v rámci peroperační péče doporučováno nepřekračovat CVP 8 mmHg [101].

2.3.3 Rozšířená monitorace hemodynamiky

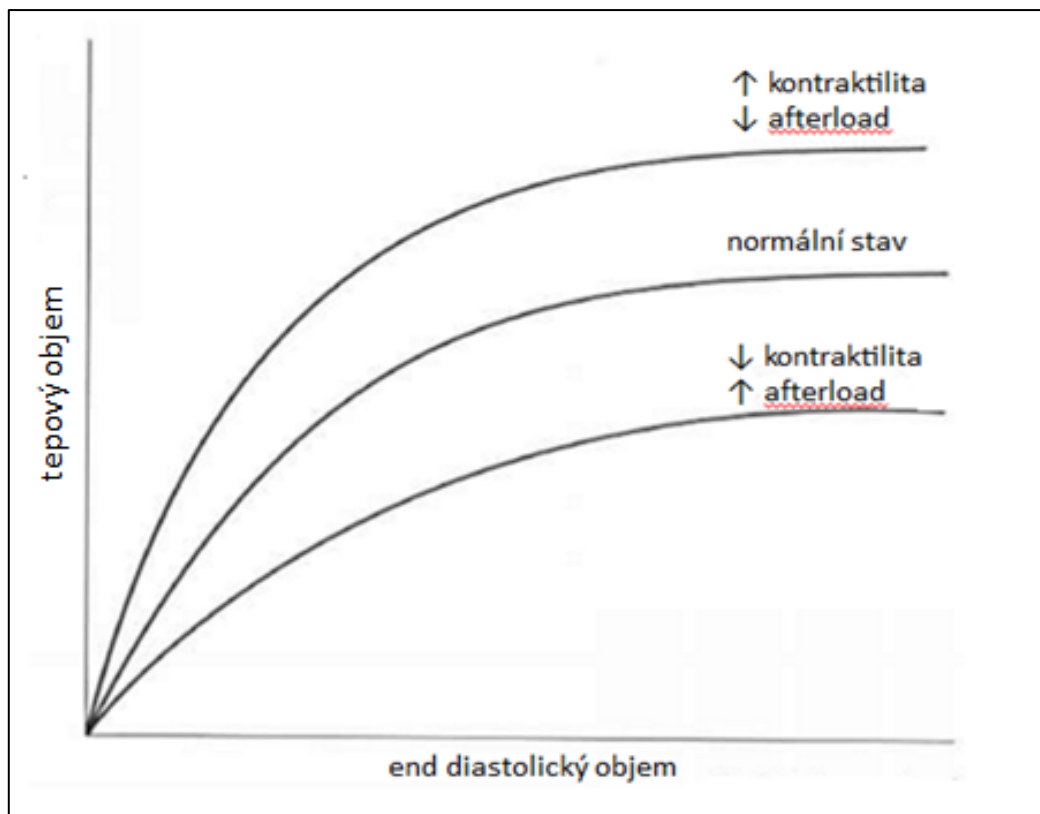
Tento typ monitorace umožňuje detailnější náhled na stav kardiovaskulárních funkcí a usnadňuje rozhodování o typu intervence použité ke stabilizaci krevního oběhu. Jejím cílem je mimo jiné měření srdečního výdeje jako jedné z hlavních determinant DO_2 . Dále tento

způsob monitorace umožňuje měřit či kalkulovat parametry preloadu, afterloadu a kontraktility.

2.3.3.1 Srdeční výdej

Měření srdečního výdeje jako jednoho z hlavních parametrů DO_2 patří k základům rozšířené hemodynamické monitorace. Jedná se o objem krve přečerpaný srdcem za dobu jedné minuty, který je dán množstvím krve vypuzeným z komory během systoly – tepovým objemem a tepovou frekvencí. V klinické praxi se často používá jeho hodnota přepočítaná na tělesný povrch, tzv. srdeční index (CI) a analogicky k tomu používáme i indexovanou hodnotu tepového objemu (SVI).

Preload je definován jako napětí srdečních svalových vláken na konci diastoly. Je ovlivněn poddajností stěny síně a plnicím objemem. Vztah preloadu a srdečního výdeje pak graficky vyjadřuje Frank – Starlingova křivka. Na obrázku 3 pak můžeme vidět vztah všech faktorů, které ovlivňují tepový objem.



Obrázek 3 Vliv preloadu, afterloadu a kontraktility na Frank – Starlingovu křivku

2.3.3.2 Možnosti měření srdečního výdeje

Přístroje používané k měření srdečního výdeje lze dělit podle metody měření a stupně invazivity viz tabulka 2.

Tabulka 2 - Metody měření srdečního výdeje a jejich rozdělení dle stupně invazivity

Invazivní	Termodiluce – plicnicový katetr
Minimálně invazivní	Transpulmonální termodiluce
	Analýza křivky invazivního arteriálního tlaku
	Jícnová dopplerometrie
Neinvazivní	Transtorakální dopplerometrie
	Fickův princip – zpětní vdechování CO ₂
	Bioimpedance, bioreaktance
	Metoda objemového zámku dle Peňáze
	Aplanační tonometrie
	Transitní čas pulsní vlny

Metody založené na dilučním principu

Vychází z Fickova principu. Metoda využívá indikátoru (barevného roztoku, chladného roztoku...), jehož známý objem o známé koncentraci je aplikován do venózní části krevního oběhu a je sledována diluce tohoto indikátoru v čase při průchodu částí cévního řečiště. Na základě této změny je potom kalkulován srdeční výdej. Srdeční výdej je počítán za využití Stewart – Hamiltonovy rovnice:

$$(7) \text{ CO} = K \times \frac{V_{inj} \times C_{inj}}{\int C_{krev} \times \Delta t}$$

K je komputační konstanta, V_{inj} je objem injektátu, C_{inj} je koncentrace injektátu, $\int C_{krev} \times \Delta t$ je integrál změny koncentrace indikátoru v čase (plocha pod křivkou změny koncentrace indikátoru v čase)

Metoda založená na Fickově principu

Tento princip je aplikací zákona o zachování hmoty, kdy rozdíl mezi množstvím kyslíku, které odečte z plic za jednotku času arteriální krví, musí být rovno množství kyslíku, které

přiteče do plic krví venosní krví a množství, které se spotřebuje z vdechované směsi. Pokud přítok kyslíku cestou arteriální krve popíšeme jako: $Q_{art.} = CO \times cO_{2art.}$ a analogicky přítok kyslíku cestou venosní krve jako: $Q_{ven.} = CO \times cO_{2ven.}$, pak můžeme vypočítat srdeční výdej jako:

$$(8) CO = VO_2 \times (CaO_2 - CvO_2)$$

kde VO_2 je spotřeba kyslíku za minutu, CaO_2 je obsah kyslíku v arteriální krvi a CvO_2 je obsah kyslíku ve venózní krvi.

Metodu lze využít i při záměně spotřebovaného O_2 za vydechovaný CO_2 . Fickova principu při částečném zpětném vdechování CO_2 využívá v praxi systém NICO (NICO Sensor, Respirationics, Wallingford, CT). Metoda však není v perioperační medicíně prakticky používána.

Swan – Ganzův katétr

Katétr zaváděný do plicní arterie (Swan-Ganzův katétr) je používán k měření srdečního výdeje od 70. let minulého století. Mimo řady dalších parametrů, z nichž je důležité zmínit tlak v plicní arterii, pravo – a levostranné plnicí tlaky a saturaci smíšené venózní krve SvO_2 je schopen měřit srdeční výdej pravé komory srdeční. Principem je podání chladného roztoku o známém objemu do pravé síně a následná detekce změny teploty krve v čase na termistoru umístěném na konci katétru v plicním řečišti. Tato technika měření je stále považována za zlatý standard měření srdečního výdeje, i když je postupně nahrazována jinými způsoby měření CO [102]. Nevýhodou této techniky je možnost pouze intermitentního měření a vysoký stupeň invazivity, což je hlavní důvod současného odklonu od využívání této metody. Dnes existuje i modifikace tohoto zařízení umožňující kontinuální monitoring srdečního výdeje, která místo aplikace chladného roztoku využívá vyhřívaných vláken inkorporovaných v katétru (Vigilance, Edwards Life Sciences, Irvine, CA, USA).

Transpulmonální diluce

Podobně jako u Swan – Ganzova katétru i tato technika využívá indikátorové diluce (diluce chladného roztoku - přístroj PICCO – Pulsion Medical Systems, Munich, Germany a VolumeView system – Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA nebo diluce lithia – přístroj LiDCO – LiDCO Ltd, London, UK). U této metody je vstříknuto známé množství indikátoru cestou centrálního žilního katétru a po průchodu indikátoru cestou pravostranných srdečních

oddílů, plicního řečiště a levostranných srdečních oddílů je jeho výsledná koncentrace měřena v některé z proximálních arterií (nejčastěji femorální). CO je kalkulován za využití Stewart-Hamiltonovy rovnice. Výhodou této techniky oproti Swan – Ganzovu katéttru je menší invazivita a další přidané parametry krevního oběhu, které lze touto metodou získat. Mezi tyto parametry patří: *globální end-diastolický objem (GEDV)*, který odpovídá diastolickému objemu všech 4 srdečních oddílů. *Cardiac function index* – tento parametr je podílem CO a GEDV a je brán jako hrubý ukazatel globální systolické funkce srdce. *Extra-vaskulární plicní voda (EVLW)* – je klinicky velmi významným parametrem, který lze získat pouze transpulmonální dilucí. Informuje nás o množství plicní vody, která se nachází mimo plicní cévy (její zvýšená hodnota je charakteristickým ukazatelem plicního otoku) a v kombinaci s dalším kalkulovaným parametrem tzv. indexem plicní vaskulární permeability (PVPI) umožňuje rozlišit, zda se jedná o otok plicní či kardiální etiologie.

V dnešní době přístroje založené na transpulmonální termodiluci umožňují nejen intermitentní měření CO diluční technikou, ale kombinují diluční techniku (která je využívána ke kalibraci přístroje) s metodou kalkulace CO na základě analýzy křivky arteriálního tlaku, která umožňuje kontinuální sledování CO.

Analýza křivky arteriálního tlaku

Jedná se o jednu z nejčastěji užívaných metod měření srdečního výdeje, především v perioperační praxi. Tato metoda vychází ze vzájemného vztahu mezi krevním tlakem, tepovým objemem, arteriální poddajností (compliance) a systémovou vaskulární rezistencí. Pulsní tlak v aortálním řečišti (který je dán rozdílem systolického a diastolického tlaku) je přímo úměrný tepovému objemu a nepřímo úměrný aortální poddajnosti (compliance). V dnešní době existuje několik monitorů, které jsou založeny na různých principech matematické analýzy křivky arteriálního tlaku: analýza plochy pod systolickou částí křivky – pulse contour (PiCCO/ProAQT), analýza tvaru křivky (Vigileo FloTrac) a převod na pulzní sílu – pulse power analysis (LiDCO). Některé z monitorů využívají k primární kalibraci metodu transpulmonální indikátorové diluce (LiDCO Plus, PiCCO, VolumeView) a následně ji kombinují s kontinuálním měřením srdečního výdeje, založeném na analýze tlakové křivky, jiné monitory kalibraci nevyžadují (např. Vigileo FloTrac, LiDCO Rapid, ProAQT). Vedle zařízení pracujících s invazivně získanou křivkou arteriálního tlaku byly v nedávné době uvedeny na trh i monitory umožňující stanovení srdečního výdeje na podkladě neinvazivně získané tlakové křivky Peňázovou metodou či aplanační tonometrií (například CNAP HD,

ClearSight/ccNexfin). Přístroje jsou kromě SV schopny dále kalkulovat i ostatní parametry jako jsou variace tepového objemu (SVV), systémová vaskulární rezistence (SVR) včetně hodnot indexovaných na tělesný povrch pacienta.

V perioperační medicíně je často používaný systém Vigileo FloTrac (Edwards Life Sciences, Irvine, USA). Základním principem, na kterém je monitor založen, je lineární vztah mezi pulsním tlakem a tepovým objemem. Tento monitor využívá k měření srdečního výdeje matematickou analýzu tvaru tlakové křivky bez nutnosti předchozí kalibrace.

$$(9) CO = TF \times (\sigma_{AP} \times \chi)$$

σ_{AP} je směrodatná odchylka oscilací hodnot tlaku kolem MAP. Tato hodnota je kalkulována na základě analýzy křivky arteriálního tlaku, která je prováděna v průběhu 20 sekundového intervalu s frekvencí 100 Hz, což představuje celkem 2000 hodnot ze kterých je poté σ_{AP} vypočítána.

χ je počítán jako multivariantní polynomická funkce, která zohledňuje efekt vaskulárního tonu na pulsní tlak. χ závisí na arteriální poddajnosti (která je odhadována na základě demografických dat pacienta – věku, pohlaví, výšky a váhy, podle vztahu popsáno Langewouterem), MAP a parametrech vycházejících z grafické analýzy tepové křivky (skewness – šikmost a kurtosis – špičatost). Hodnota tohoto parametru je přepočítávána každých 60 sekund, u nejnovější verze přístroje pak každých 20 sekund.

Výhodou přístroje je nízký stupeň invazivity, možnost kontinuální monitorace a snadné použití. Jeho přesnost je však omezena u nestabilních pacientů (u těchto pacientů je preferována monitorace katétrem zavedeným v arteria femoralis), pacientů s arytmií a závažnou chlopenní vadou (především aortální regurgitací) dále u pacientů extrémních váhových skupin (<50 kg a > 150 kg tělesné hmotnosti). Přístroj není validován pro použití u dětských pacientů. Software přístroje prodělal v průběhu let postupný vývoj a dnes používaná čtvrtá generace poskytuje větší přesnost měření. Problematické však nadále zůstává jeho použití u oběhově nestabilních pacientů s vazopresorickou podporou oběhu [103,104].

Využití přístroje v perioperační medicíně včetně operací jater dokladuje řada studií [50,105-109]. V nedávném přehledném sdělení poukazuje Slagt na přijatelné výsledky dosažené systémem Vigileo FloTrac v porovnání s ostatními metodami měření srdečního výdeje a odvozených parametrů [110].

Ultrazvukové metody

Měření je založeno na použití ultrazvuku a Dopplerova jevu, kdy můžeme měřit rychlost pohybujícího se objektu díky měření změny frekvence vyslaných a odražených ultrazvukových vln. Při měření tepového objemu násobíme plochu pod křivkou rychlosti toku tzv. velocity time integral (VTI), který odpovídá průměrné vzdálenosti, kterou urazí červené krvinky během jednoho srdečního stahu a průřez cévy, kterou krev protéká. I když má metoda své limitace (předpokládá, že průřez, kterým krev protéká, je kruhový a nebere v úvahu změnu průměru cévy během systoly) jedná se poměrně přesnou, málo invazivní metodu měření srdečního výdeje.

Jícnová dopplerometrie – ultrazvuková sonda je zavedena do distálního jícnu a po správném umístění umožňuje měřit rychlost průtoku krve sestupnou aortou. Pokud známe průměr aorty v místě měření (buď je měřen, nebo odhadován podle nomogramu) jsme schopni měřit srdeční výdej, respektive průtok krve distální aortou v čase. Vzhledem k náročnosti uložení sondy a nutnosti úplné imobilizace pacienta se jedná o metodu, která je použitelná pouze u sedovaného pacienta. Alternativní metodou umožňující pouze intermitentní měření je potom transtorakální echokardiografie s měřením průtoku krve výtokovým traktem levé komory srdeční.

Metoda bioimpedance a bioreaktance

Bioimpedance je založena na změně vodivosti hrudníku pro nízkofrekvenční střídavý elektrický proud v závislosti na změně průtoku krve hrudním kompartmentem během srdečního cyklu. Měření vychází z Ohmova zákona, kdy měříme napětí a odpor mezi elektrodami umístěnými na povrch hrudníku a na základě tohoto měření je poté počítán srdeční výdej.

Bioreaktance je založena na měření fázové změny frekvence elektrického proudu aplikovaného na povrch hrudní stěny v závislosti na průtoku krve. Výhodou obou metod je jejich neinvazivita, bohužel v klinické praxi se zatím příliš neosvědčily. Jejich míra shody s jinými monitory CO je nízká a vlastní měření v klinické praxi podléhá vlivu celé řady zevních faktorů [111].

Mezi další neinvazivní možnosti měření CO řadíme analýzu křivky arteriálního tlaku získanou metodou objemového zámku dle Peňáze a aplanační tonometrií a taktéž metodu

transitního času pulsní vlny. Tyto metody však zatím nejsou v perioperační medicíně standardně využívány.

2.3.4 Další parametry rozšířené hemodynamické monitorace

Cílem léčebných intervencí na úrovni kardiovaskulárního systému je udržet dostatečnou dodávku kyslíku tkáním. V řadě případů ale není zřejmé, jakým způsobem tohoto cíle dosáhnout. V zásadě máme na výběr celkem tři typy intervencí: 1) podání tekutin, 2) podání vazopresoru s cílem normalizovat tonus cévního řečiště a 3) podání inotropika, které je schopno zvýšit kontraktilitu srdečního svalu. Ke správnému rozhodnutí nám může pomoci rozšířená hemodynamická monitorace, především s využitím moderních přístrojů, které umožňují kontinuální měření důležitých proměnných a sledování trendu jejich vývoje v čase.

Cílem podání tekutin je optimalizovat vzájemné postavení aktin myozinových filament a posunout funkční stav myokardu dále na vzestupné části Frank – Starlingovy křivky a tím zvýšit srdeční výdej. Pokud se ovšem pacient nachází v blízkosti vrcholu, či za vrcholem této křivky, může další podání tekutin vést k nadměrné náplni srdce a následně ke snížení srdečního výdeje, spolu s dalšími negativy hypervolémie jako je tkáňový otok a otok plic. Je tedy důležité, abychom byli schopni identifikovat, jestli bude pacient schopen po podání tekutiny zvýšit svůj srdeční výdej, je-li pacient tzv. **“objemově responzivní“** (přičemž za obecně uznávanou hodnotu je považováno zvýšení srdečního indexu alespoň o 10 -15 % [112]). S tímto cílem je používána celá řada hemodynamických parametrů, které můžeme rozdělit do dvou skupin: 1) parametry statické, 2) parametry dynamické.

2.3.4.1 Statické parametry preloadu

Mezi statické parametry, které jsou používány k hodnocení objemového stavu pacienta, patří jednak tlakové parametry - centrální žilní tlak (CVP) a tlak v zaklínění plicní arterie (PCWP) a parametry volumetrické, získané pomocí echokardiografického měření, kam patří end-diastolická plocha levé a pravé komory srdeční (LVEDA, resp. RVEDA), nebo pomocí transpulmonální termodiluce (GEDV). Obecně se však dnes tyto statické parametry nepovažují za vhodné k hodnocení objemové rezpozivity pacientů [100,101,113-116]. Důvodem je výrazná závislost především tlakových parametrů na řadě vlivů, jakými jsou dotížení srdečních komor, změny nitrohruďního tlaku při umělé plicní ventilaci, poddajnost srdečních oddílů, kontraktilita srdce, poddajnost a kapacita žilního řečiště aj.

2.3.4.2 Dynamické parametry preloadu

Jedná se o parametry, které jsou schopny předpovídat odpověď oběhového systému na podání tekutin s větší přesností než parametry statické. Využívají hodnocení efektu dynamické změny srdečního dotížení na srdeční výdej.

V perioperační medicíně nejčastěji používané dynamické parametry preloadu využívají interakce mezi plicemi a srdcem během řízené ventilace pozitivním přetlakem. Podmínkou pro jejich použití je řízená ventilace bez spontánní dechové aktivity pacienta s dechovým objemem alespoň 8 ml/kg ideální tělesné hmotnosti pacienta [117]. Během řízené ventilace dochází ke změnám v preloadu i afterloadu obou srdečních komor a následně také ke změnám v srdečním výdeji v závislosti na fázi dechového cyklu. Čím více je tato změna vyjádřena, tím větší je pravděpodobnost, že pacient bude objemově responzivní. Při řízené ventilaci pozitivním tlakem dochází v časně fázi inspiria k přesunu krve z plicního venózního řečiště směrem do levé síně a zvýšenému plnění levé komory srdeční (LKS), současně dochází i k poklesu dotížení LKS díky snížení transmurálního tlaku (klesá rozdíl mezi nitrohruďním a nitrokomorovým tlakem). Změny na úrovni pravé komory srdeční jsou opačné. Dochází ke vzestupu afterloadu PKS a díky přenosu nitrohruďního tlaku na pravou síň se snižuje žilní návrat a tím pádem preload PKS. Změny vyvolané na úrovni LKS se manifestují okamžitě, změny na úrovni PKS s odstupem několika srdečních cyklů. Proto u objemově responzivních pacientů vidíme vzestup SV během inspiria, a naopak pokles SV ve fázi expiria. Tato změna SV v průběhu řízené ventilace se označuje jako variace tepového objemu (SVV) a lze ji vypočítat podle rovnice:

$$(10) \quad SVV = \frac{SV_{\max} - SV_{\min}}{SV_{\text{mean}}}$$

kde SV max je maximální hodnota SV v inspiriu, SV min je minimální hodnota v expiriu a SV mean je průměr těchto hodnot.

Řadou provedených studií bylo potvrzeno, že pozitivní odpověď na podání tekutiny ve smyslu zvýšení SV lze očekávat, pokud je hodnota SVV ≥ 10 -13% [117,118].

Obdobným parametrem s podobnou senzitivitou i specificitou je variace pulsního tlaku (PPV). Pulsním tlakem rozumíme rozdíl mezi systolickým a diastolickým tlakem. PPV je potom kalkulována jako:

$$(11) \quad PPV = \frac{PP \text{ max} - PP \text{ min}}{PP \text{ mean}}$$

kde PP max je hodnota pulsního tlaku během inspiraie a PP min hodnota pulsního tlaku během expiraie. PP mean je aritmetický průměr PP max a PP min. Objemovou rezpozivitu lze očekávat při hodnotě PPV $\geq 11 - 13\%$ [117,118].

Použití dynamických parametrů má však určité limitace, kterými jsou: arytmie – metody lze použít pouze při pravidelném sinusovém rytmu, nutnost řízené umělé plicní ventilace, velikost dechového objemu (je nutné, aby dechový objem byl ≥ 8 ml/kg ideální tělesné hmotnosti), pravostranné srdeční selhání.

Existují i další dynamické parametry a testy umožňující předpovídat pozitivní odpověď na podání tekutin. Mezi ně patří například ultrasonografické parametry, kterými jsou variabilita průměru dolní duté žíly v závislosti na fázi dechového cyklu. Během inspirační fáze řízené ventilace dochází ke zvýšení nitrohruďního tlaku, který se přenáší na pravou síň, vede ke snížení žilního návratu a k dilataci dolní duté žíly. Za obecně přijímanou hodnotu, která odlišuje pacienty objemově rezpozivní je považována hodnota rozdílu průměru dolní duté žíly v rámci dechového cyklu $\geq 18 \%$ [119]. Tento parametr umožňuje hodnotit objemovou rezpozivitu i u spontánně ventilujícího pacienta. Vzhledem k nutnosti využití subxiphoidálního sonografického okna není však metoda vhodná pro peroperační podmínky.

Další možností je měření variace VTI měřeného dopplerometricky na úrovni aorty, ať již transtorakálně či během operace lépe transesofageálně.

Mezi další jednoduché testy, které lze použít k detekci objemové rezpozivity patří tzv. tekutinová výzva, manévra pasivního zvednutí dolních končetin (passive leg raising maneuver) a end expirační okluzní manévra.

Během tekutinové výzvy je podán rychlou infuzí bolus tekutiny (dle různých prací v rozmezí 250–1000 ml) a je sledována změna CI po podání této tekutinové výzvy [120]. Pokud dojde následkem podání tekutiny ke zvýšení CI o alespoň 10 % výchozí hodnoty, je manévra hodnocen jako pozitivní a pacient se nachází se na vzestupné části Frank – Starlingovy křivky. Na podobném principu jako tekutinová výzva je založen manévra pasivního zvednutí nohou. Během manévru se pacient z polosedu 45° sklopí tak, aby trup byl vodorovně a dolní končetiny elevovány v úhlu 45° nad podložku. Tímto způsobem z dolních končetin mobilizujeme cca 250–300 ml krve, která působí jako tekutinová výzva. Pokud

dojde následkem tohoto manévru ke zvýšení CI o více než 10%, lze pacienta považovat za objemově rezpozivního [117,121].

K předpovědi pozitivní odpovědi na podání tekutin lze využít i manévru okluze na konci výdechu (tzv. end-expiratory occlusion) při řízené ventilaci. Zadržením ventilace na dobu 15 s ve výdechové pauze dojde k eliminaci efektu snížení žilního návratu během řízeného nádechu a tím pádem ke zvýšenému plnění pravé komory srdeční. Pokud tento manévr vede ke zvýšení CI či pulsního tlaku o více než 5 % nad výchozí hodnoty, lze u pacienta předpokládat pozitivní reakci na podání tekutin [122].

Výhodou popsaných manévrů je to, že mohou být využity i v případě nepravidelného srdečního rytmu. Tekutinovou výzvu a manévr pasivního zvednutí nohou lze využít i u spontánně ventilujícího pacienta. Nevýhodou manévru zvednutí dolních končetin je nemožnost jeho provedení během chirurgického výkonu.

2.3.4.3 Další kalkulované hemodynamické parametry

Kalkulací můžeme získat další potřebné parametry:

Systémová vaskulární rezistence (SVR)

$$(12) \quad SVR = [(MAP - CVP) / CO] \times 80$$

Tento parametr představuje odpor cévního řečiště krevnímu toku.

Plicní vaskulární rezistence (PVR)

$$(13) \quad PVR = [(MPAP - PCWP) / CO] \times 80$$

kde MPAP je střední tlak v plicnici a PCWP je tlak v zaklínění.

2.3.5 Parametry globální kyslíkové rovnováhy

Jedná se o důležité laboratorní parametry, které nás informují o tom, jestli je dodávka kyslíku (DO_2) adekvátní jeho spotřebě v tkáních (VO_2) organismu jako celku. Za klidových podmínek je fyziologicky DO_2 zhruba 4krát větší než VO_2 . V případě zvýšených nároků tkání na dodávku kyslíku (stres, horečnatý stav, bolest, fyzická námaha...) nebo při snížení jeho dodávky (anemie, syndrom nízkého srdečního výdeje, respirační selhání apod.) se nejprve

poměr DO_2 a VO_2 vyrovnává a následně může dojít k nerovnováze, kdy VO_2 převyšuje DO_2 . Narůstá podíl anaerobního metabolismu - tento stav označujeme jako kyslíkový dluh. V případě, že je tento stav protrahovaný, může vyústit do šokového stavu. V podmínkách této nerovnováhy, je jedinou možností tkání jak získat dostatek O_2 jeho zvýšená extrakce.

Mezi parametry, které jsou schopny hodnotit stav kyslíkové rovnováhy, řadíme hladinu kyseliny mléčné (laktátu) jako hlavního metabolického produktu anaerobní glykolýzy, saturaci smíšené žilní krve (SvO_2) nebo saturaci krve získané z centrálního žilního katetru ($ScvO_2$). Z dalších parametrů můžeme využít např. arterio – venózní rozdíl parciálního tlaku oxidu uhličitého (pCO_2).

2.3.5.1 SvO_2 respektive $ScvO_2$

Jedná se o saturaci smíšené žilní krve (SvO_2) získané cestou plicnicového katétru či žilní krve získané cestou centrálního žilního katétru ($ScvO_2$) zavedeného cestou vena jugularis interna nebo vena subclavia. Oba tyto parametry jsou ovlivněny mírou extrakce kyslíku z arteriální krve na úrovni tkání. Za normálních okolností se na úrovni kapilárního řečiště uvolní z arteriální krve maximálně 25 % přenášeného kyslíku. Při normální saturaci arteriální krve 95-100 %, by měla být saturace žilní krve nadále alespoň 75 respektive 70 %. Pokud je však dodávka kyslíku snížena, je fyziologickou reakcí tkání zvýšená extrakce kyslíku z arteriální krve. V tom případě je ovšem SvO_2 , respektive $ScvO_2$ snížena pod 70 %, což signalizuje globální kyslíkovou nerovnováhu v organismu.

Tento parametr má určité limitace, mezi které patří situace se zvýšenou tenzí arteriálního kyslíku a stavy kdy je snižena tkáňová extrakce O_2 jako je tomu například u septického šoku.

2.3.5.2 Hladina kyseliny mléčné – laktátu

Hladina kyseliny mléčné v organismu je zvýšená nad normu (nejčastěji uváděná hodnota > 2.0 mmol/l) v situacích její zvýšené produkce či zpomalené eliminace. Nejčastěji k jejímu zvýšení dochází při stresu následkem účinku endogenních katecholaminů, při exogenním přívodu katecholaminů, při sepsi, selhání jater, a v neposlední řadě při tkáňové hypoxii a s ní související anaerobní glykolýze. Hladina kyseliny mléčné je zvýšená u všech typů šokových stavů. Studiemi ze současné doby byl prokázán význam stanovení hladiny kyseliny mléčné jako markeru tkáňové hypoxie a prognostického markeru v řadě klinických situací [123,124].

2.3.5.3 Rozdíl venózního a arteriálního tlaku CO_2 (pCO_2 gap)

Jedná se o rozdíl pCO_2 v centrální venózní a arteriální krvi. Za hraniční hodnotu svědčící pro tkáňovou hypoxii je považována hodnota > 6 mmol/l [124] respektive > 5 mmol/l [125]. Tento parametr je možné úspěšně využít i v perioperačních podmínkách k detekci okultní hypoperfuze a to s větší senzitivitou a specificitou než $ScvO_2$, především díky tomu, že tento parametr není ovlivněn vyšší inspirační frakcí kyslíku, která je během operačních výkonů často užívána [125,126]. Jedná se o parametr, který v kombinaci se stanovením hladiny kyseliny mléčné může pomoci detekovat pacienty s tkáňovou hypoperfuzí.

2.4 HEMODYNAMICKÁ MONITORACE U JATERNÍCH RESEKČÍ

Naprostým standardem v rámci resekcčních operací jater je monitorace pulsním oxymetrem, registrace EKG, CVP a invazivní měření arteriálního tlaku. V ideálním případě je využito i měření srdečního výdeje některým z dostupných méně invazivních hemodynamických monitorů.

Využití hemodynamické monitorace u jaterních resekcí je velmi výhodné, jelikož nám poskytuje daleko detailnější informaci o stavu krevního oběhu než pouhé měření krevního tlaku a tepové frekvence. Díky málo invazivním hemodynamickým monitorovacím prostředkům umožňuje jednak uvažovat i o jiných parametrech srdečního předtížení s potenciálem nahrazení nízkého CVP, které mohou být buď snadněji stanovitelné, nebo lepší stran snížení retrográdního krvácení. Druhým přínosem hemodynamické monitorace v jaterní chirurgii je možnost cílené terapie vazoaktivními látkami (hlavně v pre-resekcčním a resekcčním období) a přesnější náhrady cirkulujícího objemu (hlavně v poresekcčním období). Efekt hemodynamické optimalizace byl prokázán především ve skupině vysoce rizikových chirurgických nemocných [127-130]. Vzhledem k minimální invazivitě používaných hemodynamických monitorů neplynou z jejího použití žádná přidaná rizika.

2.4.1. Zaměnitelnost low CVP a high SVV principu

Existuje několik prací, které prokazují, že v případě využití hemodynamické monitorace může být sledování a korekce CVP zaměřeno za využití tzv. dynamických parametrů preloadu, jakým je například variace tepového objemu (SVV) [50,105,131-133] nebo lze využít například transesofageální dopplerometrii [42]. Dynamické parametry preloadu jsou schopny stanovit na jaké části Frank Starlingovy křivky (obrázek 4) se pacient nachází a zda je objemově responzivní či nikoliv. Zjednodušeně lze říci, že objemově responzivní pacienti jsou hypovolemičtí a tak průměr jaterních žil i jejich transmuralní tlak by měl být u těchto pacientů nízký, a tím pádem i krevní ztráta vzniklá při jejich poranění by měla být redukována podobně jako u principu low CVP anestezie [50,105,132]. Choi ve své práci s využitím SVV k minimalizaci krevní ztráty u dárců podstupujících pravostrannou hepatektomii prokázal, že ve skupině s vysokou SVV (10–20%) byla signifikantně nižší krevní ztráta než ve skupině s nízkou SVV (<10%) [50]. Cílem tekutinové manipulace je potom zvyšování SVV, přičemž nejčastěji uváděným cílem je dosažení SVV > 10-18 %. Výhodou této varianty

“hypovolemické“ anestezie je to, že není nutné zavádět centrální žilní katetr a tím je možné vyhnout se rizikům s tím spojeným [134].

2.4.2. Hemodynamická optimalizace

V předchozích letech spočívala léčba oběhově nestabilního pacienta v podávání často velkých objemů tekutin. Bylo ovšem zjištěno, že pouze 50 % oběhově nestabilních pacientů je schopno zvýšit srdeční výdej následkem podání tekutin [135]. Vzhledem k tomu, že statické parametry hodnotící preload nejsou schopny tyto pacienty identifikovat, začaly se ve větší míře uplatňovat tzv. dynamické parametry preloadu. Na základě sledování dynamických parametrů preloadu jsou opakovány tekutinové bolusy do chvíle, dokud není dosaženo přechodu do plateau fáze Frank Starlingovy křivky (viz obrázek 4). Pokud samotné podávání tekutin není dostatečné k dosažení minimálního srdečního indexu (nejčastěji užívaná cílová hodnota $CI \geq 2,5 \text{ l/min/m}^2$ [109,127,136]), jsou k jeho zvýšení použita inotropika.

Pro postupy sloužící k udržení dostatečné dodávky kyslíku tkáním v průběhu operačního výkonu za využití hemodynamické monitorace a terapeutických intervencí, jejichž cílem je dosažení definovaných hemodynamických cílů, se používá obecný název **goal directed therapy** (GDT). Tento postup vede k minimalizaci kyslíkového dluhu, který je spoluzodpovědný za četnější výskyt pooperačních komplikací. Řada prací dokládá příznivý vliv této terapie na klinické výsledky operovaných pacientů i pacientů v intenzivní péči [109,117,127-130,137-140].

Na rozdíl od předchozích prací prokázala nedávná práce Pearse a jeho kolegů, že ani tento postup nemusí vždy vést ke snížení morbidit a mortality operovaných pacientů [141]. Jedním z důvodů může být negativní efekt celkového množství podávaných tekutin. Bylo prokázáno, že agresivní tekutinová léčba s pozitivní tekutinovou bilancí má negativní vliv na morbiditu a mortalitu pacientů [142,143]. Cílem podání tekutin je zvýšení tzv. stressed blood volume a MSFP více než CVP a tím zvýšení žilního návratu a preloadu pravé komory. Pokud je ovšem nárůst CVP větší než MSFP, má podání tekutin opačný efekt. Nadměrné podávání tekutin vede též k distenzi srdečních oddílů s uvolněním natriuretických peptidů, které jsou zodpovědné za poškozování endoteliální glykokalyx, zvýšení endoteliální permeability a tkáňového otoku [144]. Mimo jiné dochází taktéž ke snížení lymfatické drenáže intersticiální tekutiny [145]. Tkáňový otok zvětšuje difuzní dráhu pro kyslík, takže

výsledkem nadměrného podávání tekutin může být paradoxně tkáňová hypoxie a orgánová dysfunkce. Důležitým předpokladem při podávání tekutin s cílem zvýšení CO je, že obě srdeční komory musí operovat na vzestupné části Frank – Starlingovy křivky.

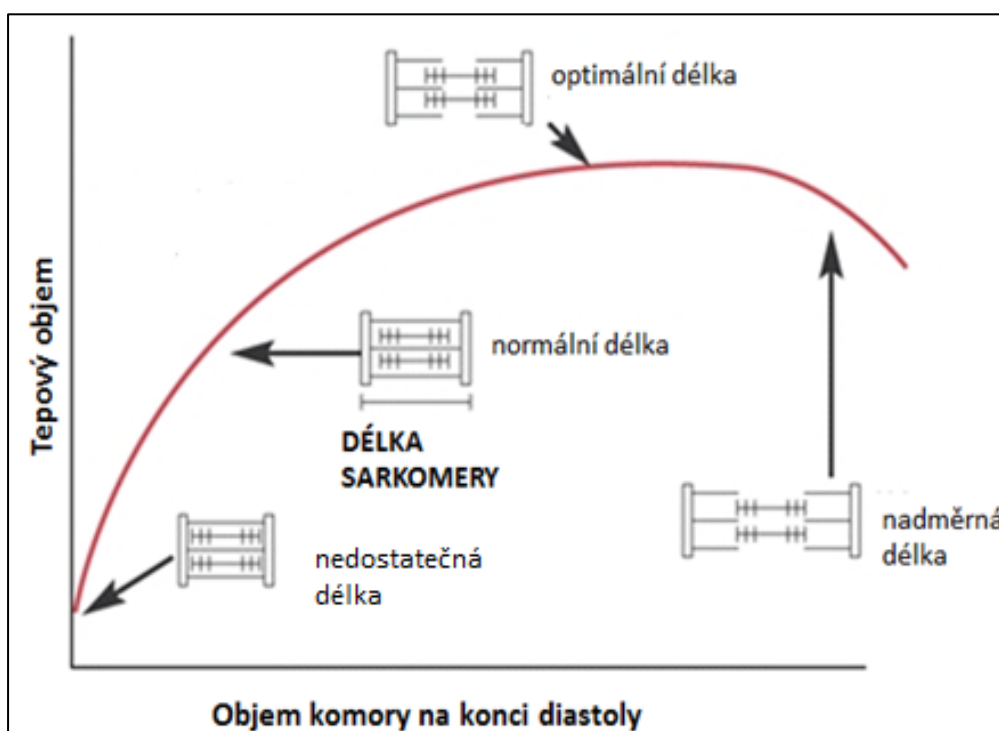
Pro hemodynamickou optimalizaci operovaných pacientů by mělo platit:

1) při hodnocení objemové rezpozivity by měly být využívány pouze tzv. dynamické parametry preloadu či tekutinová výzva.

2) vzhledem k tomu, že i za fyziologických podmínek se lidské tělo nachází na vzestupné části Frank – Starlingovy křivky, není nutné snažit se podáváním tekutin za každou cenu dosáhnout její plateau fáze s cílem maximalizovat srdeční výdej a to ani u kriticky nemocných či operovaných pacientů [101]. Tato snaha může vést k nadbytečnému podání tekutin se všemi riziky, která z toho plynou.

3) při manipulaci s CO a DO_2 je vždy vhodné přihlížet k hodnotám globální kyslíkové rovnováhy (laktát, $ScvO_2$ a pCO_2 gap).

4) je vhodné kombinovat podání tekutin s podáváním noradrenalinu, který tonizací žilního řečiště zvyšuje tzv. stressed blood volume – zvyšuje žilní návrat a tím pádem i srdeční výdej a navíc má i přímý pozitivně inotropní vliv na myokard.



Obrázek 4 Frank Starlingova křivka

2.4.3. Cílená tekutinová léčba v poresekčním období

V poresekční fázi a následné pooperační péči lze hemodynamické monitorace využít k cílené tekutinové léčbě a optimalizaci srdečního výdeje. Vzhledem k použití techniky L-CVP se pacient nachází v hypovolemickém stavu. Pokud by tento stav přetrvával, hrozí hypoperfuze tkání v časné pooperační fázi se všemi důsledky. Otázkou zůstává, jakou tekutinu pro doplnění cirkulujícího objemu využít a jaké množství tekutiny je skutečně nutné podat.

K dispozici máme krystaloidní roztoky, syntetické koloidní roztoky – hydroxyethyl škrob (HES) nebo roztok želatiny a roztok lidského albuminu, který se ale ke krytí perioperační krevní ztráty v našich podmínkách nepoužívá. Dle současného pohledu na rizika spojená s podáním koloidních roztoků je často preferováno podání balancovaných krystaloidů. Práce z poslední doby potvrzují potenciálně negativní efekt koloidních roztoků (především HES) na hemokoagulační systém a renální funkce [146-149]. Je třeba podotknout, že práce prokazující negativní vliv HES se ve většině případů týkaly pacientů ošetřovaných na jednotkách intenzivní péče a velmi často septických pacientů. U této skupiny pacientů se předpokládá poškození povrchové vrstvy endotelu tzv. glykokalyx s únikem makromolekulární složky roztoku do extravaskulárního prostoru a tvorba tkáňového otoku. Situace při podání koloidních roztoků v rámci perioperační krevní ztráty u jinak zdravých pacientů je pravděpodobně velmi odlišná, jelikož u těchto pacientů lze předpokládat intaktní endoteliální glykokalyx. Z tohoto důvodu není pravděpodobně důvod ke zvýšeným obavám z extravazace koloidního roztoku. Většina dosavadních prací neprokázala negativní vliv koloidních roztoků užitých ke krytí perioperační krevní ztráty na renální funkce [150,151], klinicky relevantní vliv na hemokoagulaci [152] (i když při vyšší dávce mohou být hemokoagulační změny vyjádřeny) ani na zvýšení perioperační krevní ztráty či nutnost podání většího množství transfuzních přípravků během operace [153].

Výhodou podání koloidů v rámci krytí perioperační krevní ztráty je téměř 100 % setrvání podaného objemu v intravaskulárním prostoru, na rozdíl od krystaloidních roztoků, u nichž je intravaskulární objemový efekt pouze cca 20-25 %, a tudíž je nutné ke krytí krevní ztráty podávat větší objem. Perioperační podání koloidů tak může mít efekt na snížení celkového množství podaných tekutin v rámci operace [154] a snížení rizika perioperační hypervolemie,

kteřá je spojena s tkáňovým otokem, zvýšenou pooperační morbiditou, zhoršeným hojením ran a netěsností anastomóz [155-157].

Je také nutné stanovit, jaké množství tekutiny v postresekční fázi podat a jakým parametrem naše rozhodování řídit. Dříve byl za citlivý ukazatel volemie užíván CVP. Dle řady prací z poslední doby však CVP není dobrým ukazatelem objemového stavu pacienta [100,158] a že řízení objemové substituce na základě tohoto parametru může vést jak k nedostatečné objemové náhradě, tak k hypervolemii, která má pro pacienta často závažné následky [159]. Jako výhodnější se jeví využití tzv. dynamických parametrů preloadu. Jejich schopnost stanovit stav volemie, respektive určit pozici pacienta na Frank- Starlingově křivce, a tím predikovat pozitivní odpověď na podání tekutin, je daleko větší než je tomu u CVP [109,130,160]. Při nekontrolovaném podávání tekutin v postresekční fázi může vzniknout výrazně pozitivní tekutinová bilance, která bývá spojena s řadou komplikací, jako jsou zvýšený nitrobřišní tlak, plicní otok či zhoršené hojení anastomóz. Odpovědět na otázku kolik tekutin má pacient v postresekční fázi dostat, abychom eliminovali negativní vliv peroperačně navozené hypovolemie není jednoduché. Za racionální se dá považovat cíl dosažení $MAP \geq 65$ mmHg, $CVP \leq 8$ torr a dynamických parametrů preloadu (SVV, PPV) ≤ 12 % [101].

3 SPECIÁLNÍ ČÁST – SROVNÁNÍ ABSOLUTNÍ TEKUTINOVÉ RESTRIKCE A RELATIVNÍ OBJEMOVÉ REDISTRIBUCE U ANESTEZIE S NÍZKÝM CENTRÁLNÍM ŽILNÍM TLAKEM PŘI JATERNÍCH RESEKČÍCH

3.1 CÍL STUDIE

Hlavním cílem studie bylo srovnat efektivitu dvou postupů tekutinové terapie (absolutní tekutinové restrikce a relativní objemové redistribuce) v předresekční fázi jaterního chirurgického výkonu na dosažení cílového CVP <5 mmHg. Efektivita byla hodnocena počtem kroků dle studijního protokolu (viz obrázek 6) nutných k dosažení cílového CVP. Současně byl hodnocen vliv obou přístupů redukce CVP na hemodynamiku, globální kyslíkovou rovnováhu, krevní ztrátu, množství podaných transfuzních přípravků, dávku katecholaminů, 30denní morbiditu a mortalitu a délku hospitalizace na JIP a v nemocnici.

Studie dále sledovala dva sekundární cíle: 1) zhodnocení vztahu a zaměnitelnosti vysokého SVV a nízkého CVP u L-CVP anestezie, 2) zhodnocení vlivu Pringlova manévru (PM) na hemodynamiku, ukazatele globální kyslíkové rovnováhy, krevní ztrátu, množství podaných transfuzí a pooperační morbiditu.

3.2 METODIKA

Studie byla prováděna na Klinice anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny a Chirurgické klinice Fakultní nemocnice v Plzni a Lékařské fakultě v Plzni v období od ledna 2012 do února 2015. Studie byla koncipována jako prospektivní, randomizovaná, částečně zaslepená. Studie byla schválena Etickou komisí Fakultní nemocnice v Plzni a podpořena grantovým projektem P 36 PRVOUK University Karlovy v Praze. Všichni pacienti podepsali před vstupem do studie informovaný souhlas.

Do studie byli zařazeni pacienti s plánovanou resekcí dvou a více jaterních segmentů z důvodu maligní či benigní jaterní léze. Vylučujícími kritérii byly: věk pacienta < 18 let, tělesná hmotnost < 50 kg nebo > 150 kg, nepravidelný srdeční rytmus, závažné kardiovaskulární onemocnění (chronické srdeční selhání, těžká chlopenní vada, kardiomyopatie apod.) a závažná jaterní dysfunkce (Child Pugh skóre B nebo C).

3.2.1 Perioperační péče a protokol studie

Pacienti zařazení do studie byli přijímáni na standardní lůžko chirurgické kliniky den před plánovaným operačním výkonem. Během anesteziologické vizity jim byla nabídnuta možnost účasti ve studii, jestliže se u nich předpokládal resekcční výkon na jaterním parenchymu v rozsahu alespoň 2 segmentů. V případě zájmu na účasti ve studii podepsal pacient informovaný souhlas.

Pacienti byli randomizováni obálkovou metodou s alokací v poměru 1:1 do jedné ze dvou studijních skupin: 1) absolutní tekutinové restrikce (AR) či 2) relativní objemové redistribuce (RR). Po randomizaci byla obálka s identifikací pacienta uložena do kontejneru, kde zůstala až do konce studie. Nikdo z členů studijního týmu s výjimkou anesteziologa podávajícího anestezii nebyl obeznámen s rozdělením pacientů do skupin. Zařazení pacientů do studie popisuje obrázek č. 5.

V předoperačním dni probíhala u pacientů zvyklá příprava, kdy byl mimo jiné zaveden dvoucestný centrální žilní katetr (CŽK) cestou vena jugularis interna nebo cestou vena subclavia. Správná poloha katetru byla následně ověřena rentgenovým snímkem plic. Součástí předoperační přípravy bylo také lačnění pacienta od půlnoci předoperačního dne. V rámci běžné praxe pracoviště dostávali pacienti na vyžádání večer před operací hypnotikum či anxiolytikum (zolpidem či diazepam) a 30 minut před odjezdem na operační sál byla všem pacientům podána intramuskulární opioidní premedikace (morfin).

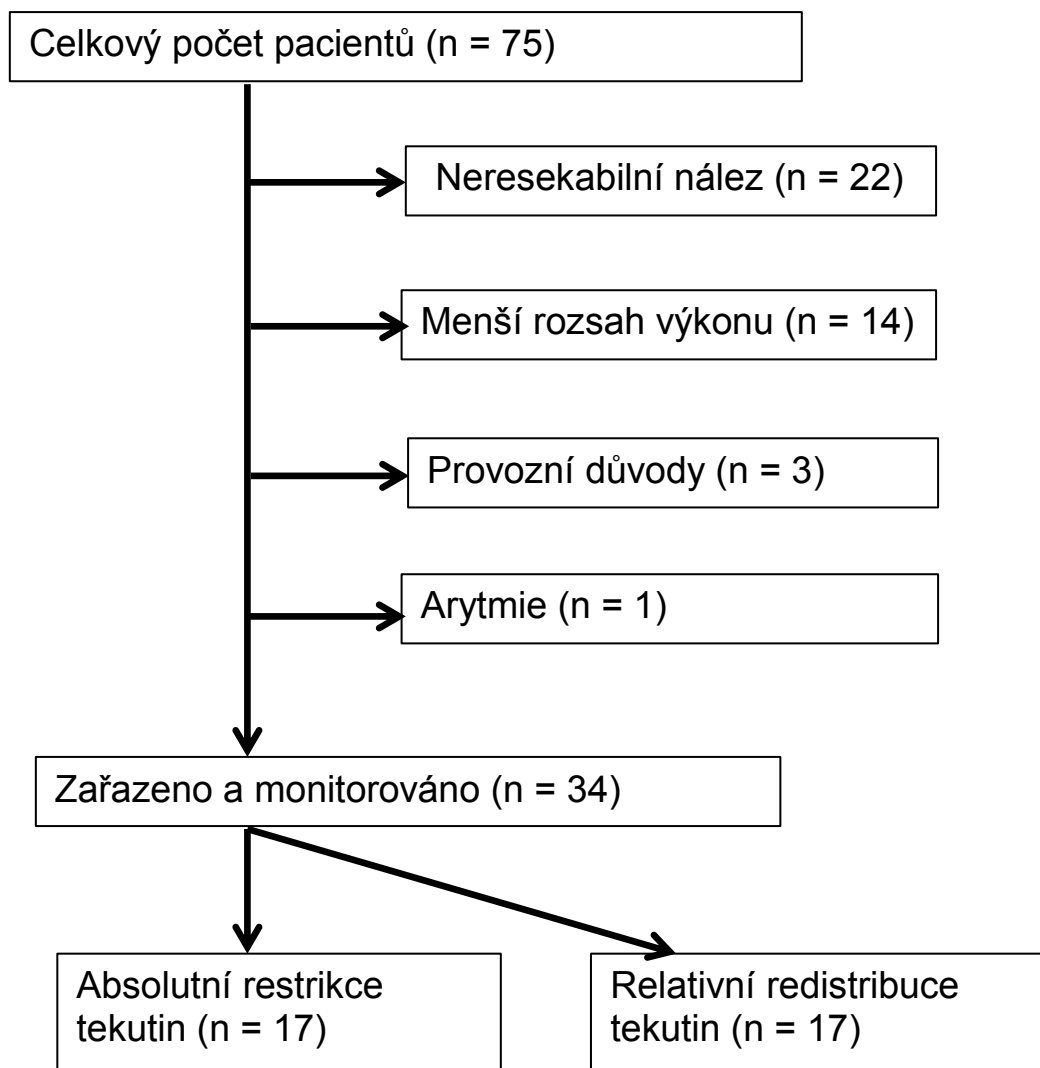
Další postup se lišil dle toho, do jaké studijní skupiny byl pacient zařazen (viz obrázek 6).

Skupina s absolutní tekutinovou restrikcí: Pacienti ve skupině AR nedostávali žádné tekutiny od půlnoci až do úvodu do anestezie. Této skupině pacientů byl podáván během výkonu krystaloidní roztok (Ringerfundin, B.Braun, Melsungen AG, Germany) v bazální dávce 1 ml/kg/h. V případě, že CVP byl nadále nad 5 mmHg bylo aplikováno diuretikum furosemid v dávce 10 mg i.v., a to případně opakovaně (maximálně 3x) v 15minutovém intervalu (krok I – III).

Skupina s relativní tekutinovou redistribucí: Pacienti ve skupině RR dostávali infuzi krystaloidního roztoku (Plasmalyte, Baxter Czech s.r.o., Praha, Czech Republic) rychlostí 100 ml/h od 6 hodiny ranní do odjezdu pacienta na operační sál. V průběhu výkonu byla pacientům ve skupině RR podávána udržovací infuze (Ringerfundin, B.Braun, Melsungen

AG, Germany) rychlostí 2 ml/kg/h. V případě, že CVP byl nad 5 mmHg byla navýšena dávka vasodilatačně působícího anestetika sevofluranu na koncentraci odpovídající 1,2 – 1,5 minimální alveolární koncentrace (MAC, která je definována jako taková koncentrace par inhalačního anestetika v alveolech, která u 50 % pacientů daného věku zabrání obranné pohybové reakci na bolestivý podnět způsobený kožním řezem) (krok I), eventuálně na 1,6 – 2,0 MAC (krok II). V případě, že i přes tato opatření nebylo dosaženo CVP <5 mmHg bylo zahájeno kontinuální podávání vasodilatancia Isosorbid dinitrátu (Isoket) 0,1 % v dávce 0–10 ml/h (krok III).

Úvod do anestezie a její vedení bylo totožné (s výjimkou rozdílů mezi skupinami zmíněnými výše) v obou skupinách. Krátce před úvodem do anestezie byl pacientům podán sufentanil (10 µg). Anestezie byla zahájena podáním propofolu (2mg/kg, u pacientů nad 65 let věku byla dávka redukována na 1 – 1,5 mg/kg) a následně bylo podáno svalové relaxans atracurium (0,5 mg/kg). Pacient byl zaintubován a napojen na UPV. Anestezie byla vedena jako inhalační s využitím nosné směsi kyslík + N₂O v poměru 1:1 a inhalačního anestetika sevofluranu v koncentraci odpovídající 0,8 – 1,2 MAC pro danou věkovou skupinu. Pacienti byli ventilováni v režimu objemově řízené ventilace s dechovým objemem 8 ml/kg ideální tělesné hmotnosti a s nastavením pozitivního tlaku na konci výdechu (PEEP) na hodnotu 5 cmH₂O. Opakované bolusy opioidu nebo svalového relaxancia byly podávány k zajištění adekvátní analgezie a svalové relaxace dle uvážení anesteziologa. Po úvodu do anestezie byla pacientovi zavedena kanyla do radiální arterie na předloktí nedominantní končetiny. V průběhu anestezie byl kontinuálně monitorován centrální žilní tlak a invazivně arteriální tlak. Dále byly nabrány vzorky krve z arteriálního i centrálního žilního katétru k provedení analýzy krevních plynů a hladiny laktátu s využitím bedside analyzátoru GEM Premier 3000TM (Instrumentation Laboratory Company, Lexington, U.S.A.). Krev byla odebírána do 2ml heparinizované zkumavky PICOTM (Radiometer Medical, Bronshoj, Denmark).



Obrázek 5 Nemocní zařazení do studie

Poznámka: Provozními důvody byly nepřítomnost člena studijní skupiny (anesteziologa) během operace nebo nedostupnost monitoru Vigileo FloTrac.

Před úvodem do anestezie zapsání základních parametrů krevního oběhu, zavedení arteriálního katetru a odběr krevních vzorků.
Úvod: midazolam 2mg, sufentanil 10ug, propofol 1% 2mg/kg (věk ≥ 65 let propofol 1-1,5mg/kg), atracurium 0,5mg/kg
Vedení: N₂O + O₂ (1:1) + sevofluran cíl 0,8 - 1,2 MAC, další dávky atrakuria a sufentanilu dle potřeby.
Ventilace: VCV, Vt 8ml/kg, PEEP 0,5 kPa

V případě rozhodnutí o resekcii: zahájení monitorace FloTrac Vigileo, monitorace CVP, zahájení low CVP anestezie dle protokolu

Absolutní restrikce

Předoperační restrikce tekutin
Peroperačně Ringerfundin 1ml/kg/h

↓ CVP > 5 mmHg

I. krok Furosemid 10mg i.v. bolus
II. krok Furosemid 10mg i.v.
III. krok Furosemid 10 mg i.v.

Relativní redistribuce

Předoperačně tekutiny
Plasmalyte 100 ml/h od 6:00 operačního dne
Peroperačně Ringerfundin 2ml/kg/h

↓ CVP > 5 mmHg

Prohloubení inhalační anestezie
I. krok MAC 1,2 - 1,5
II.krok MAC 1,6 - 2,0

↓ CVP > 5 mmHg

III. krok Isoket 0,1 % 0 - 10ml/h i.v.

Během výkonu udržení MAP ≥ 65 torr s využitím Efedrinu bolusově i.v. nebo kontinuální infuze noradrenalinu.
Po skončení resekce restituce i.v. volumu podáním krystaloidu s cílem CVP ≥ 8 mmHg a MAP ≥ 65 mmHg.

Obrázek 6 Protokol studie

GEM Premier 3000 poskytuje analýzu krevních plynů a acidobazické rovnováhy (pO_2 , pCO_2 , pH, HCO_3^- , BE), koncentraci hemoglobinu, hematokrit, hladinu laktátu a taktéž koncentraci některých iontů (Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{2+}) a hodnotu glykémie. Tato analýza byla prováděna u každého pacienta před začátkem výkonu, na jeho konci po dosažení cílového $CVP \geq 8$ mmHg a dále pak v časových intervalech 4, 8 a 24 hodin po výkonu. V případě definitivního rozhodnutí chirurga o provedení resekcčního výkonu byla zahájena hemodynamická monitorace krevního oběhu přístrojem Vigileo FloTrac (verze 4.0, Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA). Přístroj Vigileo FloTrac patří mezi nekalibrované hemodynamické monitory založené na principu matematické analýzy křivky invazivně měřeného arteriálního tlaku. Měření CVP i invazivní měření krevního tlaku bylo prováděno v úrovni střední axilární čáry, na jejíž úrovni byly umístěny tlakové převodníky obou přístrojů. Data z hemodynamického monitoru byla zaznamenávána na začátku monitorace a dále každé 3 minuty nebo ve chvíli zásadní změny hemodynamiky. Pokud byl během výkonu používán Pringlův manévr, byla navíc zaznamenána hemodynamická data 1 minutu před nasazením svorky na hepatoduodenální ligamentum, 1 minutu po nasazení svorky a 1 minutu po jejím uvolnění. V případě oběhové nestability hodnocené jako $MAP < 65$ mmHg byl podán intravenózně bolus efedrinu (v rozmezí 5–10 mg dle hloubky hypotenze), eventuálně při nedostatečné odezvě či nutnosti podávání opakovaných bolusů bylo zahájeno kontinuální podávání noradrenalinu.

Náhlá krevní ztráta (více než 150 ml/min, nebo v případě ztráty převyšující 500 ml) byla korigována podáním koloidního roztoku Volulyte 6 % 130/40 (Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Friedberg, Germany) do maximální dávky 1500 ml. Pokud ztráta pokračovala dále a pokud byla spojena s poklesem hladiny Hb pod 90 g/l, nebo pokud došlo k masivnímu krvácení (ztráta nad 150 ml/min trvající déle než 5 minut) bylo zahájeno podání erytrocytární krevní resuspenze (EBR). V případě nadměrné ztráty či prokázané poruchy hemokoagulace byla podávána i čerstvě zmražená plasma (MLP).

Po ukončení jaterní resekcce a dosažení hemostázy byla zahájena objemová terapie krystaloidním roztokem (Ringerfundin, B.Braun, Melsungen AG, Germany) s cílem dosažení $CVP \geq 8$ mmHg. Po dosažení tohoto cíle byl nabrán vzorek arteriální a venózní krve s cílem zhodnotit acidobazickou rovnováhu a ukazatele globální kyslíkové rovnováhy. Na konci výkonu byla též zaznamenána celková krevní ztráta a celková produkce moči během operačního výkonu. Poté byl pacient vyveden z anestezie a na operačním sále extubován.

3.2.2 Pooperační péče a sběr dat

Po operaci byl pacient hospitalizován na jednotce intenzivní péče chirurgické kliniky (JIP). Péče byla v rukou chirurgického intenzivisty a nebyla ovlivňována studijní skupinou. Tento lékař nebyl obeznámen se zařazením pacienta do studijní skupiny a intenzivní péče probíhala za standardních podmínek. Člen výzkumného týmu či instruovaná sestra pouze prováděli odběr krevních vzorků (viz výše) v časovém intervalu 4, 8 a 24 hodin po operaci. První pooperační den byl zapsán celkový příjem a výdej tekutin (včetně transfuzních přípravků) za 8 a 24 hodin pobytu na JIP.

V dalším průběhu byla sledována pooperační morbidita (definovaná jako jakákoliv relevantní komplikace v časovém horizontu 30 dní po operaci) a mortalita, stejně jako délka hospitalizace na JIP a celková doba hospitalizace v nemocnici. Seznam relevantních komplikací vycházel z našich předchozích studií [109,161] a je uveden v kapitole 6.3 další přílohy. Komplikace, které vedly k reálnému nebo potenciálnímu ohrožení života pacienta nebo zásadním způsobem ovlivnily délku hospitalizace, byly označeny jako významné. Výskyt komplikací byl zaznamenáván členem výzkumného týmu, který nebyl obeznámen s rozdělením pacientů do skupin. V každé skupině byl sledován počet nemocných s komplikacemi a jejich celková četnost. Z důvodu srovnatelnosti obou skupin bylo kalkulováno fyziologické a operační POSSUM skóre u všech pacientů předoperačně respektive po provedené operaci (POSSUM skóre viz tabulka 8 a 9 v kapitole 6.3 další přílohy).

3.2.3 Hodnocené parametry

Zaznamenávána byla demografická data pacienta (věk, pohlaví, váha, výška), základní diagnóza, pro kterou byla indikována jaterní resekce a případná komplikující onemocnění pacienta.

V obou skupinách byly sledovány následující parametry: krevní tlak (systolický, diastolický a střední), CVP, HR, SVI, CI, SVRI, SVV. Ke statistickému zpracování byly využity tyto parametry v přesně daných časových okamžicích. V době napojení pacienta na systém VigileoFloTrac (T0), v době dosažení cílového CVP (T1), 1 minutu před zahájením Pringlova manévru (T2 - pokud byl aplikován), 1 minutu po zahájení Pringlova manévru (T3), 1 minutu po ukončení Pringlova manévru (T4) a dále po ukončení jaterní resekce a po

dosažení cílového CVP ≥ 8 torr (T5). Rovněž byl sledován počet kroků nutných k dosažení cílového CVP < 5 mmHg a v rámci sledování hemodynamické stability též procentuální poměr tříminutových intervalů, během nichž byl CI < 2 l/min/m², což byla námi definovaná hranice nízkého, respektive nedostatečného srdečního výdeje.

Bylo sledováno množství tekutin podaných na standardním oddělení před odjezdem pacienta na operační sál, množství tekutin podaných před zahájením jaterní resekce a celkové množství tekutin podaných během operačního výkonu. Dalšími sledovanými parametry byly: množství podaných transfuzních přípravků během operace, velikost krevní ztráty v průběhu operace, množství bolusů efedrinu a celkové množství podaného efedrinu, celkové množství podaného noradrenalinu, diuréza během výkonu, doba trvání Pringlova manévru, délka jaterní resekce, celková délka operačního výkonu a rozsah operačního výkonu. Hodnocen byl výskyt infekčních či orgánových komplikací (viz tabulka 7 v příloze) a mortalita v průběhu 30 dní po operaci.

Dále byly sledovány parametry globální kyslíkové bilance (ScvO₂ a laktát) před zahájením operace, na konci výkonu (ještě v celkové anestezii a za probíhající umělé plicní ventilace), po dosažení CVP ≥ 8 mmHg a za 4,8 a 24 hodin po výkonu.

3.2.4 Statistická analýza

Statistická analýza byla provedena po odslepení na konci studie. Využit byl software MedCalc (Frank Schoonjans, MedCalc Software, Broekstraat 52, 9030, Mariakerke, Belgium). Normalita rozložení dat byla testována Kolmogorov – Smirnovovým testem. Ke zhodnocení statistické významnosti rozdílu pro normálně rozložená data byl využit nepárový t – test, abnormálně rozložená data byla hodnocena Mann – Whitneyovým testem. Časově proměnné hodnoty byly hodnoceny ANOVA testem pro opakovaná sledování nebo Friedmanovým testem. Kategorická data byla hodnocena chí – kvadrát testem. Pro všechny testy byla užitá 5 % hladina významnosti. Data jsou v textu uváděna jako průměr \pm směrodatná odchylka – pokud byla v Gaussově rozložení, v případě nenormálně rozložených dat jako medián a interkvartilové rozpětí a četnost s procentuálním zastoupením pro kategorická data.

3.3 VÝSLEDKY

V období od ledna 2012 do února 2015 bylo do studie zařazeno celkem 75 pacientů, u nichž byla plánována velká jaterní resekce (obrázek 5). Vlastní resekční výkon předpokládaného rozsahu s uplatněním studijního protokolu byl proveden u 34 pacientů, z nichž 17 bylo zařazeno do skupiny s absolutní tekutinovou restrikcí a 17 do skupiny s relativní objemovou redistribucí. 41 pacientů, kteří splňovali vstupní kritéria a podepsali informovaný souhlas, nakonec nebylo do studie zařazeno. Důvodem pro nezařazení těchto pacientů byl ve 22 případech peroperační nález neresekabilního tumoru, 14 případech výkon menšího než předpokládaného rozsahu, ve 3 případech provozní důvody (provozními důvody byly nepřítomnost člena studijní skupiny – anesteziologa během operace, nebo nedostupnost monitoru Vigileo FloTrac) a v 1 případě nový výskyt fibrilace síní, který znemožňoval použít hemodynamickou monitoraci.

Mezi skupinami nebyly nalezeny žádné signifikantní rozdíly v demografických parametrech, primární diagnóze nebo rozsahu operačního výkonu (viz tabulka 3). Oba postupy redukce CVP byly shledány jako stejně efektivní. K dosažení cílového CVP bylo nutno použít 0.7 ± 0.9 (AR) a 0.9 ± 1 (RR) kroků studijního protokolu ($p= 0.356$). Ani u jednoho pacienta nedošlo k selhání studijního protokolu a u všech pacientů byl dosažen cílový CVP. Překvapivé bylo, že i když množství tekutin podaných v předresekční fázi bylo statisticky signifikantně nižší ve skupině AR (AR 120 (100–150) ml vs. RR 600 (500–700) ml; $p < 0.001$), tak hodnoty CVP a ostatních hemodynamických parametrů byly na začátku anestezie v obou skupinách srovnatelné (viz tabulka 4). Nicméně nepatrně více pacientů ve skupině AR (AR 15 (90 %) vs. RR 12 (70 %); $p = 0.2$) dosáhlo cílového CVP ihned po úvodu do anestezie, bez nutnosti aplikace dalších kroků studijního protokolu.

Mezi skupinami nebyly nalezeny žádné rozdíly v hemodynamických parametrech ani parametrech tkáňové perfuze (viz tabulka 4). Byla zachována peroperační hemodynamická stabilita pacientů, a to i navzdory nízkému preloadu (jak ukazoval nízký CVP, a především vysoká SVV). Peroperační pokles CI pod 2 l/min/m^2 byl zaznamenán u 19 (56 %) z celkového počtu sledovaných pacientů: z toho 10 (59 %) ve skupině AR a 9 (53 %) ve skupině RR; $p = 0.73$), 3.2 ± 5.1 epizod na pacienta ve skupině AR vs. 2.3 ± 3.1 ve skupině RR; $p = 0.55$; průměrná celková délka trvání nízkého CI byla 9 ± 15 min ve skupině AR vs. 7 ± 9 min ve skupině RR; $p = 0.55$). Tyto poklesy byly většinou spojeny s náhlou krevní ztrátou nebo manipulací v oblasti dolní duté žíly. Mezi skupinami nebyly zaznamenány žádné rozdíly

týkající se anesteziologického postupu – množství podaných opioidů, svalových relaxancií, délce výkonu, nebo nastavení ventilátoru.

Délka pobytu na JIP (AR 4 (2-6) dní vs. RR 4 (3-5) dní; $p = 0.986$), morbidita (AR 12 (71%) vs. RR 8 (47%) pacientů s komplikacemi; $p = 0.16$) a mortalita (AR 0 (0%) vs. RR 1 (6%); $p = 0.31$) byly v obou skupinách bez statisticky významného rozdílu (viz tabulka 4 a 5). Byla zaznamenána mírně kratší celková doba hospitalizace ve skupině RR (AR 10 (8–14) dní vs. RR 8 (7–11) dní; $p = 0.045$).

Tabulka 3 - Základní charakteristiky souboru a demografická data

Demografická data a POSSUM skóre			
Parametr	Skupina AR (n = 17)	Skupina RR (n = 17)	p
Věk (roky)	63 ± 11	59 ± 10	0.29
Pohlaví (M : Ž)	(13:4)	(8:9)	0.08
POSSUM fyziologické	16 ± 2	16 ± 4	0.75
POSSUM operační	23 ± 4	22 ± 4	0.38
ASA (1:2:3:4:5)	(3:9:5:0:0)	(3:11:3:0:0)	0.95
Diagnóza			
Metastáza kolorektálního karcinomu	15	10	
Hepatocelulární karcinom	0	3	
Karcinoid	0	2	
Fibronodulární hyperplazie	1	1	
Jaterní absces	1	0	
Metastáza karcinomu prsu	0	1	
Rozsah resekce			
Pravostranná hepatektomie	6	4	
Rozšířená PH	4	3	
Levostranná hepatektomie	1	1	
Levostranná lobektomie	1	2	
Rozšířená LL	2	2	
3segmentová resekce	2	2	
2 segmentová resekce	1	3	

POSSUM – Physiological. POSSUM - Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and Morbidity; PH – pravostranná hepatektomie; LL- levostranná lobektomie

Tabulka 4 - Intervenční a hemodynamická data, tekutinová bilance a laboratorní výsledky

	AR (n=17)	RR (n=17)	p
Chirurgická intervence			
Počet resekováných segmentů	3.8 ± 1.0	3.2 ± 1.1	0.14
Celkový operační čas (min)	172 ± 41	178 ± 72	0.767
Celková délka Pringlova manévru (min)	18 ± 20	23 ± 22	0.486
Hemodynamické parametry			
Počet kroků k dosažení CVP <5mmHg	0.7 ± 0.9	0.9 ± 1	0.356
CVP na začátku operace (mmHg)	4 ± 2	4 ± 2	0.568
CVP na konci operace (mmHg)	8 ± 1	8 ± 1	0.312
CI na začátku operace (l/min/m ²)	2.8 ± 0,6	2.6 ± 0,5	0.412
CI na konci operace (l/min/m ²)	3.3 ± 0,6	3.3 ± 0,8	0.746
SVV na začátku operace (%)	14 ± 4	12 ± 4	0.39
SVV na konci operace (%)	7 ± 3	6 ± 2	0.109
MAP na začátku operace (mmHg)	82 ± 12	84 ± 14	0.706
MAP na konci operace (mmHg)	88 ± 13	82 ± 11	0.15
HR na začátku operace	74 ± 13	74 ± 13	0.95
HR na konci operace	72 ± 15	77 ± 15	0.363
% času operace s CI < 2 l/min/m ²	10 ± 12	9 ± 11	0.847
Celková dávka efedrinu (mg)	20 ± 20	19 ± 14	0.745
Celková dávka noradrenalinu (mg)	0 (0 – 0.25)	0 (0 – 0)	0.507
Parametry globální kyslíkové rovnováhy			
Laktát na konci operace (mmol/l)	2.5 ± 1.0	2.4 ± 1.0	0.699
Laktát 4 hodiny po operaci (mmol/l)	3.3 ± 1.6	2.7 ± 1.7	0.347
Laktát 8 hodin po operaci (mmol/l)	2.5 ± 1.5	2.3 ± 2.3	0.735
Laktát 24 hodin po operaci (mmol/l)	1.4 ± 0.8	1.0 ± 0.4	0.053
ScvO ₂ na konci operace (%)	72 ± 8	73 ± 7	0.592
ScvO ₂ 4 hodiny po operaci (%)	71 ± 8	70 ± 9	0.827
ScvO ₂ 8 hodin po operaci (%)	69 ± 7	67 ± 12	0.560
ScvO ₂ 24 hodin po operaci (%)	66 ± 8	65 ± 9	0.955
Tekutiny			
Objem tekutin podaných před operací (ml)	0 (0-0)	200 (100–300)	<0.001
Objem tekutin podaných před resekcí (ml)	120 (100–150)	600 (500–700)	<0.001
Celkový objem tekutin během operace (l)	3 (2.45 – 4)	2.6 (2–4.1)	0.823
Objem podaných krystaloidů (ml)	2500 (1950-3000)	2500 (1550-3100)	0.796
Objem podaných koloidů (ml)	500 (380–1000)	500 (0–1000)	0.536
Operační krevní ztráta (ml)	800 (380–1400)	700 (250–2100)	0.73
Počet transfuzí podaných během operace	0 (0–2)	0 (0–6)	0.768
Peroperační diuréza (ml)	300 (180–460)	300 (190–310)	0.35
Tekutinová bilance 8 h po operaci (ml)	245 (30–570)	290 (- 10–620)	0.986
Tekutinová bilance 24 h po operaci (ml)	1600 (900–2160)	2050 (1750–2400)	0.245

CI srdeční index, CVP centrální žilní tlak, HR tepová frekvence, MAP střední arteriální tlak, ScvO₂ saturace krve z horní duté žíly odebrané cestou centrálního žilního katétru, SVV variace tepového objemu

Tabulka 5 - Klinické výsledky

Parametr	AR	RR	p
Délka pobytu na JIP (dny)	4 (2–6)	4 (3–5)	0.986
Délka pobytu v nemocnici (dny)	10 (8–14)	8 (7–11)	0.045
Mortalita (%)	0 (0%)	1 (5.9%)	0.31
Počet pacientů s komplikací	12 (70.6%)	8 (47 %)	0.16
Pacienti se závažnou komplikací	5 (29.4%)	3 (17.6%)	0.41
Počet komplikací	22	15	0.098
Výčet komplikací			
Infekční			
Pneumonie	2	1	
Nitrobřišní infekce	4	1	
Katétrová infekce	1	1	
Močová infekce	2	2	
Respirační			
Fluidothorax	5	3	
Respirační selhání	0	1	
Atelektáza	1	0	
Renální			
Akutní renální selhání	0	1	
Nervový systém			
Ischemický iktus	0	1	
Gastrointestinální			
Únik žluči	5	1	
Jaterní dysfunkce	0	1	
Ileus	0	1	
Hemokoagulační systém			
Lokální krvácení	1	1	
Krvácení vyžadující operační revizi	1	0	

3.3.1 Sekundární cíle

Byla nalezena velmi slabá pozitivní korelace mezi CVP a SVV ($R^2 = 0.13$, $p < 0.001$). Přesto $SVV > 10\%$ predikovala dosažení cílového CVP < 5 mmHg se senzitivitou 81.4 % a specificitou 77.1 %. (plocha pod ROC křivkou 0.873; 95 % konfidenční interval 0.812 – 0.921).

PM byl použit u 21 pacientů (62%) bez ohledu na jejich rozdělení do studijních skupin (9 (53%) ve skupině AR a 12 (71%) ve skupině RR; $p = 0.29$). Jeho použití bylo zcela na rozhodnutí operátora. Průměrná celková délka trvání PM byla 32 (± 17) minut. Použití PM bylo spojeno se snížením krevní ztráty, množství podaných transfuzí a redukcí pooperační hladiny bilirubinu v prvním pooperačním dni (viz tabulka 6).

Tabulka 6 - Efekt Pringlova manévru

Parametr	PM (n = 21)	bez PM (n = 13)	P
Počet resekovaných segmentů	3.4 \pm 1	3.9 \pm 0.8	0.11
Krevní ztráta (ml)	400 (250–800)	2000 (1200–2400)	<0.001
Laktát na konci operace (mmol/l)	2.3 \pm 0.9	2.7 \pm 1.0	0.23
ScvO ₂ na konci operace (%)	80 \pm 7	79 \pm 5	0.70
Počet transfuzí	0 (0–0)	3 (0–7)	0.002
Počet pacientů s komplikací (%)	11 (52.4%)	9 (69.2%)	0.54
Počet komplikací	17	18	0.096
Bilirubin 1. pooperační den (μ mol/l)	18 (13–26)	37 (23–54)	0.002
ALT 1. pooperační den (μ kat/l)	6.5 (3–9)	6.3 (3.5–11)	0.75
AST 1. pooperační den (μ kat/l)	6.8 (4.8–8.4)	6.2 (4.2–14.1)	0.85
INR 1. pooperační den	1.4 \pm 0.13	1.5 \pm 0.15	0.49

3.5 DISKUSE

Naše studie prokázala, že obě použité metody (AR i RR) poskytují snadnou a spolehlivou cestu k dosažení cílového CVP < 5 mmHg. U většiny pacientů bylo nutné k dosažení cílového

CVP použit pouze jeden krok studijního protokolu. Ani jedna z obou metod nebyla sledována výhodnější, co se týče efektivity dosažení nízkého CVP a bezpečnosti (tedy četnosti výskytu nízkého CI pod 2 l/min/m², krevní ztráty, množství podaných transfuzních přípravků, hladiny laktátu na konci výkonu, morbidita a mortality). Efektivita L-CVP za použití našeho protokolu vyplývá z faktu, že krevní ztráta a frekvence podání transfuzí byla srovnatelná nejen mezi studijními skupinami, ale rovněž s podobnými dříve provedenými studiemi [5,42,50,59]. Rovněž morbidita a mortalita byly srovnatelné mezi oběma studijními skupinami a nelišily se od podobných studií [105,162].

Tekutinový režim v obou ramenech studijního protokolu byl spíše restriktivní, ale ve skupině AR bylo v předresekční fázi podáno statisticky signifikantně méně tekutin. Absence tekutinové substituce v době předoperačního lačnění nevedla ve skupině AR k odlišnému hemodynamickému stavu po úvodu do anestezie ve srovnání se skupinou RR. Toto zjištění odpovídá závěrům studie Mullera a spol. [163], který prokázal, že lačnění má pouze omezený vliv na centrální volemi pacienta, pokud ovšem nebylo prováděno extenzivní prázdnění střeva před operací. Rovněž podle studie provedené Hahnem [164] můžeme předpokládat, že předoperačně podávané infuze krystaloidů podléhají v organismu rychlé redistribuci do intersticia a nemají tak žádný relevantní objemový efekt na začátku operace. Použití restriktivní tekutinové strategie, jež nebylo ani v jedné ze skupin spojeno s vyšším výskytem oběhové nestability, podporuje současnou hypotézu Chappela a spol. [45], že rychlost udržovací infuze může být i během otevřené břišní operace daleko menší, než se dříve doporučovalo. Naše studie taktéž podporuje pozorování prokazující vasodilatační efekt anestetik [165,166]. Z hlediska efektivity dosažení L-CVP byl pokles žilního návratu vyvolaný redistribucí vlivem zvýšení koncentrace inhalačního anestetika srovnatelný s absolutní tekutinovou restrikcí a aplikací diuretik. Schopnost následně mobilizovat redistribuovanou tekutinu může být významně omezena. Tuto skutečnost můžeme demonstrovat nutností podat srovnatelný objem tekutin k dosažení stejné úrovně náplně cévního řečiště v postresekční fázi. Z tohoto pohledu může být strategie AR považována za lepší, ale výsledky naší studie nás neopravňují dělat takovéto závěry.

Hlavní kritika L-CVP anestezie je založena na skutečnosti, že výrazná redukce žilního návratu vede nevyhnutelně k poklesu srdečního výdeje a tím pádem i poklesu dodávky kyslíku tkáním. Společně s intraoperační krevní ztrátou a anemií může L-CVP vést k hypoperfuzi tkání a jejich hypoxii. V naší studii byla udržena hemodynamická stabilita

pacientů v průběhu operace navzdory nízkému CVP a vysoké SVV, tedy faktorům demonstrujícím signifikantní pokles srdečního preloadu. Pokles $CI < 2 \text{ l/min/m}^2$ byl pozorován u 56 % pacientů, ale pouze v krátkých epizodách spojených s náhlou krevní ztrátou nebo chirurgickou manipulací s dolní dutou žilou. Na konci operace nebyly pozorovány známky kyslíkového dluhu. Pacienti měli nízkou hladinu laktátu a normální $ScvO_2$. Hypoteticky mohla k tomuto faktu přispět cílená tekutinová léčba v postresekční fázi operace. Přestože jsme si vědomi nízké prediktivní hodnoty CVP ve vztahu k hodnocení preloadu, rozhodli jsme se použít běžnou cílovou hodnotu CVP 8 mmHg i jako náš cíl poresekční tekutinové substituce. Zprv proto, že CVP je běžně užíván u tohoto typu výkonů a zadruhé proto, že jsme chtěli zhodnotit vztah mezi SVV a CVP. U všech pacientů s výjimkou jednoho ve skupině AR byla hodnota SVV na konci operace pod 13%, což je obecně přijímaná hranice objemové rezpozivity. Z tohoto pohledu měli pacienti adekvátní náplň cévního řečiště (tzv. volume loading) [116,117]. Žádný z pacientů nevykazoval na konci operace ani v následné intenzivní péči klinické známky hypervolemie.

Kromě stejného hemodynamického profilu pacientů v obou studijních ramenech nebyly shledány rozdíly ani v dalších klinicky relevantních výsledcích. V obou skupinách byla srovnatelná morbidita i mortalita, stejně jako délka pobytu na JIP. Mírné zkrácení celkové doby hospitalizace ve skupině RR nemůžeme vysvětlit pouze alokací do příslušné studijní skupiny, především proto, že ošetřujícími lékaři nebyla předem stanovena a aplikována žádná kritéria pro propuštění z nemocniční péče. Proto považujeme oba studijní protokoly za srovnatelně bezpečné z pohledu hemodynamické stability a klinicky relevantních výsledků.

Na rozdíl od studie Dunki - Jacobse [105,167] byla v naší studii sledována pouze velmi slabá korelace mezi SVV a CVP. Na druhou stranu $SVV > 10 \%$ bylo dobrým prediktorem $CVP < 5 \text{ mmHg}$. Na základě dostupných dat se zdá, že SVV by mohla být s výhodou využita místo CVP při užití L-CVP anestezie, a bylo by tak možné vyhnout se nutnosti zavedení CŽK, což je výkon spojený s řadou potenciálních komplikací [167].

V naší studii jsme rovněž demonstrovali příznivý efekt PM na velikost krevní ztráty, množství podaných transfuzí a pooperační hladinu bilirubinu. Přestože byl průměrný čas trvání PM 32 (± 17) minut, nebylo jeho použití spojeno se zvýšením hladiny laktátu nebo vzestupem morbidit v pooperačním období. Z tohoto pohledu je naše studie ve shodě s předešlými studiemi prokazujícími pozitivní efekt PM [162,168] a v rozporu s těmi, které jeho význam zpochybňují [169].

Naše studie má několik důležitých limitací. První limitací je nízký počet pacientů zařazených do studie. Nicméně pokud je nám známo, jedná se o první studii, která se snažila porovnat rozdílné postupy vedoucí k dosažení nízkého CVP při jaterní resekcí a jejich vliv na pacienta. Studie však byla koncipována především jako hypotéza a velikost studijního vzorku generující studie s ohledem na další výzkum v této oblasti. Post hoc analýza pooperačních komplikací odhalila vysoké riziko chyby II typu. K tomu, aby bylo možno prokázat vliv jednotlivých postupů snižování CVP na pooperační morbiditu by bylo nutné zařadit alespoň 62 pacientů do každé studijní skupiny. Druhou limitací je skutečnost, že v klinické praxi L-CVP anestezie bývají metody absolutní tekutinové restrikce a relativní objemové redistribuce často kombinovány. Vedle toho bývá používána ještě řada jiných metod jako je epidurální anestezie, hemodiluce apod. Ale i při použití těchto metod se uplatňují principy absolutní tekutinové restrikce a relativní redistribuce, které byly cílem našeho srovnání.

Závěrem můžeme říci, že dle výsledků naší studie se zdá, že obě metody L-CVP anestezie (tedy absolutní tekutinová restrikce a relativní redistribuce) jsou stejně efektivní a bezpečné pro pacienty podstupující větší jaterní resekcí. Možné nahrazení metody anestezie s nízkým CVP metodou anestezie s vysokým SVV (což by umožnilo vyhnout se zavedení CŽK), zůstává dále předmětem diskuze. Použití Pringlova manévru v indikovaných případech může pravděpodobně přispět k redukci krevní ztráty a množství podaných transfuzních přípravků bez zvýšeného rizika časného poškození zbývajících jaterního parenchymu.

4 ZÁVĚR A VÝZNAM PRO KLINICKOU PRAXI

Zavedení anestezie s nízkým centrálním žilním tlakem do klinické praxe, vedlo dle řady prací ke snížení průměrné velikosti krevní ztráty během jaterních resekcí a snížení morbidit a mortalit operovaných pacientů.

Jedním z významných faktorů snižujících krevní ztrátu při jaterní resekcii je udržování pacienta v hypovolemickém stavu. Dosud se pro aplikaci tohoto anesteziologického postupu využívala výhradně monitorace centrálního žilního tlaku. Dle prací z poslední doby je možné tento stav kontrolovaně udržovat také s využitím minimálně invazivní hemodynamické monitorace, která není spojená s nutností zavádění centrálního žilního katétru, poskytuje větší množství dat o stavu krevního oběhu a umožňuje optimální doplnění krevního objemu po ukončení resekcí fáze operace bez rizika hypervolemie.

Zůstává otázkou, jakou metodu či kombinaci metod k dosažení nízkého centrálního žilního tlaku nebo vysokých hodnot dynamických parametrů preloadu využít. Naše studie nepřinesla v tomto směru jasné závěry, respektive potvrdila srovnatelnou účinnost námi aplikovaných postupů.

Jaterní resekcce jsou i nadále provázeny významnou krevní ztrátou, která si nezřídka vyžádá peroperační podání transfuzních přípravků. Vzhledem k rizikům, která krevní transfuze přináší, by mělo být jejich podání individualizováno a měly by být striktně dodržovány indikace k transfuzi. Primárně je nutné dosáhnout náležitého volémie použitím náhradních roztoků, včetně roztoků koloidních. Jediným cílem podání erytrocytárních koncentrátů je udržení dostatečné transportní kapacity krve pro kyslík, respektive udržení dostatečné dodávky kyslíku tkáním. Pokud pacient s relativně nízkou hladinou hemoglobinu nejeví klinické či laboratorní známky orgánové hypoperfuze (v tomto směru se jako racionální jeví monitorace ScvO₂ a hladiny laktátu), není podání erytrocytárního koncentráту odůvodněné.

Společným cílem anesteziologa i chirurga musí být snaha o minimalizaci krevní ztráty, minimalizaci podání alogenních transfuzních přípravků, udržení hemodynamické stability pacienta během výkonu a minimalizace peroperační tkáňové hypoperfuze.

Výstupy pro klinickou praxi:

- Racionální využití odlišných metod vedoucích ke snížení CVP během jaterní resekce je pravděpodobně spojeno se stejným klinickým výsledkem a nelze proto jakoukoliv z těchto metod označit za nadřazenou.
- Minimálně invazivní hemodynamická monitorace má své místo i v jaterní chirurgii, kde může přispět ke snížení invazivity zajištění pacienta, umožňuje detailnější monitoraci krevního oběhu a cílenou optimalizaci objemového stavu pacienta na konci operace.
- Použití Pringlova manévru se jeví jako jednoduchý a bezpečný krok ke snížení krevní ztráty, pravděpodobně bez zvýšeného rizika pooperační jaterní dysfunkce.

5 SEZNAM LITERATURY

1. Taub R: **Liver regeneration: from myth to mechanism.** *Nat Rev Mol Cell Biol* 2004, **5(10)**:836-847.
2. Fausto N, Campbell JS, Riehle KJ: **Liver regeneration.** *J Hepatol* 2012, **57(3)**:692-694.
3. Gebhard Wagner, Wagener G: *Liver Anesthesiology and Critical Care Medicine.* Springer Science & Business Media; 2012.
4. Kooby DA, Stockman J, Ben-Porat L, Gonen M, Jarnagin WR, Dematteo RPEA: **Influence of transfusions on perioperative and long-term outcome in patients following hepatic resection for colorectal metastases.** *Ann Surg* 2003, **237(6)**:860-9; discussion 869.
5. Melendez JA, Arslan V, Fischer ME, Wuest D, Jarnagin WR, Fong YEA: **Perioperative outcomes of major hepatic resections under low central venous pressure anesthesia: blood loss, blood transfusion, and the risk of postoperative renal dysfunction.** *J Am Coll Surg* 1998, **187(6)**:620-625.
6. Aloia TA, Fahy BN, Fischer CP, Jones SL, Duchini A, Galati J, Gaber AO, Ghobrial RM, Bass BL: **Predicting poor outcome following hepatectomy: analysis of 2313 hepatectomies in the NSQIP database.** *HPB (Oxford)* 2009, **11(6)**:510-515.
7. Wang WD, Liang LJ, Huang XQ, Yin XY: **Low central venous pressure reduces blood loss in hepatectomy.** *World J Gastroenterol.* 2006, **12(6)**:935-9
8. Chen H, Merchant NB, Didolkar MS: **Hepatic resection using intermittent vascular inflow occlusion and low central venous pressure anesthesia improves morbidity and mortality.** *J Gastrointest Surg* 2000, **4(2)**:162-167.
9. Smyrniotis V, Kostopanagiotou G, Theodoraki K, Tsantoulas D, Contis JC: **The role of central venous pressure and type of vascular control in blood loss during major liver resections.** *Am J Surg* 2004, **187(3)**:398-402.
10. Jones RM, Moulton CE, Hardy KJ: **Central venous pressure and its effect on blood loss during liver resection.** *Br J Surg* 1998, **85(8)**:1058-1060.
11. McNally SJ, Revie EJ, Massie LJ, McKeown DW, Parks RW, Garden OJ, Wigmore SJ: **Factors in perioperative care that determine blood loss in liver surgery.** *HPB (Oxford)* 2012, **14(4)**:236-241.
12. Li Z, Sun YM, Wu FX, Yang LQ, Lu ZJ, Yu WF: **Controlled low central venous pressure reduces blood loss and transfusion requirements in hepatectomy.** *World J Gastroenterol* 2014, **20(1)**:303-309.

13. Lin CX, Guo Y, Lau WY, Zhang GY, Huang YT, He WZ, Lai ECH: **Optimal central venous pressure during partial hepatectomy for hepatocellular carcinoma.** *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2013, **12(5)**:520-524.
14. Lauth WW: **Regulatory processes interacting to maintain hepatic blood flow constancy: Vascular compliance, hepatic arterial buffer response, hepatorenal reflex, liver regeneration, escape from vasoconstriction.** *Hepatol Res* 2007, **37(11)**:891-903.
15. Sarpel U, Bonavia AS, Grucela A, Roayaie S, Schwartz ME, Labow DM: **Does anatomic versus nonanatomic resection affect recurrence and survival in patients undergoing surgery for colorectal liver metastasis?** *Ann Surg Oncol* 2009, **16(2)**:379-384.
16. Zorzi D, Mullen JT, Abdalla EK, Pawlik TM, Andres A, Muratore A, Curley SA, Mentha G, Capussotti L, Vauthey JN: **Comparison between hepatic wedge resection and anatomic resection for colorectal liver metastases.** *J Gastrointest Surg* 2006, **10(1)**:86-94.
17. Finch RJB, Malik HZ, Hamady ZZR, Al-Mukhtar A, Adair R, Prasad KR, Lodge JPA, Toogood GJ: **Effect of type of resection on outcome of hepatic resection for colorectal metastases.** *Br J Surg* 2007, **94(10)**:1242-1248.
18. Aragon RJ, Solomon NL: **Techniques of hepatic resection.** *J Gastrointest Oncol* 2012, **3**:28-40.
19. Spahn DR, Moch H, Hofmann A, Isbister JP: **Patient blood management: the pragmatic solution for the problems with blood transfusions.** *Anesthesiology* 2008, **109(6)**:951-953.
20. Katz SC, Shia J, Liau KH, Gonen M, Ruo L, Jarnagin WR, Fong Y, D'Angelica MI, Blumgart LH, DeMatteo RP: **Operative blood loss independently predicts recurrence and survival after resection of hepatocellular carcinoma.** *Ann Surg* 2009, **249(4)**:617-623.
21. Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, DeMatteo RP, Ben-Porat L, Little S, Corvera C, Weber S, Blumgart LH: **Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade.** *Ann Surg* 2002, **236(4)**:397-406; discussion 406.
22. Melendez J, Ferri E, Zwillman M, Fischer M, DeMatteo R, Leung D, Jarnagin W, Fong Y, Blumgart LH: **Extended hepatic resection: a 6-year retrospective study of risk factors for perioperative mortality.** *J Am Coll Surg* 2001, **192(1)**:47-53.
23. Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Lam CM, Yuen WK, Yeung C, Wong J: **Improving perioperative outcome expands the role of hepatectomy in management of benign and malignant hepatobiliary diseases: analysis of 1222 consecutive patients from a prospective database.** *Ann Surg* 2004, **240(4)**:698-708; discussion 708.

24. Benzoni E, Cojutti A, Lorenzin D, Adani GL, Baccarani U, Favero A, Zompicchiati A, Bresadola F, Uzzau A: **Liver resective surgery: a multivariate analysis of postoperative outcome and complication.** *Langenbecks Arch Surg* 2007, **392(1)**:45-54.
25. Beck-Schimmer B, Breitenstein S, Urech S, De Conno E, Wittlinger M, Puhan M, Jochum W, Spahn DR, Graf R, Clavien PA: **A randomized controlled trial on pharmacological preconditioning in liver surgery using volatile anesthetic.** *Ann Surg.* 2008, **248**:909-918.
26. Decailliot F, Cherqui D, Leroux B, Lanteri-Minet M, Ben Saïd S, Husson E, Duvaldestin P, Stéphan F: **Effects of portal triad clamping on haemodynamic conditions during laparoscopic liver resection.** *Br J Anaesth* 2001, **87(3)**:493-496.
27. Lentschener C, Franco D, Bouaziz H, Mercier FJ, Fouqueray B, Landault C, Mazoit JX, Benhamou D: **Haemodynamic changes associated with portal triad clamping are suppressed by prior hepatic pedicle infiltration with lidocaine in humans.** *Br J Anaesth* 1999, **82(5)**:691-697.
28. Decailliot F, Streich B, Heurtematte Y, Duvaldestin P, Cherqui D, Stéphan F: **Hemodynamic effects of portal triad clamping with and without pneumoperitoneum: an echocardiographic study.** *Anesth Analg* 2005, **100(3)**:617-22, table of contents.
29. Delva E, Camus Y, Paugam C, Parc R, Huguet C, Lienhart A: **Hemodynamic effects of portal triad clamping in humans.** *Anesth Analg* 1987, **66(9)**:864-868.
30. Choukèr A, Schachtner T, Schauer R, Dugas M, Löhe F, Martignoni A, Pollwein B, Niklas M, Rau HG, Jauch KW, Peter K, Thiel M: **Effects of Pringle manoeuvre and ischaemic preconditioning on haemodynamic stability in patients undergoing elective hepatectomy: a randomized trial.** *Br J Anaesth* 2004, **93(2)**:204-211.
31. Eyraud D, Richard O, Borie DC, Schaup B, Carayon A, Vézinet C, Movschin M, Vaillant JC, Coriat P, Hannoun L: **Hemodynamic and hormonal responses to the sudden interruption of caval flow: insights from a prospective study of hepatic vascular exclusion during major liver resections.** *Anesth Analg* 2002, **95(5)**:1173-8, table of contents.
32. Wiggans MG, Starkie T, Shahtahmassebi G, Woolley T, Birt D, Erasmus PEA: **Serum arterial lactate concentration predicts mortality and organ dysfunction following liver resection.** *Perioper Med (Lond).* 2013, **2(1)**:21.
33. Meguro M, Mizuguchi T, Kawamoto M, Nishidate T, Ishii M, Tatsumi HEA: **Highest intraoperative lactate level could predict postoperative infectious complications after hepatectomy, reflecting the Pringle maneuver especially in chronic liver disease.** *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2014, **21(7)**:489-498.
34. Kim J, Ahmad SA, Lowy AM, Buell JF, Pennington LJ, Soldano DA, James LE, Matthews JB, Hanto DW: **Increased biliary fistulas after liver resection with the harmonic scalpel.** *Am Surg* 2003, **69(9)**:815-819.

35. Nguyen KT, Gamblin TC, Geller DA: **World review of laparoscopic liver resection-2,804 patients.** *Ann Surg* 2009, **250(5)**:831-841.
36. Clavien PA, Petrowsky H, DeOliveira ML, Graf R: **Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation.** *N Engl J Med* 2007, **356(15)**:1545-1559.
37. Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S, Massault P, Sauvanet A, Farges O: **Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection.** *J Am Coll Surg* 2000, **191(1)**:38-46.
38. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, Wu TT, Zorzi D, Hoff PM, Xiong HQ, Eng C, Lauwers GY, Mino-Kenudson M, Risio M, Muratore A, Capussotti L, Curley SA, Abdalla EK: **Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90 - day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases.** *J Clin Oncol* 2006, **24**:2065-2072.
39. Cucchetti A, Ercolani G, Vivarelli M, Cescon M, Ravaioli M, La Barba G, Zanello M, Grazi GL, Pinna AD: **Impact of model for end-stage liver disease (MELD) score on prognosis after hepatectomy for hepatocellular carcinoma on cirrhosis.** *Liver Transpl* 2006, **12(6)**:966-971.
40. Hofmann WP, Rädle J, Moench C, Bechstein W, Zeuzem S: **[Prediction of perioperative mortality in patients with advanced liver disease and abdominal surgery by the use of different scoring systems and tests].** *Z Gastroenterol* 2008, **46(11)**:1283-1289.
41. Marrocco-Trischitta MM, Kahlberg A, Astore D, Tshiombo G, Mascia DEA: **Outcome in cirrhotic patients after elective surgical repair of infrarenal aortic aneurysm.** *J Vasc Surg.* 2011, **53(4)**:906-911.
42. El Sharkawy OA, Refaat EK, Ibraheem AEM, Mahdy WR, Fayed NA, Mourad WS, Abd Elhafez HS, Yassen KA: **Transoesophageal Doppler compared to central venous pressure for perioperative hemodynamic monitoring and fluid guidance in liver resection.** *Saudi J Anaesth.* 2013, **7(4)**:378-386.
43. Moug S, Smith D, Leen E, Angerson W, Horgan P: **Selective continuous vascular occlusion and perioperative fluid restriction in partial hepatectomy. Outcomes in 101 consecutive patients.** *Eur J Surg Oncol* 2007, **33(8)**:1036-1041.
44. Hashimoto T, Kokudo N, Orii R, Seyama Y, Sano K, Imamura H, Sugawara Y, Hasegawa K, Makuuchi M: **Intraoperative blood salvage during liver resection: a randomized controlled trial.** *Ann Surg* 2007, **245(5)**:686-691.
45. Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Conzen P, Rehm M: **A rational approach to perioperative fluid management.** *Anesthesiology* 2008, **109(4)**:723-740.

46. Corcoran T, Rhodes JE, Clarke S, Myles PS, Ho KM: **Perioperative fluid management strategies in major surgery: a stratified meta-analysis.** *Anesth Analg.* 2012, **114(3)**:640-651.
47. Sand L, Lundin S, Rizell M, Wiklund J, Stenqvist O, Houltz E: **Nitroglycerine and patient position effect on central, hepatic and portal venous pressures during liver surgery.** *Acta Anaesthesiol Scand* 2014, **58(8)**:961-967.
48. Taurà P, Fuster J, Mercadal J, Martinez-Palli G, Fondevila C, Blasi A, Balust J, Garcia-Valdecasas JC: **The use of beta-adrenergic drugs improves hepatic oxygen metabolism in cirrhotic patients undergoing liver resection.** *J Hepatol* 2010, **52(3)**:340-347.
49. Hamzaoui O, Georger JF, Monnet X, Ksouri H, Maizel J, Richard C, Teboul JL: **Early administration of norepinephrine increases cardiac preload and cardiac output in septic patients with life-threatening hypotension.** *Crit Care* 2010, **14**
50. Choi SS, Jun IG, Cho SS, Kim SK, Hwang GS, Kim YK: **Effect of stroke volume variation-directed fluid management on blood loss during living-donor right hepatectomy: a randomised controlled study.** *Anaesthesia* 2015,
51. Squires MH, Kooby DA, Poultides GA, Weber SM, Bloomston M, Fields RC, Pawlik TM, Votanopoulos KI, Schmidt CR, Ejaz A, Acher AW, Worhunsky DJ, Saunders N, Levine EA, Jin LX, Cho CS, Winslow ER, Russell MC, Staley CA, Maithel SK: **Effect of Perioperative Transfusion on Recurrence and Survival after Gastric Cancer Resection: A 7-Institution Analysis of 765 Patients from the US Gastric Cancer Collaborative.** *J Am Coll Surg* 2015, **221(3)**:767-777.
52. Sun C, Wang Y, Yao HS, Hu ZQ: **Allogeneic blood transfusion and the prognosis of gastric cancer patients: systematic review and meta-analysis.** *Int J Surg* 2015, **13**:102-110.
53. Acheson AG, Brookes MJ, Spahn DR: **Effects of allogeneic red blood cell transfusions on clinical outcomes in patients undergoing colorectal cancer surgery: a systematic review and meta-analysis.** *Ann Surg* 2012, **256(2)**:235-244.
54. Laurent C, Blanc JF, Nobili S, Sa Cunha A, le Bail B, Bioulac-Sage P, Balabaud C, Capdepon M, Saric J: **Prognostic factors and longterm survival after hepatic resection for hepatocellular carcinoma originating from noncirrhotic liver.** *J Am Coll Surg* 2005, **201(5)**:656-662.
55. Yung M, Butt W: **Inferior vena cava pressure as an estimate of central venous pressure.** *J Paediatr Child Health* 1995, **31(5)**:399-402.
56. Khan H, Belsher J, Yilmaz M, Afessa B, Winters JL, Moore SB, Hubmayr RD, Gajic O: **Fresh-frozen plasma and platelet transfusions are associated with development of acute lung injury in critically ill medical patients.** *Chest* 2007, **131(5)**:1308-1314.

57. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Santullano CAA, De Robertis E, Filipescu DC, Fries D, Görlinger K, Haas T, Imberger G, Jacob M, Lancé M, Llau J, Mallett S, Meier J, Rahe-Meyer N, Samama CM, Smith A, Solomon C, Van der Linden P, Wikkelsø AJ, Wouters P, Wyffels P: **Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology.** *Eur J Anaesthesiol* 2013, **30(6)**:270-382.
58. Massicotte L, Lenis S, Thibeault L, Sassine MP, Seal RF, Roy A: **Effect of low central venous pressure and phlebotomy on blood product transfusion requirements during liver transplantations.** *Liver Transpl* 2006, **12(1)**:117-123.
59. Wang WD, Liang LJ, Huang XQ, Yin XY: **Low central venous pressure reduces blood loss in hepatectomy.** *World J Gastroenterol.* 2006, **12(6)**:935-939.
60. Gurusamy KS, Li J, Vaughan J, Sharma D, Davidson BR: **Cardiopulmonary interventions to decrease blood loss and blood transfusion requirements for liver resection.** *Cochrane Database Syst Rev* 2012, **16(5)**
61. Chhibber A, Dziak J, Kolano J, Norton JR, Lustik S: **Anesthesia care for adult live donor hepatectomy: Our experiences with 100 cases.** *Liver Transpl.* 2007, **13(4)**:537-542.
62. Sondergaard S, Parkin G, Aneman A: **Central venous pressure: we need to bring clinical use into physiological context.** *Acta Anaesthesiol Scand* 2015, **59(5)**:552-560.
63. Hasegawa K, Takayama T, Orii R, Sano K, Sugawara Y, Imamura H, Kubota K, Makuuchi M: **Effect of hypoventilation on bleeding during hepatic resection: a randomized controlled trial.** *AMA Arch Surg* 2002, **137(3)**:311-315.
64. Futier E, Constantin JM, Paugam-Burtz C, Pascal J, Eurin M, Neuschwander A, Marret E, Beaussier M, Gutton C, Lefrant JY, Allaouchiche B, Verzilli D, Leone M, De Jong A, Bazin JE, Pereira B, Jaber S, IMPROVE Study Group: **A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery.** *N Engl J Med* 2013, **369(5)**:428-437.
65. Neuschwander A, Futier E, Jaber S, Pereira B, Eurin M, Marret E, Szymkewicz O, Beaussier M, Paugam-Burtz C: **The effects of intraoperative lung protective ventilation with positive end-expiratory pressure on blood loss during hepatic resection surgery.** *Eur J Anaesthesiol* 2016, **33**:1-7.
66. Giordano C, Deitte LA, Gravenstein N, Rice MJ: **What Is the Preferred Central Venous Pressure Zero Reference for Hepatic Resection?** *Anesth Analg* 2010, **111(3)**:660-664.
67. Hatano Y, Murakawa M, Segawa H, Nishida Y, Mori K: **Venous air embolism during hepatic resection.** *Anesthesiology* 1990, **73(6)**:1282-1285.
68. Foo E, Williams D, Singh H, Bridgman PG, McCall J, Connor S: **Successful management of a large air embolus during an extended right hepatectomy with an emergency cardiopulmonary bypass.** *HPB (Oxford).* 2012, **14(12)**:871-873.

69. Koo BN, Kil HK, Choi JS, Kim JY, Chun DH, Hong YW: **Hepatic resection by the Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator increases the incidence and severity of venous air embolism.** *Anesth Analg* 2005, **101(4)**:966-70, table of contents.
70. Karakoc D, Hamaloglu E, Ozdemir A, Dogrul A, Ozenc A: **The effect of hepatectomy on coagulation: an evaluation by thromboelastography.** *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010, **22(1)**:43-48.
71. Barton JS, Riha GM, Differding JA, Underwood SJ, Curren JL, Sheppard BC, Pommier RF, Orloff SL, Schreiber MA, Billingsley KG: **Coagulopathy after a liver resection: is it over diagnosed and over treated?** *HPB (Oxford)*. 2013, **15(11)**:865-871.
72. Mohammed M, Fayed N, Hassanen A, Ahmed F, Mourad W, El Sheikh M, Abofetouh F, Yassen K, Khalil M, Marwan I, Tanaka K: **Rotational thromboelastometry and standard coagulation tests for live liver donors.** *Clin Transplant* 2013, **27(2)**:E101-E108.
73. Benes J, Zatloukal J, Kletecka J: **Viscoelastic Methods of Blood Clotting Assessment - A Multidisciplinary Review.** *Front Med (Lausanne)*. 2015, **2(62)**
74. Coakley M, Reddy K, Mackie I, Mallett S: **Transfusion triggers in orthotopic liver transplantation: a comparison of the thromboelastometry analyzer, the thromboelastogram, and conventional coagulation tests.** *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006, **20(4)**:548-553.
75. Nienaber U, Innerhofer P, Westermann I, Schöchl H, Attal R, Breitkopf R, Maegele M: **The impact of fresh frozen plasma vs coagulation factor concentrates on morbidity and mortality in trauma-associated haemorrhage and massive transfusion.** *Injury* 2011, **42(7)**:697-701.
76. Innerhofer P, Westermann I, Tauber H, Breitkopf R, Fries D, Kastenberger T, El Attal R, Strasak A, Mittermayr M: **The exclusive use of coagulation factor concentrates enables reversal of coagulopathy and decreases transfusion rates in patients with major blunt trauma.** *Injury* 2013, **44(2)**:209-216.
77. Inaba K, Branco BC, Rhee P, Blackbourne LH, Holcomb JB, Teixeira PGR, Shulman I, Nelson J, Demetriades D: **Impact of plasma transfusion in trauma patients who do not require massive transfusion.** *J Am Coll Surg* 2010, **210(6)**:957-965.
78. De Pietri L, Montalti R, Begliomini B, Scaglioni G, Marconi G, Reggiani A, Di Benedetto F, Aiello S, Pasetto A, Rompianesi G, Gerunda GE: **Thromboelastographic changes in liver and pancreatic cancer surgery: hypercoagulability, hypocoagulability or normocoagulability?** *Eur J Anaesthesiol* 2010, **27(7)**:608-616.
79. Gouvêa G, Diaz R, Auler L, Toledo R, Soluri A, Haack AG, de Oliveira MM, Vilanova B, Machado VR, Martinho JM: **Perioperative coagulation profile in living liver donors as assessed by rotational thromboelastometry.** *Liver Transpl* 2010, **16(3)**:387-392.

80. Mallett SV, Sugavanam A, Krzanicki DA, Patel S, Broomhead RH, Davidson BR, Riddell A, Gatt A, Chowdary P: **Alterations in coagulation following major liver resection.** *Anaesthesia* 2016,
81. Makwana J, Paranjape S, Goswami J: **Antifibrinolytics in liver surgery.** *Indian J Anaesth.* 2010, **54(6)**:489-495.
82. Dalmau A, Sabate A, Acosta F, et. al.: **Tranexamic acid reduces red cell transfusion better than epsilon-aminocaproic acid or placebo in liver transplantation.** *Anesth Analg* 2000, **91(1)**:29-34.
83. Boylan JF, Klinck JR, Sandler AN, Arellano R, Greig PD, Nierenberg H, Roger SL, Glynn MFX: **Tranexamic acid reduces blood loss, transfusion requirements, and coagulation factor use in primary orthotopic liver transplantation.** *Anesthesiology* 1996, **85(5)**:1043-1048.
84. Gal R, Cundrle I, Seidlova J, Kala Z, Prochazka V: **Anaesthesia management of major hepatic resections without application of allogeneic blood.** *Bratisl Lek Listy* 2003, **104(7-8)**:243-246.
85. Matot I, Scheinin O, Jurim O, Eid A: **Effectiveness of acute normovolemic hemodilution to minimize allogeneic blood transfusion in major liver resections. (1).** *Anesthesiology* 2002, **97(4)**:794-800.
86. Choi SJ, Gwak MS, Ko JS, Kim GS, Ahn HJ, Yang M, Hahm TS, Lee SM, Kim MH, Joh JW: **The changes in coagulation profile and epidural catheter safety for living liver donors: a report on 6 years of our experience.** *Liver Transpl* 2007, **13(1)**:62-70.
87. Shontz R, Karuparth V, Temple R, Brennan TJ: **Prevalence and risk factors predisposing to coagulopathy in patients receiving epidural analgesia for hepatic surgery.** *Reg Anesth Pain Med* 2009, **34(4)**:308-311.
88. Weinberg L, Scurrah N, Gunning K, McNicol L: **Postoperative changes in prothrombin time following hepatic resection: implications for perioperative analgesia.** *Anaesth Intensive Care* 2006, **34(4)**:438-443.
89. Yuan FS, Ng SY, Ho KY, Lee SY, Chung AY, Poopalalingam R: **Abnormal coagulation profile after hepatic resection: the effect of chronic hepatic disease and implications for epidural analgesia.** *J Clin Anesth* 2012, **24(5)**:398-403.
90. Kim YK, Shin WJ, Song JG, Jun IG, Kim HY, Seong SH, Sang BH, Hwang GS: **Factors associated with changes in coagulation profiles after living donor hepatectomy.** *Transplant Proc* 2010, **42(7)**:2430-2435.

91. Siniscalchi A, Begliomini B, De Pietri L, Braglia V, Gazzi M, Masetti M, Di Benedetto F, Pinna AD, Miller CM, Pasetto A: **Increased prothrombin time and platelet counts in living donor right hepatectomy: implications for epidural anesthesia.** *Liver Transpl* 2004, **10(9)**:1144-1149.
92. Schumann R, Zabala L, Angelis M, Bonney I, Tighiouart H, Carr DB: **Altered hematologic profiles following donor right hepatectomy and implications for perioperative analgesic management.** *Liver Transpl* 2004, **10(3)**:363-368.
93. Elterman KG, Xiong Z: **Coagulation profile changes and safety of epidural analgesia after hepatectomy: a retrospective study.** *J Anesth* 2015, **29(3)**:367-372.
94. Agarwal B, Wright G, Gatt A, Riddell A, Vemala V, Mallett S, Chowdary P, Davenport A, Jalan R, Burroughs A: **Evaluation of coagulation abnormalities in acute liver failure.** *J Hepatol* 2012, **57(4)**:780-786.
95. Schaden E, Saner FH, Goerlinger K: **Coagulation pattern in critical liver dysfunction.** *Curr Opin Crit Care* 2013, **19(2)**:142-148.
96. Cerutti E, Stratta C, Romagnoli R, Schellino MM, Skurzak S, Rizzetto M, Tamponi G, Salizzoni M: **Thromboelastogram monitoring in the perioperative period of hepatectomy for adult living liver donation.** *Liver Transpl* 2004, **10(2)**:289-294.
97. Dumitrescu G, Januszkiewicz A, Ågren A, Magnusson M, Isaksson B, Wernerman J: **The temporal pattern of postoperative coagulation status in patients undergoing major liver surgery.** *Thromb Res* 2015, **136(2)**:402-407.
98. Amini N, Kim Y, Hyder O, Spolverato G, Wu CL, Page A, Pawlik TM: **A nationwide analysis of the use and outcomes of perioperative epidural analgesia in patients undergoing hepatic and pancreatic surgery.** *Am J Surg* 2015, **210(3)**:483-491.
99. Zimmitti G, Soliz J, Aloia TA, Gottumukkala V, Cata JP, Tzeng CWD, Vauthey JN: **Positive Impact of Epidural Analgesia on Oncologic Outcomes in Patients Undergoing Resection of Colorectal Liver Metastases.** *Ann Surg Oncol* 2015,
100. Marik PE, Cavallazzi R: **Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense.** *Crit Care Med* 2013, **41(7)**:1774-1781.
101. Marik PE: **Fluid Responsiveness and the Six Guiding Principles of Fluid Resuscitation.** *Crit Care Med.* 2016, **44(10)**:1920-1922.
102. Yang XX, Critchley LA, Rowlands DK, Fang Z, Huang L: **Systematic error of cardiac output measured by bolus thermodilution with a pulmonary artery catheter compared with that measured by an aortic flow probe in a pig model.** *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013, **27(6)**:1133-1139.

103. Hattori K, Maeda T, Masubuchi T, Yoshikawa A et al.: **Accuracy and trending ability of the fourth-generation FloTrac/Vigileo system in patients with low cardiac index.** *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2016,
104. Suehiro K, Tanaka K, Mikawa M, Uchihara Y, Matsuyama T, Matsuura T et al: **Improved Performance of the Fourth-Generation FloTrac/Vigileo System for Tracking Cardiac Output Changes.** *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2015, **29(3)**:656-662.
105. Dunki-Jacobs EM, Philips P, Scoggins CR, McMasters KM, Martin RCG: **Stroke volume variation in hepatic resection: a replacement for standard central venous pressure monitoring.** *Ann Surg Oncol* 2014, **21(2)**:473-478.
106. Ji FH, Li WJ, Li J, Peng K, Yang JP, Liu H: **Responsiveness of stroke volume variation and central venous pressure during acute normovolemic and hypervolemic hemodilution.** *Chin Med J (Engl)* 2013, **126(10)**:1838-1843.
107. Shin YH, Ko JS, Gwak MS, Kim GS, Lee JH, Lee SK: **Utility of uncalibrated femoral stroke volume variation as a predictor of fluid responsiveness during the anhepatic phase of liver transplantation.** *Liver Transpl* 2011, **17(1)**:53-59.
108. Su B, Tsai Y, Cheng C, Yu H, Yang M, Lee W, Lin C: **Stroke volume variation derived by arterial pulse contour analysis is a good indicator for preload estimation during liver transplantation.** *Transplant Proc* 2012, **44(2)**:429-432.
109. Benes J, Chytra I, Altmann P, Hluchy M, Kasal E, Svitak REA: **Intraoperative fluid optimization using stroke volume variation in high risk surgical patients: results of prospective randomized study.** *Crit Care* 2010, **14(3)**:R118.
110. Slagt C, Malagon I, Groeneveld ABJ: **Systematic review of uncalibrated arterial pressure waveform analysis to determine cardiac output and stroke volume variation.** *Br J Anaesth* 2014, **112(4)**:626-637.
111. Saugel B, Cecconi M, Wagner JY, Reuter DA: **Noninvasive continuous cardiac output monitoring in perioperative and intensive care medicine.** *Br J Anaesth* 2015, **114(4)**:562-575.
112. Myatra SN, Prabu NR, Divatia JV, Monnet X, Kulkarni AP, Teboul JL.: **The Changes in Pulse Pressure Variation or Stroke Volume Variation After a "Tidal Volume Challenge" Reliably Predict Fluid Responsiveness During Low Tidal Volume Ventilation.** *Crit Care Med* 2017, **45(3)**:415-421.
113. Marik PE: **Fluid Responsiveness and the Six Guiding Principles of Fluid Resuscitation.** *Crit Care Med* 2015,
114. Solus-Biguenet H, Fleyfel M, Tavernier B, Kipnis E, Onimus J, Robin E, Lebuffe G, Decoene C, Pruvot FR, Vallet B: **Non-invasive prediction of fluid responsiveness during major hepatic surgery. (1).** *Br J Anaesth* 2006, **97(6)**:808-816.

115. Osman D, Ridel 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.
116. 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.
117. Marik PE, Monnet X, Teboul JL: **Hemodynamic parameters to guide fluid therapy.** *Ann Intensive Care* 2011, **1(1)**:1.
118. Perel A, Habicher M, Sander M: **Bench-to-bedside review: functional hemodynamics during surgery - should it be used for all high-risk cases?** *Crit Care* 2013, **17(203)**
119. Feissel M, Michard F, Faller JP, Teboul JL: **The respiratory variation in inferior vena cava diameter as a guide to fluid therapy.** *Intensive Care Med* 2004, **30(9)**:1834-1837.
120. Cecconi M, Parsons AK, Rhodes A: **What is a fluid challenge?** *Curr Opin Crit Care* 2011, **17(3)**:290-295.
121. Monnet X, Teboul JL: **Passive leg raising: five rules, not a drop of fluid!** *Crit Care* 2015, **19**:18.
122. Monnet X, Osman D, Ridel C, Lamia B, Richard C, Teboul JL: **Predicting volume responsiveness by using the end-expiratory occlusion in mechanically ventilated intensive care unit patients.** *Crit Care Med* 2009, **37(3)**:951-956.
123. Schollin-Borg M, Nordin P, Zetterström H, Johansson J: **Blood Lactate Is a Useful Indicator for the Medical Emergency Team.** *Crit Care Res Pract.* 2016, **2016**:5765202.
124. 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.
125. Silbert BI, Litton E, Ho KM: **Central venous-to-arterial carbon dioxide gradient as a marker of occult tissue hypoperfusion after major surgery.** *Anaesth Intensive Care* 2015, **43(5)**:628-634.
126. Futier E, Robin E, Jabaudon M, Guerin R, Petit A, Bazin JE, Constantin JM, Vallet B: **Central venous O₂ saturation and venous-to-arterial CO₂ difference as complementary tools for goal-directed therapy during high-risk surgery.** *Crit Care* 2010, **14(5)**:R193.
127. Mayer J, Boldt J, Mengistu AM, Röhm KD, Suttner S: **Goal-directed intraoperative therapy based on autocalibrated arterial pressure waveform analysis reduces hospital**

stay in high-risk surgical patients: a randomized, controlled trial. *Crit Care* 2010, **14(1)**:R18.

128. Scheeren TWL, Wiesenack C, Gerlach H, Marx G: **Goal-directed intraoperative fluid therapy guided by stroke volume and its variation in high-risk surgical patients: a prospective randomized multicentre study.** *J Clin Monit Comput* 2013, **27(3)**:225-233.

129. Dalfino L, Giglio MT, Puntillo F, Marucci M, Brienza N: **Haemodynamic goal-directed therapy and postoperative infections: earlier is better. A systematic review and meta-analysis.** *Crit Care* 2011, **15(3)**:R154.

130. Rhodes A, Cecconi M, Hamilton M, Poloniecki J, Woods J, Boyd O, Bennett D, Grounds RM: **Goal-directed therapy in high-risk surgical patients: a 15-year follow-up study.** *Intensive Care Med* 2010, **36(8)**:1327-1332.

131. Choi SS, Kim SH, Kim YK: **Fluid management in living donor hepatectomy: Recent issues and perspectives.** *World J Gastroenterol.* 2015, **21(45)**:12757-12766.

132. Kim YK, Shin WJ, Song JG, Jun IG, Hwang GS: **Does stroke volume variation predict intraoperative blood loss in living right donor hepatectomy?** *Transplant Proc* 2011, **43(5)**:1407-1411.

133. Seo H, Jun IG, Ha TY, Hwang S, Lee SG, Kim YK: **High Stroke Volume Variation Method by Mannitol Administration Can Decrease Blood Loss During Donor Hepatectomy.** *Medicine (Baltimore)* 2016, **95(2)**:e2328.

134. McGee DC, Gould MK: **Preventing complications of central venous catheterization.** *N Engl J Med* 2003, **348(12)**:1123-1133.

135. Michard F, Teboul JL: **Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence.** *Chest* 2002, **121(6)**:2000-2008.

136. Van der Linden PJ, Dierick A, Wilmin S, Bellens B, De Hert SG: **A randomized controlled trial comparing an intraoperative goal-directed strategy with routine clinical practice in patients undergoing peripheral arterial surgery.** *Eur J Anaesthesiol* 2010, **27(9)**:788-793.

137. Benes J, Giglio M, Brienza N, Michard F: **The effects of goal-directed fluid therapy based on dynamic parameters on post-surgical outcome: a meta-analysis of randomized controlled trials.** *Crit Care* 2014, **18(5)**:584.

138. Cecconi M, Corredor C, Arulkumaran N, Abuella G, Ball J, Grounds RM, Hamilton M, Rhodes A: **Clinical review: Goal-directed therapy-what is the evidence in surgical patients? The effect on different risk groups.** *Crit Care* 2013, **17(2)**:209.

139. Giglio M, Manca F, Dalfino L, Brienza N.: **Perioperative hemodynamic goal-directed therapy and mortality: a systematic review and meta-analysis with meta-regression.** *Minerva Anesthesiol.* 2016, **82(11)**:1199-1213.
140. Kapoor PM, Magoon R, Rawat R, Mehta Y.: **Perioperative utility of goal-directed therapy in high-risk cardiac patients undergoing coronary artery bypass grafting: “A clinical outcome and biomarker-based study”.** *Ann Card Anaesth* 2016, **19(4)**:638-682.
141. Pearse RM, Harrison DA, MacDonald N, Gillies MA, Blunt M, Ackland G, Grocott MPW, Ahern A, Griggs K, Scott R, Hinds C, Rowan K, OPTIMISE Study Group: **Effect of a perioperative, cardiac output-guided hemodynamic therapy algorithm on outcomes following major gastrointestinal surgery: a randomized clinical trial and systematic review.** *JAMA* 2014, **311(21)**:2181-2190.
142. Marik PE: **Iatrogenic salt water drowning and the hazards of a high central venous pressure.** *Ann Intensive Care* 2014, **4**:21.
143. Kelm DJ, Perrin JT, Cartin-Ceba R, Gajic O, Schenk L, Kennedy CC: **Fluid overload in patients with severe sepsis and septic shock treated with early goal-directed therapy is associated with increased acute need for fluid-related medical interventions and hospital death.** *Shock* 2015, **43(1)**:68-73.
144. Marik PE: *Evidence-Based Critical Care.* Springer; 2014.
145. Marik P, Bellomo R: **A rational approach to fluid therapy in sepsis.** *Br J Anaesth* 2016, **116(3)**:339-349.
146. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, Glass P, Lipman J, Liu B, McArthur C, McGuinness S, Rajbhandari D, Taylor CB, Webb SAR, CHEST Investigators, Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group: **Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care.** *N Engl J Med* 2012, **367(20)**:1901-1911.
147. **European medicines agency. PRAC confirms that hydroxyethyl-starch solutions should n longer be used in patients with sepsis or burn injuries or in critically ill patients.**
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Hydroxyethyl_starch-containing_solutions/human_referral_prac_000012.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f 2014,
148. Hartog CS, Reuter D, Loesche W, Hofmann M, Reinhart K: **Influence of hydroxyethyl starch (HES) 130/0.4 on hemostasis as measured by viscoelastic device analysis: a systematic review.** *Intensive Care Med* 2011, **37(11)**:1725-1737.
149. Rasmussen KC, Johansson PI, Højskov M, Kridina I, Kistorp T, Thind P, Nielsen HB, Ruhnau B, Pedersen T, Secher NH: **Hydroxyethyl starch reduces coagulation competence**

and increases blood loss during major surgery: results from a randomized controlled trial. *Ann Surg* 2014, **259(2)**:249-254.

150. Gurbuz HA, Durukan AB, Salman N, Tavlasoglu M, Durukan E, Ucar HİEA: **Hydroxyethyl starch 6%, 130/0.4 vs. a balanced crystalloid solution in cardiopulmonary bypass priming: a randomized, prospective study.** *J Cardiothorac Surg.* 2013, **8**:71.

151. Kancir ASP, Pleckaitiene L, Hansen TB, Ekeløf NP, Pedersen EB: **Lack of nephrotoxicity by 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 during hip arthroplasty: a randomized controlled trial.** *Anesthesiology* 2014, **121(5)**:948-958.

152. Heßler M, Arnemann PH, Ertmer C: **To use or not to use hydroxyethyl starch in intraoperative care: are we ready to answer the 'Gretchen question'?** *Curr Opin Anaesthesiol* 2015, **28(3)**:370-377.

153. Jacob M, Fellahi JL, Chappell D, Kurz A: **The impact of hydroxyethyl starches in cardiac surgery: a meta-analysis.** *Crit Care* 2014, **18(6)**:656.

154. Yates DRA, Davies SJ, Milner HE, Wilson RJT: **Crystalloid or colloid for goal-directed fluid therapy in colorectal surgery.** *Br J Anaesth* 2014, **112(2)**:281-289.

155. Wright GP, Koehler TJ, Davis AT, Chung MH: **The drowning whipple: perioperative fluid balance and outcomes following pancreaticoduodenectomy.** *J Surg Oncol* 2014, **110(4)**:407-411.

156. Hassinger AB, Wald EL, Goodman DM: **Early postoperative fluid overload precedes acute kidney injury and is associated with higher morbidity in pediatric cardiac surgery patients.** *Pediatr Crit Care Med* 2014, **15(2)**:131-138.

157. Lobo DN: **Fluid overload and surgical outcome: another piece in the jigsaw.** *Ann Surg* 2009, **249(2)**:186-188.

158. Eskesen TG, Wetterslev M, Perner A: **Systematic review including re-analyses of 1148 individual data sets of central venous pressure as a predictor of fluid responsiveness.** *Intensive Care Med* 2016, **42(3)**:324-332.

159. Malbrain MLNG, Marik PE, Witters I, Cordemans C, Kirkpatrick AW, Roberts DJEA: **Fluid overload, de-resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients: a systematic review with suggestions for clinical practice.** *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2014, **46(5)**:361-380.

160. Biais M, Nouette-Gaulain K, Cottenceau V, Revel P, Sztark F: **Uncalibrated pulse contour-derived stroke volume variation predicts fluid responsiveness in mechanically ventilated patients undergoing liver transplantation.** *Br J Anaesth* 2008, **101(6)**:761-768.

161. Benes J, Haidingerova L, Pouska J, Stepanik J, Stenglova A, Zatloukal JEA: **Fluid management guided by a continuous non-invasive arterial pressure device is associated**

with decreased postoperative morbidity after total knee and hip replacement. *BMC Anesthesiol* 2015, **15**:148.

162. Huang Z, Zhang P, Wang H, Yan L, Wang W: **Comparing outcomes of two vascular inflow occlusion techniques and treatment without vascular occlusion during major hepatectomy in patients with Hepatitis B-related hepatocellular carcinoma.** *PloS one* 2014, **9(9)**:e107303.

163. Muller L, Brière M, Bastide S, Roger C, Zoric L, Seni GEA: **Preoperative fasting does not affect haemodynamic status: a prospective, non-inferiority, echocardiography study.** *Br J Anaesth* 2014, **112(5)**:835-841.

164. Hahn RG: **Why are crystalloid and colloid fluid requirements similar during surgery and intensive care?** *Eur J Anaesthesiol* 2013, **30(9)**:515-518.

165. Ebert TJ, Harkin CP, Muzi M: **Cardiovascular responses to sevoflurane: a review.** *Anesth Analg* 1995, **81(6 Suppl)**:S11-S22.

166. Wodey E, Pladys P, Copin C, Lucas MM, Chaumont A, Carre PEA: **Comparative hemodynamic depression of sevoflurane versus halothane in infants: an echocardiographic study.** *Anesthesiology* 1997, **87(4)**:795-800.

167. Girbes ARJ, Polderman KH: **Mechanical and infectious complications of central venous catheters.** *Minerva Anesthesiol* 2003, **69(5)**:330-332.

168. Rahbari NN, Wente MN, Schemmer P, Diener MK, Hoffmann K, Motschall EEA: **Systematic review and meta-analysis of the effect of portal triad clamping on outcome after hepatic resection.** *Br J Surg* 2008, **95(4)**:424-432.

169. Ferrero A, Russolillo N, Viganò L, Lo Tesoriere R, Muratore A, Capussotti L: **Does Pringle maneuver affect survival in patients with colorectal liver metastases?** *World J Surg* 2010, **34(10)**:2418-2425.

6 PŘÍLOHY

6.1 SEZNAM PUBLIKOVANÝCH PRACÍ AUTORA

Comparison of the accuracy of hemoglobin point of care testing using HemoCue and GEM Premier 3000 with automated hematology analyzer in emergency room.

Zatloukal J, Pouska J, Kletecka J, Pradl R, Benes J.

J Clin Monit Comput. 2016 Dec;30(6):949-956. PMID: 26507548, ISSN: 1387-1307

Impakt faktor časopisu 1.819

Viscoelastic methods of blood clotting assessment – a multidisciplinary review.

Benes J, Zatloukal J, Kletecka J. *Front Med (Lausanne).* 2015 Sep 14;2:62. doi: 10.3389/fmed.2015.00062. Review. PMID:26442265

Cost analysis of the stroke volume variation guided perioperative hemodynamic optimization – an economic evaluation of the SVVOPT trial results.

Benes J, Zatloukal J, Simanova A, Chytra I, Kasal E.; *BMC Anesthesiol.* 2014 May 22;14:40. doi: 10.1186/1471-2253-14-40.PMID:24891837; **Impakt faktor časopisu 1.320**

Respiratory induced dynamic variations of stroke volume and its surrogates as predictors of fluid responsiveness: applicability in the early stages of specific critical states.

Benes J, Zatloukal J, Kletecka J, Simanova A, Haidingerova L, Pradl R.

J Clin Monit Comput. 2014 Jun;28(3):225-31. doi: 10.1007/s10877-013-9524-8. PMID:24151007; **Impakt faktor časopisu 1.819**

Fluid management guided by a continuous non-invasive arterial pressure device is associated with decreased postoperative morbidity after total knee and hip replacement.

Benes J, Haidingerova L, Pouska J, Stepanik J, Stenglova A, Zatloukal J, Pradl R, Chytra I, Kasal E. *BMC Anesthesiol.* 2015 Oct 15;15:148. doi: 10.1186/s12871-015-0131-8. PMID: 26471495; **Impakt faktor časopisu 1.320**

Continuous non-invasive monitoring improves blood pressure stability in upright position: randomized controlled trial.

Benes J, Simanova A, Tovarnicka T, Sevcikova S, Kletecka J, Zatloukal J, Pradl R, Chytra I, Kasal E. *J Clin Monit Comput.* 2015 Feb;29(1):11-7. doi: 10.1007/s10877-014-9586-2. PMID:24841333; **Impakt faktor časopisu 1.819**

Serious sepsis treatment in intensive care departments in the Czech Republic - EPOSS Project pilot results.

Maláska J, Slezák M, Schwarz D, Jarkovský J, Adamus M, Cvachovec K, Cerný V, Dostál P, Fořtová M, Havel E, Herold I, Kasal E, Kula R, Maňák J, Matějovič M, Nalos D, Pařízková R, Sobáňová A, Sránek V, Tichý J, Turek R, Zýková I, Dušek L, Sevcík P, Eposs ZP, Agalarev V, Bakalík P, Belanová V, Cerman J, Cíž L, Dadák L, Duba J, Fortunato J, Gabrhelík T, Gál R, Hůlek R, Hrdý O, Hluchý M, Chytra I, Klimeš D, Klučka J, Kratochvíl M, Kosková L, Máca J, Mašlík O, Matysová M, Minarčíková P, Molnárová J, Ondrášková H, Pelichovská M, Polák J, Schwarz R, Sťásek J, Straževská E, Suchomelová H, Suk P, S'ourač P, Tichý J, Wolfová M, Uvízl R, Zapletalová H, Zatloukal J, Zimová I.

Vnitr Lek. 2013 Nov;59(11):962-70. Czech. PMID:24279439

Efektivita a bezpečnost postupů snížení centrálního žilního tlaku u rozsáhlých jaterních resekcí. Zpráva z XXII. Kongresu České společnosti anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny Zatloukal J, Pradl R, Beneš J. *Anesteziologie a intenzivní medicína.* 2016. 27 (1): 63–64. ISSN: 1214–2158

Faktory ovlivňující změnu tělesné teploty v průběhu celkové anestezie.

Zatloukal J, Beneš J, Sviták R. *Sborník abstraktů XIV. Minářovy dny.* 2010, Euroverlag, p. 28, ISSN: 978-80-7177-029-9

H1N1 v intenzivní péči.

Židková A, Hluchý M, Zatloukal J, Kasal E. *Sborník abstraktů XIV. Minářovy dny.* 2010, Euroverlag, p.23, ISSN: 978-80-7177-029-9

6.2 PŘILOŽENÉ PUBLIKOVANÉ PRÁCE

6.2.1 Comparison of the accuracy of haemoglobin point of care testing using HemoCue and GEM Premier 3000 with automated hematology analyzer in emergency room

Autoři: Jan Zatloukal, Jiri Pouska, Jakub Kletecka, Richard Pradl and Jan Benes

Publikováno v časopisu *Journal of Clinical Monitoring and Computing* 2016 Dec; 30(6): 949-956. Epub 2015 Oct 27; doi: 10.1007/s10877-015-9799-z, ISSN: 1387-1307 (tištěná verze)

ISSN: 1573-2614 (elektronická verze); impakt faktor časopisu 1,819

Studie se zabývá využitím bed-side monitorů hladiny hemoglobinu v prostředí urgentního příjmu a jejich přesností.

Výsledky této studie mají význam i pro jaterní resekcce (či jiné operace s rizikem velké krevní ztráty), neboť i u těchto výkonů je často nutné rychlé zhodnocení hladiny hemoglobinu a rozhodnutí o podání transfuze erytrocytů.



ORIGINAL RESEARCH

Comparison of the accuracy of hemoglobin point of care testing using HemoCue and GEM Premier 3000 with automated hematology analyzer in emergency room

Jan Zatloukal¹ · Jiri Pouska¹ · Jakub Kletecka¹ · Richard Pradl¹ · Jan Benes¹Received: 17 July 2015 / Accepted: 22 October 2015 / Published online: 27 October 2015
© Springer Science+Business Media Dordrecht 2015

Abstract The laboratory analysis provides accurate, but time consuming hemoglobin level estimation especially in the emergency setting. The reliability of time-sparing point of care devices (POCT) remains uncertain. We tested two POCT devices accuracy (HemoCue[®]201⁺ and Gem[®]Premier[™]3000) in routine emergency department workflow. Blood samples taken from patients admitted to the emergency department were analyzed for hemoglobin concentration using a laboratory reference Beckman Coulter LH 750 (Hb_{LAB}), the HemoCue (Hb_{HC}) and the Gem Premier 3000 (Hb_{GEM}). Pairwise comparison for each device and Hb_{LAB} was performed using correlation and the Bland–Altman methods. The reliability of transfusion decision was assessed using three-zone error grid. A total of 292 measurements were performed in 99 patients. Mean hemoglobin level were 115 ± 33, 110 ± 28 and 111 ± 30 g/l for Hb_{HC}, Hb_{GEM} and Hb_{LAB} respectively. A significant correlation was observed for both devices: Hb_{HC} versus Hb_{LAB} ($r^2 = 0.93$, $p < 0.001$) and Hb_{GEM} versus

Hb_{LAB} ($r^2 = 0.86$, $p < 0.001$). The Bland–Altman method revealed bias of -3.7 g/l (limits of agreement -20.9 to 13.5) for Hb_{HC} and Hb_{LAB} and 2.5 g/l (-18.6 to 23.5) for Hb_{GEM} and Hb_{LAB}, which significantly differed between POCT devices ($p < 0.001$). Using the error grid methodology: 94 or 91 % of values (Hb_{HC} and Hb_{GEM}) fell in the zone of acceptable difference (A), whereas 0 and 1 % (Hb_{HC} and Hb_{GEM}) were unacceptable (zone C). The absolute accuracy of tested POCT devices was low though reaching a high level of correlation with laboratory measurement. The results of the Morey's error grid were unfavorable for both POCT devices.

Keywords Hemoglobin · Hemoglobinometry · Point of care systems · Emergency medicine · Hemorrhage · Blood transfusion

1 Introduction

Anemia is frequent in emergency room (ER) patients, especially in those with trauma or severe bleeding. Profound anemia in conjunction with hypovolemia can decrease oxygen delivery with resultant shock and tissue hypoxia. Low red blood cell count can also severely impede coagulation [1]. The gold standard of hemoglobin level measurement is the cyanohemoglobin method performed with automated hematology analyzers. Unfortunately, this method has several disadvantages: the test must be completed in a laboratory, it is time consuming and costly. Because time-sparing analytical methods might be of vital importance in the emergency room, several point-of-care devices (POCT) as for instance HemoCue and Gem Premier 3000 are often used for hemoglobin estimation. HemoCue is based on azidmethemoglobin reaction in

✉ Jan Zatloukal
zatloukalj@fnplzen.cz

Jiri Pouska
pouskaj@fnplzen.cz

Jakub Kletecka
kleteckaj@fnplzen.cz

Richard Pradl
pradl@fnplzen.cz

Jan Benes
benesj@fnplzen.cz

¹ Department of Anesthesiology and Intensive Care, The Faculty of Medicine, The University Hospital, Plzen - Charles University Prague, alej Svobody 80, 304 60 Plzeň, Czech Republic

testing cuvette and the hemoglobin level is measured using dual wavelength photometry. Gem Premier 3000 measures hemoglobin level via conductometry.

The immediate availability of measured value via POCT is outweighed by decreased accuracy compared with standard laboratory method. The reliability of different POCT devices in surgical or intensive care unit population was tested previously with contradictory results [2–20]. As intravascular volume is mostly well maintained during scheduled surgical procedures or intensive care, the performance of POCT devices might differ from under-resuscitated bleeding patients presenting in the ER. The accuracy of named POCT devices in this setting remains unclear.

The aim of our study was to test the accuracy of two commonly used POCT devices in terms of absolute hemoglobin level estimation and in terms of clinical usefulness in making of transfusion decision during routine workflow of ER.

2 Materials and methods

This was a prospective observational study conducted in the Emergency room of the Department of anesthesia and intensive care medicine at the Charles University Teaching Hospital in Plzeň between April 2012 and June 2012. The study was approved by the local ethical committee; given its observational nature, the requirement for written informed consent was waived by this committee.

All consecutive patients ($n = 99$) admitted to our ER in screening period with hemoglobin level measurement indicated were included in the study. No age, sex or other restrictions were applied. According to the reason of admission the patients were divided into three groups. Patients presenting with any form of blunt or penetrating trauma (polytrauma, compound trauma, or severe mono-trauma as well as a head injury) were included in the “TRAUMA” group. Patients with either external or internal bleeding without severe trauma (gastro-intestinal, obstetric or bleeding of other origin) were marked as “BLEEDING”. Finally patients presenting with any form of organ dysfunction without significant bleeding (cardiac arrest, severe respiratory insufficiency, coma etc.) were included in the “ORGAN DYSFUNCTION” group.

Blood samples for hemoglobin level estimation (one sample per patients at the admission) were taken either from a vein (femoral or on the forearm) or from an artery (radial or femoral). An educated ER nurse performed the blood taking. The first 10 ml of blood drafted from the vessel was discarded in order to exclude dilution. Samples were consecutively taken directly into analyzer-specific containers: a 3 ml Vacuette® K3EDTA tube (Greiner Bio-

one, VWR International, Radnor, U.S.A.), 2 ml heparinized syringe PICO™ (Radiometer Medical, Bronshøj, Denmark) and to the HemoCue® specific microcuvette (HemoCue, Angelholm, Sweden). The hemoglobin level was measured using each of the three devices. Two POCT devices, HemoCue® 201+ (HemoCue, Angelholm, Sweden) and a blood gas analyzer GEM® Premier™ 3000 (Instrumentation Laboratory Company, Lexington, U.S.A.) were operated by the emergency room nurse during their routine workflow immediately after blood taking. Simultaneously, the blood samples taken to Vacuette K3EDTA were transported at room temperature to the central laboratory and analyzed for reference value of hemoglobin using the certified Beckman Coulter® LH 750 (Beckman Coulter Inc., Miami, Florida—manufacturer’s specification: operating range 0–999 g/l, reportable range 0–250 g/l, coefficient of variation $\leq 0.8\%$, accuracy—mean difference ± 2 g/l, mean percent difference $\pm 3.0\%$) operated by the trained laboratory personnel. All three devices were regularly maintained and controlled according to the manufacturer’s recommendations.

2.1 Statistical analysis

Categorical data are expressed as number and percentage. Quantitative data are reported as mean values and standard deviation (SD) if normally distributed and as median values and interquartile range if the distribution is non-normal. The POCT devices were tested by following methods. First, a pairwise comparison between each of the POCT devices (Hb_{HC} and Hb_{GEM}) and standard comparator (Hb_{LAB}) was performed and correlation between methods was assessed by calculating coefficient of determination (r^2). Second, the Bland–Altman analysis was performed. The mean of differences (bias), standard deviation of differences (SD) and limits of agreement ($\text{mean} \pm 2 \times \text{SD}$) were calculated. In accordance with previous works, the calculated difference within ± 10 g/l between any two pairs of methods were considered to be clinically acceptable [3, 16, 18]. Further on, the mean differences (bias) of hemoglobin values calculated as ($Hb_{LAB} - Hb_{HC}$ or $Hb_{LAB} - Hb_{GEM}$) were compared using ANOVA and paired or unpaired t test. All named calculations were performed for the whole population and in predefined subgroups based on reason for admission (trauma, other bleeding and organ dysfunction) and based on blood sample origin (arterial, venous). The $p < 0.05$ was considered statistically significant. All statistical analyses were performed using MedCalc software version 12.1.4. (MedCalc Software, Ostend, Belgium).

The clinical utility of both POCT devices was tested by indication or contraindication of the transfusion requirement using the error grid analysis proposed by Morey and

colleagues [21]. Paired Hb values provided by test devices and the reference method were plotted using the three zones, which takes into account the clinical significance of the difference. According to the original methodology zone A should contain 95 % of all measurements and means clinically acceptable difference without affecting the transfusion indication—the deviation of the tested device is ± 10 % from the Hb_{LAB} . Zone B (optimally less than 5 % of all measurements) is the area between zone A and zone C. It is defined as the area of significant errors. Finally, Zone C is defined as the area of major therapeutic errors. It is the zone in which either the Hb_{LAB} value >100 g/l (transfusion contraindicated) is associated with $HB_{HC/GEM} <70$ g/l (transfusion indicated) or opposite situation ($Hb_{LAB} <70$ and $HB_{HC/GEM} >100$ g/l) occurs. No measurement is allowed to be in zone C. The 95 % confidence interval (CI) for each zone was calculated using exact Pearson–Clopper intervals. Unlike the original authors who used the 60–100 g/l thresholds, according to the ASA 2006 practice guidelines for transfusion [22], we have used hemoglobin values of 70 and 100 g/l based on updated European guideline [23].

3 Results

In total, 292 measurements were performed in 99 patients recruited in the study. In 243 (83 %) measurements, venous blood samples and in 49 (17 %) arterial blood samples were used. In two subjects, no HemoCue value was obtained (device temporary unavailable) and in three subjects no GEM Premier 3000 value was obtained due to lack of time.

The age range of participating patients was from 4 to 88 years with an average and SD of 50 ± 22 years, with 23 (23 %) being female. The study population consisted of 64 patients admitted with trauma, 14 patients with severe bleeding and 21 patients with organ dysfunction. The reference Hb_{LAB} ranged from 27 to 175 g/l. The mean HB_{LAB} , HB_{HC} and HB_{GEM} values were 111 ± 30 , 115 ± 33 and 110 ± 28 g/l respectively. Tables 1, 2 summarize the descriptive characteristics of the patients’ population and their subgroups.

Table 1 Descriptive characteristics of patient population and the mean Hb levels in each group

	Number of measurements			Mean Hb value (\pm SD) in (g/l)		
	Hb_{LAB}	Hb_{HC}	Hb_{GEM}	Hb_{LAB}	Hb_{HC}	Hb_{GEM}
Total number	99	97	96	111 ± 30	115 ± 33	110 ± 28
Trauma	64	63	63	116 ± 23	119 ± 26	111 ± 24
Bleeding	14	13	12	75 ± 29	76 ± 28	84 ± 22
Organ dysfunction	21	21	21	122 ± 33	127 ± 36	123 ± 35

3.1 HemoCue versus automated hematology analyzer

There was a positive correlation between HemoCue and automated hematology analyzer ($r^2 = 0.93$, $p < 0.001$). The two methods comparison using the Bland–Altman methodology showed mean difference and limits of agreement -3.7 g/l (-20.9 to 13.5). (Tables 3, 4; Fig. 1). These results were similar also in predefined subgroups (trauma, bleeding and organ dysfunction) or based on blood sample (arterial and venous), as shown in Table 3. The clinically acceptable limits of ± 10 g/l difference were fulfilled in 75 (77 %). According to Moreys methodology Zone A, B and C encompassed 93 % (95 % CI 87–98 %), 7 % (95 % CI 3–14 %) and 0 % (95 % CI 0–4 %) of data pairs (Fig. 2).

3.2 GEM Premier 3000 versus automated hematology analyzer

Positive correlation between GEM Premier 3000 and automated hematology analyzer was observed ($r^2 = 0.86$, $p < 0.001$). The Bland–Altman mean difference and limits of agreement were 2.5 g/l (-18.6 to 23.5) (Tables 3, 4; Fig. 3). The mean difference of Hb_{LAB} against Hb_{HC} or Hb_{GEM} significantly differed with Hb_{GEM} systematically under- and Hb_{HC} overestimating the Hb_{LAB} values. This was especially true for GEM measurements in trauma patients and arterial blood samples (Table 3). The results of the subgroup analysis are summarized in Tables 3, 4. Clinically acceptable difference (± 10 g/l) was found in 77 (80 %) of patients. The results of the error grid analysis (Fig. 4) were out of recommended ranges [21] with Zone A, B and C encompassing 91 % (95 % CI 83–86 %), 8 % (95 % CI 4–15 %) and 1 % (95 % CI 0–5 %) respectively.

4 Discussion

In our study, the levels of hemoglobin assessed during routine ER work flow by two different POCT devices (HemoCue and GEM Premier 3000) showed correlation with reference laboratory measurement. However, their

Table 2 The number of measurements and mean Hb levels in arterial and venous blood sample group

	Number of measurements			Mean Hb value (SD) in (g/l)		
	Hb _{LAB}	Hb _{HC}	Hb _{GEM}	Hb _{LAB}	Hb _{HC}	Hb _{GEM}
Arterial sample	17	17	15	106 ± 31	108 ± 35	106 ± 26
Venous sample	82	80	81	112 ± 30	116 ± 32	111 ± 29

Table 3 Comparison of POCT devices and hematology analyzer

	Bias (g/l)	Limits of agreement (g/l)	Coefficient of determination (R ²)
GEM Premier 3000	2.5 (10.7) [#]	−18.6 to 23.5	0.86
Trauma	4.6 (7.9) ^{*,#}	−10.9 to 20.0	0.89
Bleeding	−2.2 (10.6)	−23.0 to 18.7	0.80
Organ dysfunction	−1.2 (15.9) [*]	−32.3 to 29.9	0.80
HemoCue	−3.7 (8.8) [#]	−20.9 to 13.5	0.93
Trauma	−3.1 (8.2) [#]	−19.2 to 13.00	0.91
Bleeding	−1 (8.3)	−19.7 to 12.9	0.91
Organ dysfunction	−5.8 (10.7)	−26.7 to 15.1	0.91

* Significant intergroup difference ($p < 0.05$) using ANOVA test (Student–Newman–Keul post hoc analysis)

[#] Significant difference ($p < 0.05$) between devices using t test for paired samples

Table 4 Comparison of POCT devices and hematology analyzer according to blood sample

	Bias (g/l)	Limits of agreement (g/l)	Coefficient of determination (R ²)
GEM Premier 3000			
Arterial sample	4.7 (5.8) [#]	−6.7 to 16.1	0.95
Venous sample	2.0 (11.4) [#]	−20.3 to 24.4	0.85
HemoCue			
Arterial sample	−1.7 (7.0) [#]	−15.4 to 12.0	0.97
Venous sample	−4.2 (9.1) [#]	−22 to 13.7	0.92

[#] Significant difference ($p < 0.05$) between devices using t test for paired samples

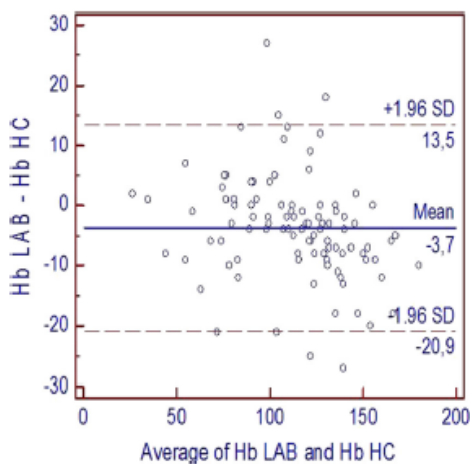


Fig. 1 Bland–Altman plot of the HemoCue versus hematology analyzer

clinical applicability might be confounded by low accuracy and precision. In addition, their ability to correctly indicate the red blood cell transfusion remains disputable.

There are several studies which contrast with our results. Both devices were assessed previously (HemoCue [3, 9, 14, 17, 20, 24] or GEM Premier 3000 [13]) mostly with positive results. However, also negative studies were published [4, 5, 8]. The reliability of measurements was assessed using standard correlation and by the Bland–Altman method in most of these studies. The aim of our study was to test the reliability under normal workflow in patients admitted solely to the emergency department. The population studied so far was recruited in the operating room or in the intensive care. In two studies only, patients presented in the ER with acute bleeding were also included, but contributed with limited part (one-third) into the mixed population of post-anesthetic unit and/or intensive care unit [16, 20]. The conditions in the ER patients can significantly

Fig. 2 Paired hemoglobin values provided by HemoCue and the hematology analyzer plotted using three zones error grid. Zone A (green) represents the area of clinical acceptable difference, zone B (yellow) represents the area of significant errors, although their magnitude is not as significant as in zone C (red) which represents the area of major therapeutic errors leading to unnecessary or delayed transfusion

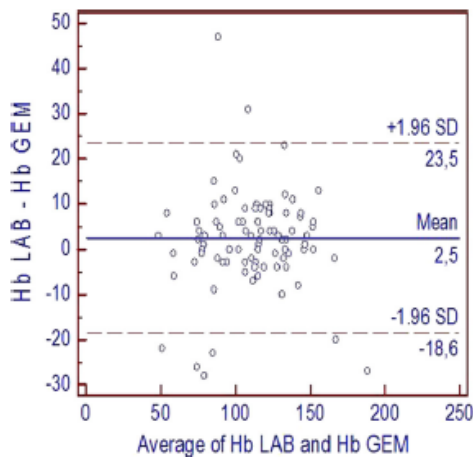
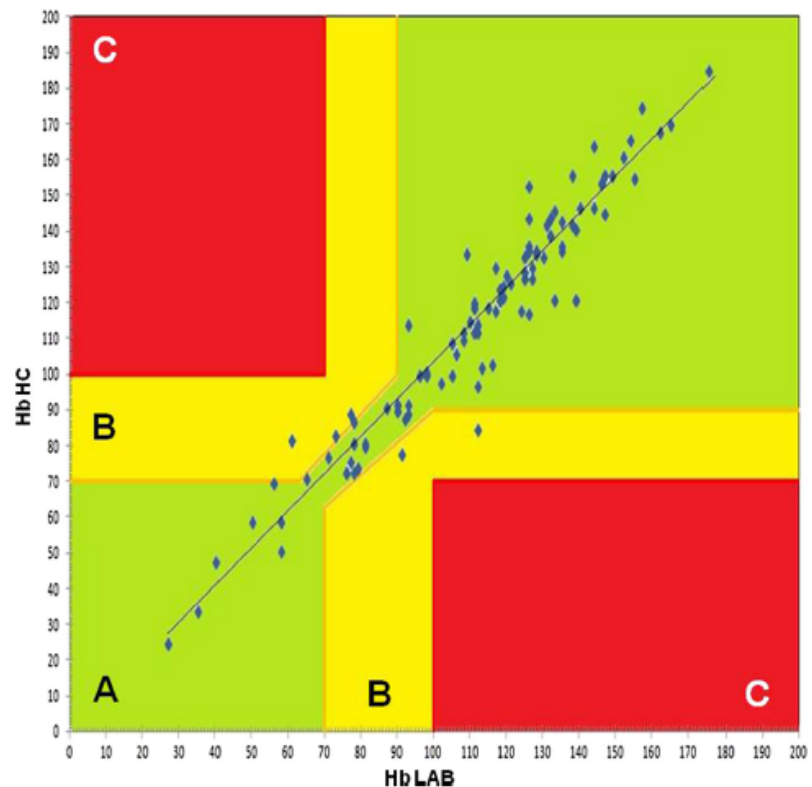


Fig. 3 Bland–Altman plot of the GEM Premier 3000 versus hematology analyzer

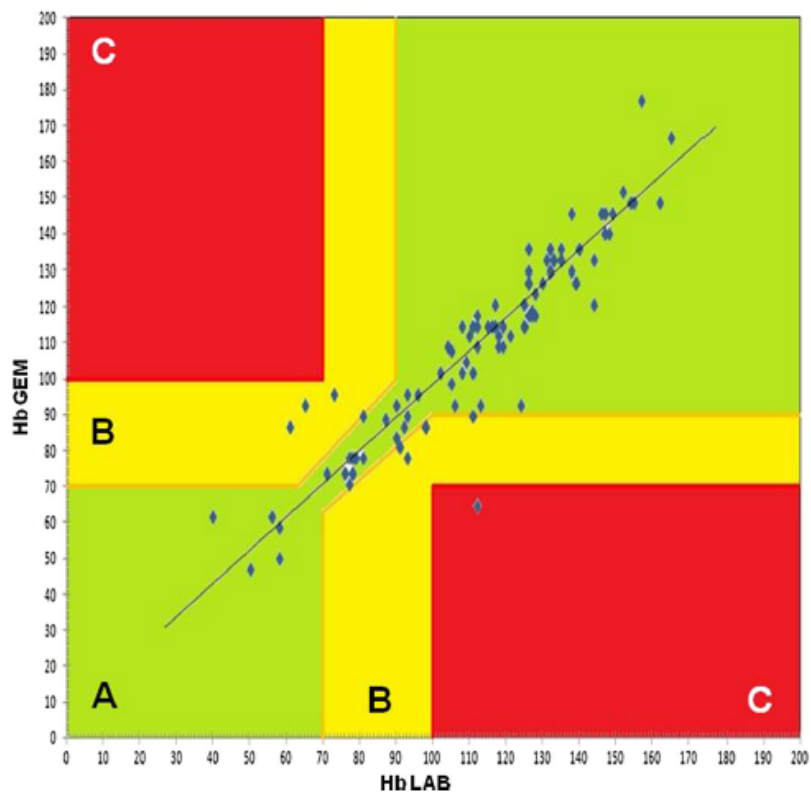
differ from relatively stable patients during surgery or intensive care. First, the blood loss in the ER patients is usually ongoing and in the moment of admission often not well replaced, patients are usually hypothermic, with leukocytosis etc. Quite recently, Gayat tested the pulse

oxymetry derived hemoglobin values with central laboratory under similar conditions [25]. In this study, the continuous POCT device failed to be accurate or precise in bleeding patients under emergency conditions.

The person of the operator who did the measurement could also play an important role. It has been pointed out that better results were obtained by the laboratory scientific officers and by single users in comparison with practice nurses and multiple users [15, 26, 27]. In certain studies the measurement was done by a person intended exclusively for this purpose [3] or all the samples were sent into the central laboratory where they were analyzed with POCT devices used by a single, trained operator [13]. This fact decreases the influence of analytical risk on one side, but on the other side is not clinically relevant. In our study the measurements were done by the well trained nurses during their standard workflow presenting real conditions of the emergency room.

Appropriate sampling site of blood for HemoCue measurement is another potential source of discordance. The use of capillary, arterial or venous blood is described in the literature. However according to some limited data [4, 8] and given the acute bleeding patient physiology we deem the use of capillary blood in the ER patients prone to error

Fig. 4 Paired hemoglobin values provided by GEM Premier 3000 and the hematology analyzer plotted using three zones error grid. Zone A (*green*) represents the area of clinical acceptable difference, zone B (*yellow*) represents the area of significant errors, although their magnitude is not as significant as in zone C (*red*) which represents the area of major therapeutic errors leading to unnecessary or delayed transfusion



and replaced it by arterial or venous samples. In addition, this enabled us to test all devices using the same sample. We found no difference in accuracy between arterial and venous blood samples.

When we judge the usefulness of POCT hemoglobin meters, the most important fact is not the ability of reaching correct absolute value, but rather the ability to indicate the transfusion whenever it is necessary. When we used the three zones error grid to assess the clinical accuracy of POCT devices, we found that the POCT devices were not enough accurate. According to the methodology proposed by Morey [21], <5 % of measurements should be in zone B and none should be in zone C. The results of our study (and their 95 % confidence intervals) do not fulfill these strict safety margins making both devices (and especially GEM Premier 3000) unreliable. This is in conflict with the recent study of Giraud [7]. But two facts have to be pointed out. First, they had just 2,3 % of measurements with $HB_{LAB} < 80$ g/l while in our study it was 18 % and second, they used the transfusion limits according to ASA 2006 guidelines [22] which are 100–60 g/l and thus more benevolent in comparison with the recent European guidelines [23].

5 Limitations

Our study poses several limitations. First, the number of patients is rather low, especially in the subgroup of patients with very low hemoglobin values. The study sample size was not calculated a priori, because the study ran as an audit of routine praxis. However, the sample collected after 3 month was comparable to previous published studies [5, 6, 18, 19]. Second, only one set of measurements does not allow us to address the trending ability of studied POCT devices. Including another set of measurements after fluid resuscitation and/or blood product administration may overcome both these limitations. Blood samples were taken during the admission to the ER reflecting the usual practice and population studied, but after the initial care the patients were usually quickly distributed from the ER to appropriate departments or ICUs for further treatment and we had no control over the further treatment. Also, the routine workflow precluded us to perform repeated measurements on one sample so the internal variability of each device remained untested. Finally we have not studied to what extent the false POCT reading has affected the real practice i.e. whether unnecessary transfusions were given or vice

versa. However, we deem the Morey error grid methodology is robust enough to address this issue.

6 Conclusion

In our study, the levels of hemoglobin assessed during routine emergency room workflow by two different POCT devices (HemoCue and GEM Premier 3000) showed correlation with reference laboratory measurement, but their clinical applicability might be confounded by low accuracy and precision. Also their ability to correctly indicate the red blood cell transfusion remains disputable. For this reason, we deem these devices may help to lead the decision in the very urgent situations of massively bleeding patients, but for other occasions a more reliable measurement should be preferred. However, our data might be limited by the low number of included patients.

Acknowledgments The authors wish to thank to the staff of department of Anesthesia and Intensive Care Medicine, Charles University Teaching Hospital in Plzeň.

Funding Study was supported by the P36 PRVOUK research project of Charles University Prague.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest Authors declare no conflict of interest regarding this study.

Ethical standards All procedures performed in study involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments of comparable ethical standards. Given its observational nature, anonymity and because all procedures which were done were standard procedures in our institution, no informed consent was required for this study.

References

1. Valeri CR, Cassidy G, Pivacek LE, Ragno G, Lieberthal W, Crowley JP, Khuri SF, Loscalzo J. Anemia-induced increase in the bleeding time: implications for treatment of nonsurgical blood loss. *Transfusion*. 2001;41(8):977–83.
2. Patel AJ, Wesley R, Leitman SF, Bryant BJ. Capillary versus venous haemoglobin determination in the assessment of healthy blood donors. *Vox Sang*. 2013;104(4):317–23.
3. Skelton VA, Wijayasinghe N, Sharafudeen S, Sange A, Parry NS, Junghans C. Evaluation of point-of-care haemoglobin measuring devices: a comparison of Radical-7™ pulse co-oximetry, HemoCue® and laboratory haemoglobin measurements in obstetric patients*. *Anaesthesia*. 2013;68(1):40–5.
4. Mimos O, Frasca D, Médard A, Soubiron L, Debaene B, Dahyot-Fizelier C. Reliability of the HemoCue® hemoglobinometer in critically ill patients: a prospective observational study. *Min Anesthesiol*. 2011;77(10):979–85.
5. Adam I, Ahmed S, Mahmoud MH, Yassin MI. Comparison of HemoCue® hemoglobin-meter and automated hematology analyzer in measurement of hemoglobin levels in pregnant women at Khartoum hospital, Sudan. *Diagn Pathol*. 2012;7:30.
6. Paiva ADA, Rondó PHC, Silva SSDB, Latorre MDRDO. Comparison between the HemoCue and an automated counter for measuring hemoglobin. *Rev Saude Publica*. 2004;38(4):585–7.
7. Giraud B, Frasca D, Debaene B, Mimos O. Comparison of haemoglobin measurement methods in the operating theatre. *Br J Anaesth*. 2013;111(6):946–54.
8. Seguin P, Kleiber A, Chanavaz C, Morcet J, Mallédant Y. Determination of capillary hemoglobin levels using the HemoCue system in intensive care patients. *J Crit Care*. 2011;26(4):423–7.
9. Ray JG, Post JR, Hamielec C. Use of a rapid arterial blood gas analyzer to estimate blood hemoglobin concentration among critically ill adults. *Crit Care*. 2002;6(1):72–5.
10. Shah N, Osea EA, Martinez GJ. Accuracy of noninvasive hemoglobin and invasive point-of-care hemoglobin testing compared with a laboratory analyzer. *Int J Lab Hematol*. 2014;36(1):56–61.
11. Richards N, Boyce H, Yentis S. Estimation of blood haemoglobin concentration using the HemoCue during caesarean section: the effect of sampling site. *Int J Obstet Anesth*. 2010;19(1):67–70.
12. Patel KP, Hay GW, Cheteri MK, Holt DW. Hemoglobin test result variability and cost analysis of eight different analyzers during open heart surgery. *J Extra Corpor Technol*. 2007;39(1):10–7.
13. Spielmann N, Mauch J, Madjdpour C, Schmutz M, Weiss M, Haas T. Accuracy and precision of hemoglobin point-of-care testing during major pediatric surgery. *Int J Lab Hematol*. 2012;34(1):86–90.
14. Lardi AM, Hirst C, Mortimer AJ, McCollum CN. Evaluation of the HemoCue for measuring intra-operative haemoglobin concentrations: a comparison with the Coulter Max-M. *Anaesthesia*. 1998;53(4):349–52.
15. Neville RG. Evaluation of portable haemoglobinometer in general practice. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987;294(6582):1263–5.
16. Louw A, Lasserre N, Drouhin F, Thierry S, Lecuyer L, Caen D, Tenaillon A. Reliability of HemoCue in patients with gastrointestinal bleeding. *Intensive Care Med*. 2007;33(2):355–8.
17. McNulty SE, Torjman M, Grodecki W, Marr A, Schieren H. A comparison of four bedside methods of hemoglobin assessment during cardiac surgery. *Anesth Analg*. 1995;81(6):1197–202.
18. Lamhaut L, Apriotesei R, Combes X, Lejay M, Carli P, Vivien B. Comparison of the accuracy of noninvasive hemoglobin monitoring by spectrophotometry (SpHb) and HemoCue® with automated laboratory hemoglobin measurement. *Anesthesiology*. 2011;115(3):548–54.
19. Gehring H, Hornberger C, Dibbelt L, Rothsigkeit A, Gerlach K, Schumacher J, Schmucker P. Accuracy of point-of-care-testing (POCT) for determining hemoglobin concentrations. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002;46(8):980–6.
20. Muñoz Gómez M, Naveira Abeigón E, Romero Ruiz A, Ramírez Ramírez G. Precision and accuracy of the immediate determination of hemoglobin using HemoCueB Hemoglobin in urgent, surgical, and critical patients. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2003;50(7):332–9.
21. Morey TE, Gravenstein N, Rice MJ. Let's think clinically instead of mathematically about device accuracy. *Anesth Analg*. 2011;113(1):89–91.
22. American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. *Anesthesiology*. 2006;105(1):198–208.
23. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Durantau J, Fernández-Mondéjar E, Filipescu D, Hunt BJ, Komadina R, Nardi G, Neugebauer E, Ozier Y, Riddez L, Schultz A, Vincent JL, Rossaint

- R. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care*. 2013;17(2):R76.
24. Muñoz M, Romero A, Gómez JF, Manteca A, Naveira E, Ramírez G. Utility of point-of-care haemoglobin measurement in the HemoCue-B haemoglobin for the initial diagnosis of anaemia. *Clin Lab Haematol*. 2005;27(2):99–104.
25. Gayat E, Bodin A, Sportiello C, Boisson M, Dreyfus JF, Mathieu E, Fischler M. Performance evaluation of a noninvasive hemoglobin monitoring device. *Ann Emerg Med*. 2011;57(4):330–3.
26. Conway AM, Hinchliffe RF, Earland J, Anderson LM. Measurement of haemoglobin using single drops of skin puncture blood: is precision acceptable? *J Clin Pathol*. 1998;51(3):248–50.
27. Jaeger M, Ashbury T, Adams M, Duncan P. Perioperative on-site haemoglobin determination: as accurate as laboratory values? *Can J Anaesth*. 1996;43(8):795–8.

6.2.2 Viscoelastic methods of blood clotting assessment – a multidisciplinary review.

Autoři: Beneš J, Zatloukal J, Kletečka J.

Publikováno v časopisu *Frontiers in Medicine* 2015 Sep 14;2:62. doi: 10.3389/fmed.2015.00062. PMID:26442265; ISSN: 2296-858X

Přehledový článek týkající se využití viskoelastických metod v rámci monitorace hemokoagulace a cílené léčby poruch hemostázy.

Viskoelastické metody monitorace hemokoagulace se dnes stále více využívají v rámci operačních výkonů a v prostředí urgentního příjmu. Důvodem je možnost velmi rychlého a detailního zhodnocení stavu hemokoagulace a okamžitého zahájení cílené léčby koagulační poruchy. Metoda se stále více uplatňuje i v jaterní chirurgii a to jak peroperačně, tak v pooperačním období.



Viscoelastic methods of blood clotting assessment – a multidisciplinary review

Jan Benes^{1,2*}, Jan Zatloukal¹ and Jakub Kletecka¹

¹ Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Faculty of Medicine and Teaching Hospital in Plzen, Charles University in Prague, Plzen, Czech Republic, ² Faculty of Medicine in Plzen, Biomedical Centre, Charles University in Prague, Plzen, Czech Republic

OPEN ACCESS

Edited by:

Daniela Filipescu,
Carol Davila University, Romania

Reviewed by:

Eiji Isotani,
Tokyo Women's Medical University
Medical Center East, Japan
Dana Tomescu,
Fundeni Clinical Institute, Romania

*Correspondence:

Jan Benes,
Department of Anesthesiology and
Intensive Care Medicine, Charles
University Teaching Hospital,
Alaj Svobody 80, Plzen 323 00,
Czech Republic
benesj@fnplzen.cz

Specialty section:

This article was submitted to Intensive
Care Medicine and Anesthesiology,
a section of the journal
Frontiers in Medicine

Received: 12 May 2015

Accepted: 17 August 2015

Published: 14 September 2015

Citation:

Benes J, Zatloukal J and Kletecka J
(2015) Viscoelastic methods of blood
clotting assessment – a
multidisciplinary review.
Front. Med. 2:62.
doi: 10.3389/fmed.2015.00062

Viscoelastic methods (VEM) made available the bedside assessment of blood clotting. Unlike standard laboratory tests, the results are based on the whole blood coagulation and are available in real time at a much faster turnaround time. In combination with our new knowledge about pathophysiology of the trauma-induced coagulopathy, the goal-oriented treatment protocols have been recently proposed for the initial management of bleeding in trauma victims. Additionally, the utility of viscoelastic monitoring devices has been proved even outside this setting in cardiosurgical patients or those undergoing liver transplantation. Many other situations were described in literature showing the potential use of bedside analysis of coagulation for the management of bleeding or critically ill patients. In the near future, we may expect further improvement in current bedside diagnostic tools enabling not only the assessment of secondary hemostasis but also the platelet aggregation. More sensitive assays for new anticoagulants are underway. Aim of this review is to offer the reader a multidisciplinary overview of VEM and their potential use in anesthesiology and critical care.

Keywords: coagulation, viscoelastic methods, point-of-care testing, trauma-induced coagulopathy, transfusion, thrombosis

Introduction

In the contemporary emergency, intensive care medicine and anesthesia time are regarded as one of the most important factors affecting the patients' outcome. Timely administration of antibiotics affects septic patients' survival; prompt volume and/or catecholamine resuscitation have been repeatedly associated with better outcomes in many different critical states. On the other hand, individualization and goal-oriented treatments also seem to offer this advantage. In order to be able to tailor the treatment to patients' individual needs, the information describing the actual state is paramount. Because the nature of acute critical illness is often changing in very rapid pace, many contemporary diagnostic tools are too slow and hence inappropriate to combine these two approaches of timely administered but goal-oriented treatments. For this reason, several point-of-care testing (POCT) devices were introduced into the clinical praxis in the last few years or decades.

Unlike others (hemoglobin or blood glucose bedside analyzers), the POCT as a tool for assessing blood clotting has been disregarded for quite a long time. The history of viscoelastic methods (VEM)

Abbreviations: ATC, acute trauma coagulopathy; POCT, point-of-care testing; TIC, trauma-induced coagulopathy; VEM, viscoelastic methods.

has started already in the beginning of twentieth century, and the first prototype of thromboelastography (TEG) was introduced in 1948 by Harter (1). Nevertheless, the analysis of activated clotting time with the use of Hemochron or similar devices in patients on heparin anticoagulation was for a long time the only widely applied clotting POCT in clinical praxis. The paradigm shift based on the new knowledge about massive bleeding and trauma-associated coagulopathies observed in the late 1990s and in the beginning of twenty-first century marked the increased interest in VEM. Nowadays, the TEG/thromboelastometry seems to be a very important and rapidly developing field of acute medicine. Its ability to help to distinguish the most important coagulation deficiencies makes it increasingly interesting in the goal-oriented coagulation management of massive bleeding. Especially in view of the fact that standard laboratory coagulation assays (thrombin and prothrombin time and activated partial thromboplastin time) have been shown as insufficient to correlate with the bleeding in acute trauma setting (2). Also, the turnaround times of standard tests were demonstrated to be about 45 min in comparison with 10 min when using the first applicable VEM-derived variables (3, 4). Besides the initial management of bleeding in traumatized or operated patients, the evidence starts to accumulate the fact that VEM could also offer important information in the later course of critical illness to diagnose and manage the hypercoagulative phenotype (5).

Widely Available Methods of VEM

In the contemporary praxis, two devices are mostly used: the older TEG[®] device (Haemoscope Corporation, Niles, IL, USA) and newer ROTEM[®] (Pentapharm GmbH, Munich, Germany) – see Figure 1. Third device, namely the Sonoclot Analyzer (Sienco Inc., Arvada, CO, USA), is also available, whereas there is much less evidence for the use of this third device in clinical praxis than

the previous ones. Principles of all the VEM devices are based on the measurement of change in viscoelastic properties of the whole blood during the clot formation. The firmer the clot, the higher is the force opposing the movement of rotating (TEG[®] and ROTEM[®]) or vibrating (Sonoclot) particles of the measuring device. Unlike laboratory methods of blood coagulation, the VEM devices are not only able to assess the time needed to form fibrin polymers, but they also allow the monitoring of further clot formation, its strength, and in some cases the potential lysis as well. The use of the whole blood enables to evaluate the influence of blood cellular components and their phospholipid surfaces on clot formation and its final strength. The tests are mostly performed in heated cup that allows the clot formation assessment under the real conditions of patients' body temperature. The detailed methodology of all three devices is given in multiple published papers (6, 7).

In routine praxis, several clotting activators and cofactors are used to evaluate different coagulation pathways. Both TEG[®] and ROTEM[®] influencing each other's development offer similar assays (Table 1). Even though similarities in parameters offered by these methods can be found, the numerical values are not directly interchangeable due to different methods of assessment of viscoelastic forces and time-wise definition of variables (Table 2; Figure 2). Additionally, these widely used variables and also other derived or calculated parameters are displayed in the devices, and some new variables are under development (8). In a similar method, several specific assays are described in the literature further broadening the analytical possibilities of this method (9, 10).

VEM in Acute Trauma Care

Till now, TIC was believed to be caused by the consumption of coagulation factors in conjunction with the so-called lethal triad (hypothermia, acidosis, and dilution). In order to reverse

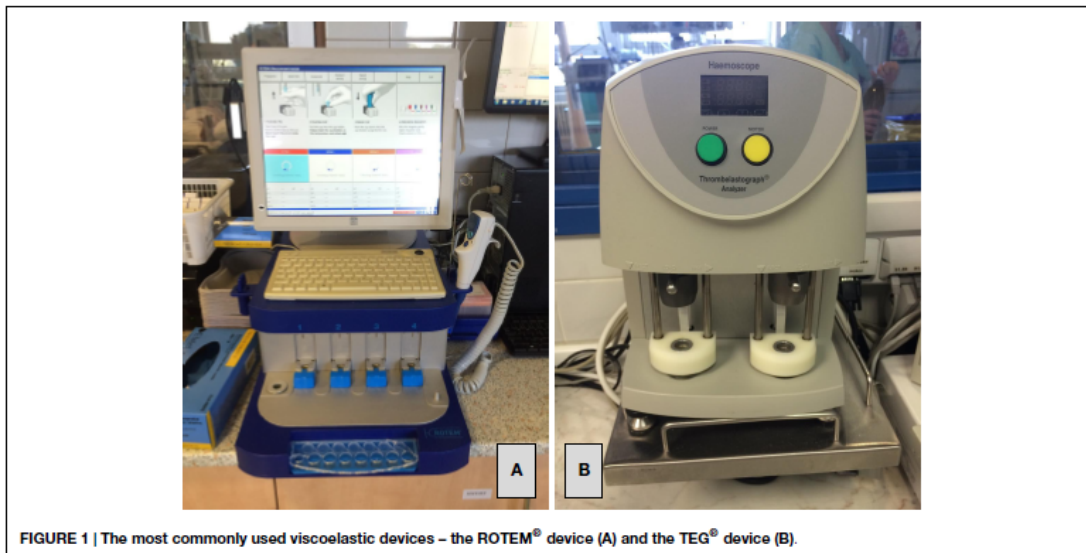


FIGURE 1 | The most commonly used viscoelastic devices – the ROTEM[®] device (A) and the TEG[®] device (B).

TABLE 1 | List of commercially available tests for ROTEM® and TEG® devices.

Test	Activator	Description
ROTEM® TESTS		
NATEM	None	Clot analysis of native blood
EXTEM	Tissue factor	Test of "extrinsic pathway" – fastest clot analysis; usable in comparison with APTEM and FIBTEM
INTEM	Contact activator	Test of "intrinsic pathway"; usable in comparison with HEPTEM
FIBTEM	Tissue factor + cytochalasin D	Test of fibrin net polymerization after platelet inhibition (in comparison with EXTEM)
APTEM	Tissue factor + aprotinin	Test of fibrinolysis (in comparison with EXTEM)
HEPTEM	Contact activator + heparinase	Test of residual heparinization (in comparison with INTEM)
TEG® TESTS		
Na-TEG	None	Clot analysis of native blood
RapidTEG	Kaolin + tissue factor	Test of both "intrinsic and extrinsic pathways"
Kaolin TEG	Kaolin	Test of "intrinsic pathway"
Kaolin TEG with heparinase	Kaolin + heparinase	Test of residual heparinization (in comparison with Kaolin TEG)
Functional fibrinogen	Kaolin + GpIb/IIa inhibition	Test of fibrin net polymerization after platelet inhibition (in comparison with Kaolin TEG)

TABLE 2 | List and comparison of the most important variables describing the VEM-derived curve.

Variable	ROTEM®	TEG®
Clotting time (2 mm amplitude)	CT (clotting time) Normal (EXTEM) = 42–74 s Normal (INTEM) = 137–246 s	R (reaction time) Normal (citrate/kaolin) = 3–8 min
Clot formation/kinetics (20 mm amplitude)	CFT (clot formation time) Normal (EXTEM) = 46–148 s Normal (INTEM) = 40–100 s	K (kinetics) Normal (citrate/kaolin) = 1–3 min
Clot strengthening (angle of clot formation)	Alfa angle (slope of tangent at 2 mm amplitude) Normal (EXTEM) = 63–81° Normal (INTEM) = 71–82°	Alfa angle (slope between r and k points) Normal (citrate/kaolin) = 55–78°
Amplitude/maximal firmness	MCF (maximum clot firmness) Normal (EXTEM) = 49–71 mm Normal (INTEM) = 52–72 mm Normal (FIBTEM) = 9–25 mm A5, A10, etc. – amplitudes at dedicated time-points predicting the final clot firmness	MA (maximal amplitude) Normal (citrate/kaolin) = 51–69 mm
Lysis	LI30, LI60, ML	CL30, CL60, CL

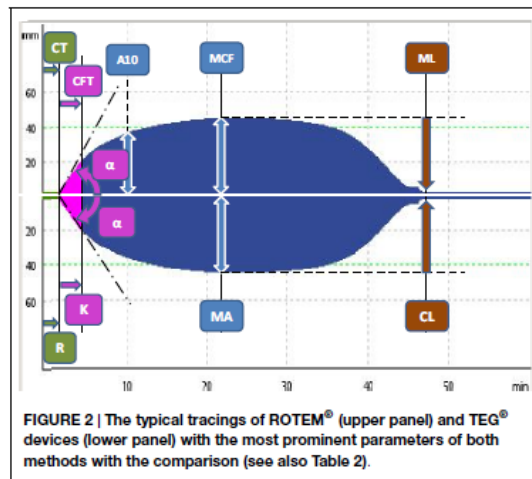


FIGURE 2 | The typical tracings of ROTEM® (upper panel) and TEG® devices (lower panel) with the most prominent parameters of both methods with the comparison (see also Table 2).

the consumption and dilution-limited crystalloid infusions and the use of massive transfusion protocols with 1:1:1 proportion of fresh-frozen plasma, platelet concentrates and erythrocytes (sometimes termed "hemostatic" or "whole blood" resuscitation) were proposed (11). In more than 30 studies (mostly retrospective or observational), this approach was associated with improved survival (even after the survival bias being acknowledged) (12, 13), and it is currently widely adopted in North America (14). However, in recently published observations, even this aggressive high ratio of blood component therapy (1:1 fresh-frozen plasma to packed red blood cells) was unable to reverse the TIC (15, 16). Moreover, massive transfusion protocols expose patients to risks associated with transfusion, including immune reactions or transfusion-related acute lung injury (17).

In the recent years, several important findings were published altering the simplistic "consumption/dilution" view on TIC (18, 19). Rourke et al. (20) described the association of TIC with low levels of fibrinogen hypothesizing that the consumption of fibrinogen occurs in much more faster pace than that of other factors in trauma bleeding. Actually, only limited number of

trauma patients (about 20%) experience severe deficiency of clotting factors, namely factor V (21). Few studies verified this finding of trauma-associated hypofibrinogenemia (22, 23). Faster turnaround of fibrinogen associated with hyperfibrinolysis is another reason for hypofibrinogenemia in some patients. Direct tissue trauma, organ hypoperfusion (24), endothelial disruption (25), or protein C activation was found to contribute for increased plasmin formation and fibrin degradation (26–28). The real proportion of patients experiencing trauma-associated hyperfibrinolysis is unknown. Severe hyperfibrinolysis defined as more than 15% lysis observed within 30 min after reaching maximal clot amplitude was described in more than 5% of patients and associated with 80% fatality rate (Table 3). But even fibrinolysis of much milder extent (3% lysis in 30 min derived from TEG® measurement) was associated with increased transfusion needs and higher mortality (29). If the survival benefit of antifibrinolytics is observed in the recent large multi-centric CRASH-2 trial, one may hypothesize that hyperfibrinolysis occurs much more frequently than previously thought. These findings promoted the use of fibrinogen concentrates as well as the use of antifibrinolytic agents in routine praxis.

TABLE 3 | The occurrence of trauma-associated hyperfibrinolysis.

	Population	Hyperfibrinolysis incidence	Mortality
Levrat (30)	87	6%	100%
Carroll (31)	161	2.5%	67%
Schochl (32)	Not available	33 pts	88%
Tauber (33)	334	6.8%	85.7%
Kashuk (34)	61	18%	64%
Global population	643	6.7%	80.9%

Viscoelastic methods helped to delineate these most prominent features of what we call nowadays acute trauma coagulopathy. Both low fibrinogen levels and fibrinolysis are diagnosable with the use of VEM-specific tests in real time. Hence, these methods can substantially contribute to the management of acute trauma-associated bleeding (35). Several goal-oriented protocols are available in literature helping to couple the VEM test results with proper treatment (36) (see also Figure 3 for authors' own institution protocol). The early administration of tranexamic acid (sometimes even in the prehospital setting) and goal-oriented fibrinogen or supplementation of coagulation factors decreased the use of blood products, namely fresh-frozen plasma. The so-called plasma-free approach, in which factor concentrates are only used for coagulation management, has evolved in some institutions in the extreme. This approach may further decrease the risks of blood products therapy. However, the goal-oriented coagulation management and plasma-free approach in trauma victims are still a matter of debate. Some observation studies have demonstrated the significant drop in use of blood products (37–40), but no prospective randomized trial compared the plasma-free VEM-goal-oriented treatment with the massive transfusion protocols (41). Nevertheless, in view of this evidence, the use of VEM as a guide of bleeding management in trauma victims was upgraded to "1C" in the most recent European Trauma Treatment Guidelines (42).

VEM for Perioperative Care

Unlike the use of VEM in acute trauma care, the utility of these methods for managing acute bleeding in cardiac or hepatic surgery is much more established in the literature. Both named as clinical scenarios are often coupled with the coagulopathy of complex origin, which may be very difficult to assess using standard laboratory test. In patients undergoing cardiac bypass surgery, several factors can impede blood clotting making the management very demanding: the exposition of blood components to the extracorporeal circuit, possible coagulation factors dilution and/or consumption, use of heparin or other anticoagulants, and finally chronic antiplatelet mediation (43). VEM assays able to eliminate heparin influence (HEPTM or Kaolin/Heparinase/TEG) may help to distinguish between residual heparinization and other sources of bleeding. In a similar way, blood clotting in patients undergoing orthotopic liver transplantation or large liver resection may be altered by chronic liver disease with the malproduction of pro- and anti-coagulant factors not only by major blood loss and postoperative acute liver failure but also by the fibrinolytic shutdown and procoagulant state

(44). VEM devices are not able to elucidate all of these problems (see Limitations of Contemporary VEM Analyses) but, unlike standard methods, may better assess the dynamic balance of the secondary hemostasis and lysis (45).

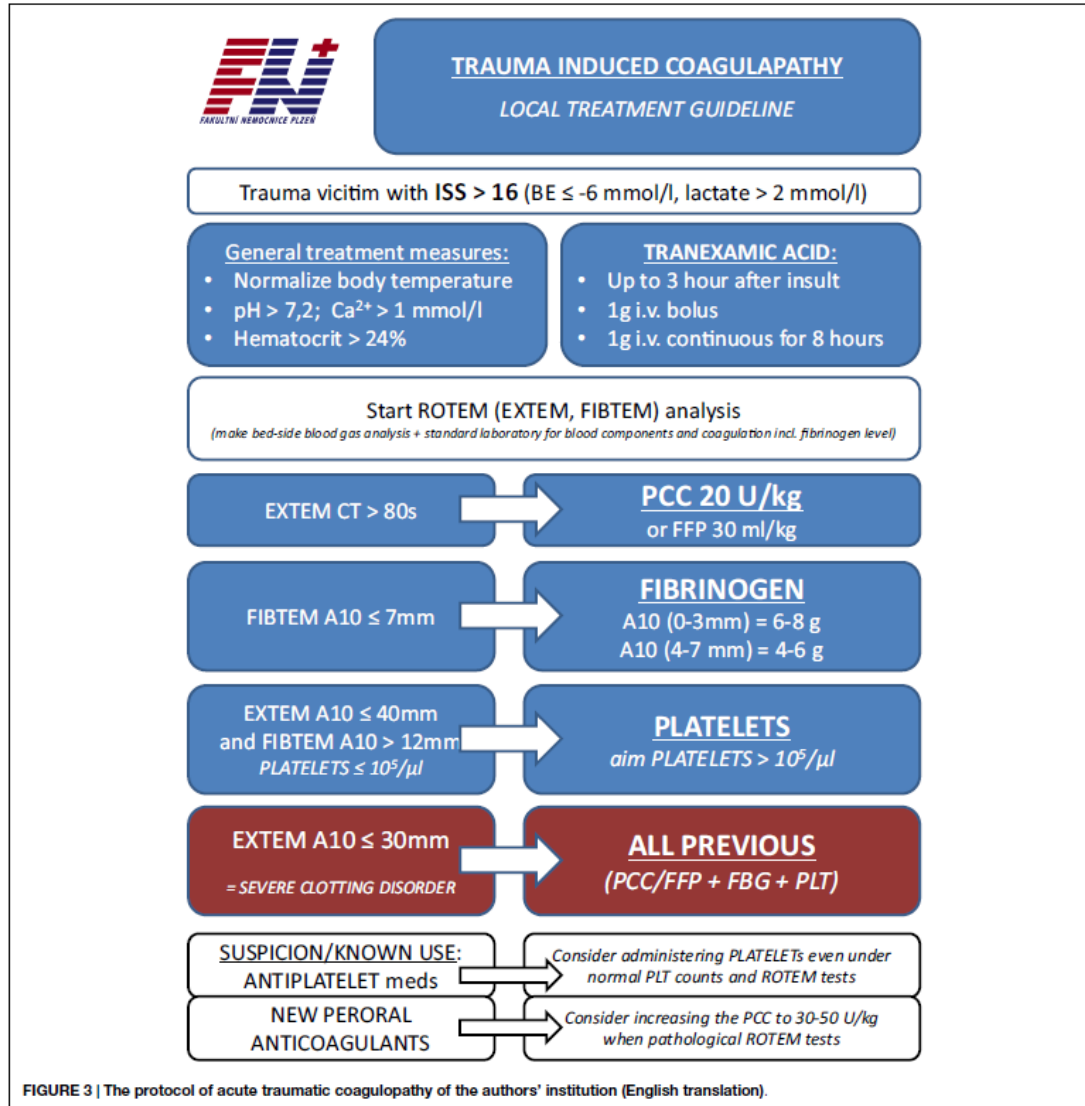
Several studies were published in recent years using TEG[®] or ROTEM[®] driven protocols of care especially in cardiothoracic procedures. Wikkelsoe's Cochrane review group (46) managed to identify nine randomized trials (eight cardiothoracic and one orthotopic liver transplantation) showing the overall benefit of VEM-managed patients in surrogate markers like bleeding or number of used blood products. More recently, Weber et al. (47) showed significant decrease not only in the use of blood products or bleeding risk but also in 6-month mortality and demonstrated overall economic benefit. The National Institute for Health and Care Excellence recommends in its recent guidelines that TEG[®] and ROTEM[®] devices may be used to help monitor blood clotting during and after the heart surgery (48).

There is a sparse evidence of using the VEM for other procedures associated with the risk of major bleeding (i.e., obstetric). During pregnancy, the coagulation system changes in a very complex way meeting its peak at the moment of delivery. Unlike other situations, the postpartum hemorrhage is often associated with both increased (and disseminated) thrombi generation and bleeding due to the consumption of coagulation factors and the fibrin lysis. The use of VEM can help significantly in the nonsurgical management of severe postpartum hemorrhage (49); however, this proposal is built on assumptions based on acute trauma or cardiothoracic care.

Perspectives of VEM Analysis

The utility of VEM for management of bleeding has significantly expanded the knowledge and also the use of these devices among the anesthesiologists and the critical care physicians. However, it seems that the applicability reaches much further than the initial trauma or perioperative bleeding risk assessment. Several authors have studied the utility of VEM for the assessment of sepsis-associated coagulopathy (50, 51). The association of VEM diagnosed hypocoagulability with the severity of disease, and mortality was evidenced in recent systematic review (52). However, having only low number of relevant studies and rather complex nature of sepsis-associated coagulopathy, possibly more data are needed before the routine use of VEM for this indication.

In the recent years, several authors have demonstrated that VEM are able to assess not only the hypocoagulable phenotype but also the hypercoagulable phenotype, which develops as a contra regulatory mechanism several hours or days after traumatic or surgical injury (53). Hypercoagulability assessed using the standard VEM variables (clotting time, initial angle, or maximal firmness) was demonstrated to be associated with the rate of thromboembolic events in the later course of illness (5, 54). Park et al. (55) demonstrated that trauma patients with subsequent pulmonary embolization had increased angle and amplitude of clot formation within first 48 h as compared with the control group, but no difference in standard coagulation tests was observed. Recently, Müller et al. (56) used VEM tests (total clot strength – G) to separate patients with multiple trauma into those having hypo-



normo-, and hypercoagulable states. A hypercoagulable profile ($G \geq 11.7 \text{ dynes cm}^{-2}$) was observed in 10% of trauma population. Using novel parameters obtainable from the VEM curve, Gonzalez et al. (8) were able to separate the platelet and enzymatic hypercoagulability. This new insight enabled by VEM to monitor the hypercoagulable phenotype may significantly affect the way how we would possibly prescribe thromboprophylaxis for the years to come. It was concluded by Patel (57) that most thromboembolic events occurred not only because the thromboprophylaxis was not prescribed, but also because it was not effective. The use of VEM not only for goal-directed bleeding management but

also for the thromboprophylaxis seems to be alluring; however, nowadays we are lacking data for such approach. Definitely, before the routine application of VEM for thromboprophylaxis management, more specific tests for the assessment of anticoagulants use and their effectivity (see Limitations of Contemporary VEM Analyses) and possibly also new variables are needed.

Limitations of Contemporary VEM Analyses

The coagulation assessment of VEM using full blood is much more complex than the standard laboratory tests. Unlike standard

methods performed under optimal conditions (often 37°C), most VEM devices are able to adapt to the actual body temperature. However, some aspects of *in vivo* clotting are immeasurable by this method. First, most of contemporary practiced VEM assays use decalcinated blood for practical reason; hence, calcium levels have to be tested separately. The historical TEG method used native blood, where the NATEM also enables to alleviate this, but the use of native (calcinated) blood cannot account for the time between clotting commencement (blood taking) and initiation of the exam. More importantly, all the VEM tests can only assess the secondary hemostasis. Given the cellular theory of hemostasis, the influence of endothelium–platelet interaction (primary hemostasis) cannot be examined. Because most of the generally used antiaggregant medication influences primary hemostasis either by affecting the cyclooxygenase-1 (aspirin or other nonsteroidal anti-inflammatory drugs) or by blocking the adenosine-di-phosphate receptor (clopidogrel and similar substances), current VEM tests are blind to their effect. The ROTEM platelet[®] platform introduced recently combines the VEM with two-channel multiplate aggregometry enabling to assess the effect of common antiplatelet medication. Similarly, the “Platelet Mapping” TEG modality uses ADP + arachidonic acid to stimulate and analyze platelet aggregation. Use and effect of such POCT for clinical routine were not tested yet.

Furthermore, the influence of new anticoagulants (direct thrombin inhibitors – dabigatran, argatroban; direct factor Xa inhibitors – rivaroxaban, apixaban) as well as of low-molecular weight heparins (specifically anti-Xa activity) on VEM assays is not described well in the literature. All these anticoagulants affect the secondary hemostasis, which should make them evaluable by the VEM tests. However, Schaden et al. (10) demonstrated limited correlation between clotting time values and anti-Xa activity measured by classical INTEM test, which improved when specific tests (PiCT – prothrombinase-induced clotting or LowTF – low-tissue factor activated modification) were applied. Eller et al. (58) demonstrated that ROTEM[®] assessed clotting time was able to assess the *in vitro* therapeutic concentrations of most of the tested novel per oral anticoagulants (but fondaparinux). However, the prolongation of clotting time is a very unspecific marker that

may delay time to proper treatment in case of need. Ecarin modification of ROTEM tests was used by Schaden (9) to improve the significance toward argatroban recently. Whether these novel modifications will help in elucidating the effect of other novel anticoagulants is still unresolved. Moreover, these more specific tests are not clinically available and therefore not routinely performed. This makes the assessment of anticoagulation via VEM tests elusive.

Conclusion

Viscoelastic methods of coagulation assessment offer time-relevant information about the function of secondary hemostasis. Based on their assessment, a goal-oriented treatment of trauma-associated coagulopathy is feasible decreasing the exposition to blood products and associated risks. In patients undergoing cardiac or liver surgery, the use of VEM was found to improve care, and similar findings may be also expected from the other major bleeding scenarios. The use of VEM in other situations (i.e., septic coagulopathy, hypercoagulation assessment) might be enabled in the near future. But as with any other monitoring tools, it is not the device to blame or honor. The VEM can affect patients' outcomes only when we will use them and find treatments based on the derived variables affecting patients' outcome, which should be the agenda of our research activities for the next few years.

Authors Contribution

JB wrote the main body of the manuscript, and JZ and JK significantly participated on the literature review and critically reviewed the manuscript; all the authors approved the final form of the text.

Acknowledgments

The work was supported by the Charles University research project P36 – PRVOUK and by the National Sustainability Program I (NPU I) Nr. LO1503 provided by the Ministry of Education Youth and Sports of the Czech Republic.

References

- Hartert H. Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie, einem neuen Untersuchungsverfahren. *Klin Wochenschr* (1948) **26**(37):577–83. doi:10.1007/BF01697545
- Lier H, Böttiger BW, Hinkelbein J, Krep H, Bernhard M. Coagulation management in multiple trauma: a systematic review. *Intensive Care Med* (2011) **37**(4):572–82. doi:10.1007/s00134-011-2139-y
- Woolley T, Midwinter M, Spencer P, Watts S, Doran C, Kirkman E. Utility of interim ROTEM[®] values of clot strength, A5 and A10, in predicting final assessment of coagulation status in severely injured battle patients. *Injury* (2013) **44**(5):593–9. doi:10.1016/j.injury.2012.03.018
- Davenport R, Manson J, DeAth H, Platton S, Coates A, Allard S, et al. Functional definition and characterization of acute traumatic coagulopathy. *Crit Care Med* (2011) **39**(12):2652–8. doi:10.1097/CCM.0b013e3182281af5
- Hincker A, Feit J, Sladen RN, Wagener G. Rotational thromboelastometry predicts thromboembolic complications after major non-cardiac surgery. *Crit Care* (2014) **18**(5):549. doi:10.1186/s13054-014-0549-2
- Ganter MT, Hofer CK. Coagulation monitoring: current techniques and clinical use of viscoelastic point-of-care coagulation devices. *Anesth Analg* (2008) **106**(5):1366–75. doi:10.1213/ane.0b013e318168b367
- Keene DD, Nordmann GR, Woolley T. Rotational thromboelastometry-guided trauma resuscitation. *Curr Opin Crit Care* (2013) **19**(6):605–12. doi:10.1097/MCC.0000000000000021
- Gonzalez E, Kashuk JL, Moore EE, Silliman CC. Differentiation of enzymatic from platelet hypercoagulability using the novel thrombelastography parameter delta (delta). *J Surg Res* (2010) **163**(1):96–101. doi:10.1016/j.jss.2010.03.058
- Schaden E, Schober A, Hacker S, Kozek-Langenecker S. Ecarin modified rotational thrombelastometry: a point-of-care applicable alternative to monitor the direct thrombin inhibitor argatroban. *Wien Klin Wochenschr* (2013) **125**(5–6):156–9. doi:10.1007/s00508-013-0327-1
- Schaden E, Schober A, Hacker S, Spiss C, Chiari A, Kozek-Langenecker S. Determination of enoxaparin with rotational thrombelastometry using the prothrombinase-induced clotting time reagent. *Blood Coagul Fibrinolysis* (2010) **21**(3):256–61. doi:10.1097/MBC.0b013e328337014c

11. Dutton RP. Haemostatic resuscitation. *Br J Anaesth* (2012) **109**(Suppl 1):i39–46. doi:10.1093/bja/aes389
12. Ho AMH, Dion PW, Yeung JHH, Holcomb JB, Critchley LAH, Ng CSH, et al. Prevalence of survivor bias in observational studies on fresh frozen plasma: erythrocyte ratios in trauma requiring massive transfusion. *Anesthesiology* (2012) **116**(3):716–28. doi:10.1097/ALN.0b013e318245c47b
13. Miller TE. New evidence in trauma resuscitation – is 1:1:1 the answer? *Perioper Med (Lond)* (2013) **2**(1):13. doi:10.1186/2047-0525-2-13
14. Dutton RP. Management of traumatic haemorrhage – the US perspective. *Anaesthesia* (2015) **70**(Suppl 1):108–11. doi:10.1111/anae.12894
15. Khan S, Brohi K, Chana M, Raza I, Stanworth S, Gaarder C, et al. Hemostatic resuscitation is neither hemostatic nor resuscitative in trauma hemorrhage. *J Trauma Acute Care Surg* (2014) **76**(3):561–7. doi:10.1097/TA.000000000000146 discussion 567.
16. Khan S, Davenport R, Raza I, Glasgow S, DeAth HD, Johansson PI, et al. Damage control resuscitation using blood component therapy in standard doses has a limited effect on coagulopathy during trauma hemorrhage. *Intensive Care Med* (2015) **41**(2):239–47. doi:10.1007/s00134-014-3584-1
17. Seghatchian J, Samama MM. Massive transfusion: an overview of the main characteristics and potential risks associated with substances used for correction of a coagulopathy. *Transfus Apher Sci* (2012) **47**(2):235–43. doi:10.1016/j.transci.2012.06.001
18. Frith D, Brohi K. The pathophysiology of trauma-induced coagulopathy. *Curr Opin Crit Care* (2012) **18**(6):631–6. doi:10.1097/MCC.0b013e31823599ab9
19. Cap A, Hunt B. Acute traumatic coagulopathy. *Curr Opin Crit Care* (2014) **20**(6):638–45. doi:10.1097/MCC.0000000000000158
20. Rourke C, Curry N, Khan S, Taylor R, Raza I, Davenport R, et al. Fibrinogen levels during trauma hemorrhage, response to replacement therapy, and association with patient outcomes. *J Thromb Haemost* (2012) **10**(7):1342–51. doi:10.1111/j.1538-7836.2012.04752.x
21. Rizoli SB, Scarpellini S, Callum J, Nascimento B, Mann KG, Pinto R, et al. Clotting factor deficiency in early trauma-associated coagulopathy. *J Trauma* (2011) **71**(5 Suppl 1):S427–34. doi:10.1097/TA.0b013e318232e5ab
22. Inaba K, Karamanos E, Lustenberger T, Schöchl H, Shulman I, Nelson J, et al. Impact of fibrinogen levels on outcomes after acute injury in patients requiring a massive transfusion. *J Am Coll Surg* (2013) **216**(2):290–7. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2012.10.017
23. Hagemo JS, Stanworth S, Juffermans NP, Brohi K, Cohen M, Johansson PI, et al. Prevalence, predictors and outcome of hypofibrinogenemia in trauma: a multicentre observational study. *Crit Care* (2014) **18**(2):R52. doi:10.1186/cc13798
24. Frith D, Goslings JC, Gaarder C, Maegele M, Cohen MJ, Allard S, et al. Definition and drivers of acute traumatic coagulopathy: clinical and experimental investigations. *J Thromb Haemost* (2010) **8**(9):1919–25. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.03945.x
25. Johansson PI, Stensballe J, Rasmussen LS, Ostrowski SR. A high admission syndecan-1 level, a marker of endothelial glycocalyx degradation, is associated with inflammation, protein C depletion, fibrinolysis, and increased mortality in trauma patients. *Ann Surg* (2011) **254**(2):194–200. doi:10.1097/SLA.0b013e318226113d
26. Gando S, Tede I, Kubota M. Posttrauma coagulation and fibrinolysis. *Crit Care Med* (1992) **20**(5):594–600. doi:10.1097/00003246-199205000-00009
27. Cohen MJ, Call M, Nelson M, Calfee CS, Esmon CT, Brohi K, et al. Critical role of activated protein C in early coagulopathy and later organ failure, infection and death in trauma patients. *Ann Surg* (2012) **255**(2):379–85. doi:10.1097/SLA.0b013e318235d9e6
28. Schöchl H, Voelckel W, Maegele M, Solomon C. Trauma-associated hyperfibrinolysis. *Hamostaseologie* (2012) **32**(1):22–7. doi:10.5482/ha-1178
29. Chapman MP, Moore EE, Ramos CR, Ghasabian A, Harr JN, Chin TL, et al. Fibrinolysis greater than 3% is the critical value for initiation of antifibrinolytic therapy. *J Trauma Acute Care Surg* (2013) **75**(6):961–7. doi:10.1097/TA.0b013e3182aa9c9f discussion 967.
30. Levrat A, Gros A, Rugeri L, Inaba K, Floccard B, Negrier C, et al. Evaluation of rotation thrombelastography for the diagnosis of hyperfibrinolysis in trauma patients. *Br J Anaesth* (2008) **100**(6):792–7. doi:10.1093/bja/aen083
31. Carroll RC, Craft RM, Langdon RJ, Clanton CR, Snider CC, Wellons DD, et al. Early evaluation of acute traumatic coagulopathy by thrombelastography. *Trans Res* (2009) **154**(1):34–9. doi:10.1016/j.trsl.2009.04.001
32. Schöchl H, Frietsch T, Pavelka M, Jambor C. Hyperfibrinolysis after major trauma: differential diagnosis of lysis patterns and prognostic value of thrombelastometry. *J Trauma* (2009) **67**(1):125–31. doi:10.1097/TA.0b013e31818b2483
33. Tauber H, Innerhofer P, Breitkopf R, Westermann I, Beer R, El Attal R, et al. Prevalence and impact of abnormal ROTEM(R) assays in severe blunt trauma: results of the 'Diagnosis and Treatment of Trauma-Induced Coagulopathy (DLA-TRE-TIC) study'. *Br J Anaesth* (2011) **107**(3):378–87. doi:10.1093/bja/aer158
34. Kashuk JL, Moore EE, Sawyer M, Wohlauser M, Pezold M, Barnett C, et al. Primary fibrinolysis is integral in the pathogenesis of the acute coagulopathy of trauma. *Ann Surg* (2010) **252**(3):434–42. doi:10.1097/SLA.0b013e3181f09191 discussion 443.
35. Spahn DR. TEG®- or ROTEM®-based individualized goal-directed coagulation algorithms: don't wait – act now! *Crit Care* (2014) **18**(6):637. doi:10.1186/s13054-014-0637-3
36. Schöchl H, Maegele M, Solomon C, Görlinger K, Voelckel W. Early and individualized goal-directed therapy for trauma-induced coagulopathy. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* (2012) **20**:15. doi:10.1186/1757-7241-20-15
37. Schöchl H, Nienaber U, Hofer G, Voelckel W, Jambor C, Scharbert G, et al. Goal-directed coagulation management of major trauma patients using thrombelastometry (ROTEM)-guided administration of fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate. *Crit Care* (2010) **14**(2):R55. doi:10.1186/cc8948
38. Schöchl H, Nienaber U, Maegele M, Hochleitner G, Primavesi F, Steitz B, et al. Transfusion in trauma: thrombelastometry-guided coagulation factor concentrate-based therapy versus standard fresh frozen plasma-based therapy. *Crit Care* (2011) **15**(2):R83. doi:10.1186/cc10078
39. Kashuk JL, Moore EE, Le T, Lawrence J, Pezold M, Johnson JL, et al. Noncritrated whole blood is optimal for evaluation of postinjury coagulopathy with point-of-care rapid thrombelastography. *J Surg Res* (2009) **156**(1):133–8. doi:10.1016/j.jss.2009.03.046
40. Nardi G, Agostini V, Rondinelli B, Russo E, Bastianini B, Bini G, et al. Trauma-induced coagulopathy: impact of the early coagulation support protocol on blood product consumption, mortality and costs. *Crit Care* (2015) **19**(1):83. doi:10.1186/s13054-015-0817-9
41. Da Luz LT, Nascimento B, Shankarakutty AK, Rizoli S, Adhikari NK. Effect of thrombelastography (TEG®) and rotational thrombelastometry (ROTEM®) on diagnosis of coagulopathy, transfusion guidance and mortality in trauma: descriptive systematic review. *Crit Care* (2014) **18**(5):518. doi:10.1186/s13054-014-0518-9
42. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care* (2013) **17**(2):R76. doi:10.1186/cc12685
43. Johansson PI, Solbeck S, Genet G, Stensballe J, Ostrowski SR. Coagulopathy and hemostatic monitoring in cardiac surgery: an update. *Scand Cardiovasc J* (2012) **46**(4):194–202. doi:10.3109/14017431.2012.671487
44. Lisman T, Porte RJ. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood* (2010) **116**(6):878–85. doi:10.1182/blood-2010-02-261891
45. Clevenger B, Mallett SV. Transfusion and coagulation management in liver transplantation. *World J Gastroenterol* (2014) **20**(20):6146–58. doi:10.3748/wjg.v20.i20.6146
46. Wikkelsøe AJ, Afshari A, Wetterslev J, Brok J, Moeller AM. Monitoring patients at risk of massive transfusion with thrombelastography or thrombelastometry: a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand* (2011) **55**(10):1174–89. doi:10.1111/j.1399-6576.2011.02534.x
47. Weber CF, Görlinger K, Meininger D, Herrmann E, Bingold T, Moritz A, et al. Point-of-care testing: a prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. *Anesthesiology* (2012) **117**(3):531–47. doi:10.1097/ALN.0b013e318264c644
48. National Institute for Health and Care Excellence. *Detecting, Managing and Monitoring Haemostasis: Viscoelastic Point-of-Care Testing (ROTEM, TEG and Sonoclot Systems) [Internet]*. (2014). Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/dg13>
49. Solomon C, Collis RE, Collins PW. Haemostatic monitoring during postpartum haemorrhage and implications for management. *Br J Anaesth* (2012) **109**(6):851–63. doi:10.1093/bja/aes361
50. Brenner T, Schmidt K, Delang M, Mehrabi A, Bruckner T, Lichtenstern C, et al. Viscoelastic and aggregometric point-of-care testing in patients with septic

- shock – cross-links between inflammation and haemostasis. *Acta Anaesthesiol Scand* (2012) **56**(10):1277–90. doi:10.1111/j.1399-6576.2012.02750.x
51. Haase N, Ostrowski SR, Wetterslev J, Lange T, Møller MH, Toussi H, et al. Thromboelastography in patients with severe sepsis: a prospective cohort study. *Intensive Care Med* (2015) **41**(1):77–85. doi:10.1007/s00134-014-3552-9
52. Müller MC, Meijers JCM, Vroom MB, Juffermans NP. Utility of thromboelastography and/or thromboelastometry in adults with sepsis: a systematic review. *Crit Care* (2014) **18**(1):R30. doi:10.1186/cc13721
53. Yang Y, Yao Z, Dai W, Shi P, Luo L, Zhang C. Changes of thromboelastography in patients undergoing elective primary total knee and total hip replacement with low molecular heparin prophylaxis. *J Orthop Surg Res* (2014) **9**:52. doi:10.1186/s13018-014-0052-0
54. Bai J, Zheng QW, Fu SH, Li XX, Li YR, Zhou Y, et al. Association between thromboelastography system and thromboembolic and bleeding events in Chinese aged people. *Int J Clin Exp Med* (2013) **6**(4):310–9.
55. Park MS, Martini WZ, Dubick MA, Salinas J, Butenas S, Kheirabadi BS, et al. Thromboelastography as a better indicator of hypercoagulable state after injury than prothrombin time or activated partial thromboplastin time. *J Trauma* (2009) **67**(2):266–75; discussion 275–6. doi:10.1097/TA.0b013e3181ae6f1c
56. Müller M, Balvers K, Binnekade JM, Curry N, Stanworth S, Gaarder C, et al. Thromboelastometry and organ failure in trauma patients: a prospective cohort study. *Crit Care* (2014) **18**(6):687. doi:10.1186/s13054-014-0687-6
57. Patel R, Cook DJ, Meade MO, Griffith LE, Mehta G, Rocker GM, et al. Burden of illness in venous thromboembolism in critical care: a multicenter observational study. *J Crit Care* (2005) **20**(4):341–7. doi:10.1016/j.jcrc.2005.09.014
58. Eller T, Busse J, Dittrich M, Flieder T, Alban S, Knabbe C, et al. Dabigatran, rivaroxaban, apixaban, argatroban and fondaparinux and their effects on coagulation POC and platelet function tests. *Clin Chem Lab Med* (2014) **52**(6):835–44. doi:10.1515/cclm-2013-0936

Conflict of Interest Statement: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2015 Benes, Zatloukal and Kletecka. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

6.2.3 Cost analysis of the stroke volume variation guided perioperative hemodynamic optimization – an economic evaluation of the SVVOPT trial results.

Autoři: Benes J, Zatloukal J., Simanova A, Chytra I, Kasal E.

Publikováno v časopisu *BMC Anesthesiol.* 2014 22;14:40. doi:

10.1186/1471-2253-14-40.PMID:24891837; impakt faktor časopisu 1,32

Článek demonstruje ekonomickou výhodnost perioperační hemodynamické optimalizace za využití přístroje Vigileo FloTrac.

Přístroj Vigileo FloTrac byl využíván i v rámci studie, která je předmětem disertační práce.

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Cost analysis of the stroke volume variation guided perioperative hemodynamic optimization – an economic evaluation of the SVOPT trial results

Jan Benes*, Jan Zatloukal, Alena Simanova, Ivan Chytra and Eduard Kasal

Abstract

Background: Perioperative goal directed therapy (GDT) can substantially improve the outcomes of high risk surgical patients as shown by many clinical studies. However, the approach needs initial investment and can increase the already very high staff workload. These economic imperatives may be at least partly responsible for weak adherence to the GDT concept. A few models are available for the evaluation of GDT cost-effectiveness, but studies of real economic data based on a recent clinical trial are lacking. In order to address this we have performed a retrospective analysis of the data from the "Intraoperative fluid optimization using stroke volume variation in high risk surgical patients" trial (ISRCTN95085011).

Methods: The health-care payers perspective was used in order to evaluate the perioperative hemodynamic optimization costs. Hospital invoices from all patients included in the trial were extracted. A direct comparison between the study (GDT, N = 60) and control (N = 60) groups was performed. A cost tree was constructed and major cost drivers evaluated.

Results: The trial showed a significant improvement in clinical outcomes for GDT treated patients. The mean cost per patient were lower in the GDT group 2877 ± 2336€ vs. 3371 ± 3238€ in controls, but without reaching a statistical significance (p = 0.596). The mean cost of all items except for intraoperative monitoring and infusions were lower for GDT than control but due to the high variability they all failed to reach statistical significance. Those costs associated with clinical care (68 ± 177€ vs. 212 ± 593€; p = 0.023) and ward stay costs (213 ± 108€ vs. 349 ± 467€; p = 0.082) were the most important differences in favour of the GDT group.

Conclusions: Intraoperative fluid optimization with the use of stroke volume variation and Vigileo/FloTrac system showed not only a substantial improvement of morbidity, but was associated with an economic benefit. The cost-savings observed in the overall costs of postoperative care trend to offset the investment needed to run the GDT strategy and intraoperative monitoring.

Trial registration: ISRCTN95085011

Keywords: Hemodynamic optimization, Cost-effectiveness, Fluid optimization

Background

Due to the recent economic situation in Europe financial resources in healthcare are becoming increasingly limited. Under these circumstances cost-effectiveness, or preferably cost savings, from new therapeutic approaches may be vital for their adoption, especially, if these new treatments

are accompanied by higher initial acquisition or maintenance costs. Hemodynamic optimization and goal directed therapy (GDT) of high risk surgical patients improves postoperative outcomes by decreasing the number of complications and hospital length of stay as showed by many clinical trials and meta-analyses [1-3]. Additionally, according to pooled data from recently published meta-analysis an impact on postoperative mortality may be observed in the groups with high control-group mortality [4]. The reality though is that overall adoption of

* Correspondence: benesj@fnplzen.cz

Department of Anaesthesia and Intensive Care Medicine, Charles University Medical School and Teaching Hospital, Alej svobody 80, 304 60 Pilsen, Czech Republic



© 2014 Benes et al.; licensee BioMed Central Ltd. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly credited.

perioperative GDT is very low among European and American anaesthesiologists [5] and a lack of data on an economic benefit may be an important reason why. For example, if a comprehensive investment (financial and practice orientated) is needed, hospital administrators and insurance companies may not be willing to cover these expenses.

There are limited economic data regarding perioperative GDT published so far. In 1997 an economic evaluation of a study by Boyd [6] was performed by Guest [7] showing a decreased economic burden using pulmonary artery catheter for preoperative hemodynamic optimization. Later, similar results were published by Fenwick [8] based on the Wilson optimization trial [9]. Both of the original clinical studies used pulmonary artery catheter for guiding fluid optimization and in one [9] the patients were admitted to the hospital ICU the day before surgery in order to perform preoperative tuning-up. Nowadays, neither the device nor the preoperative GDT are relevant to contemporary practice. The development of less invasive devices has enabled the use of routine GDT in an intermediate to high risk population and studies performed intraoperatively and also in the early postoperative period have shown comparable results to preoperative treatment. All of these issues are highly relevant for potential economic decision making.

More relevant are two recent studies both using an economic modelling approach based on meta-analysis of clinical trials. Mowatt et al. [10] performed an economic evaluation of oesophageal Doppler use where for both the worst and best scenarios the use of this technology was deemed cost-effective. Another cost-effectiveness evaluation was performed by a Swedish group [11] where data from a mix of different devices and GDT strategies were used as model inputs applied to the clinical results of elderly patients with hip-fracture. These results also stressed the potential of perioperative GDT to be not only cost-effective but also cost saving with substantial clinical benefits. Nevertheless, despite these publications an evaluation based on real economic data coming from a study using less invasive device in high risk patients is lacking. To address this we decided to perform a retrospective, health care payers perspective, economic evaluation of the Intraoperative fluid optimisation using stroke volume variation in high risk surgical patients (SVVOPT) trial [12]. Our hypothesis was that the observed improvement in clinical outcomes with GDT would result in lower costs compared with the control arm.

The SVVOPT study used a novel, less invasive Vigileo/FloTrac system for the intraoperative fluid and hemodynamic optimization of high risk surgical patients. In total 120 patients were equally and randomly distributed

into intervention (GDT, N = 60) and control group (Control, N = 60). The goal of fluid intervention in the GDT group was stroke volume variation (SVV) lower than 10% and cardiac index (CI) higher than 2.5 l/min/m². Infusions of colloids and dobutamine were used in order to reach these goals. Considerable outcome benefit regarding number (34 vs. 78; p = 0.007) and rate (18 vs. 35 patients; p = 0.003) of postoperative complications was observed in the GDT group using an intention-to-treat approach. Additionally, in the per protocol analysis of patients with performed optimization the hospital length of stay was significantly shorter. There was no difference in number of deaths, but the study was not designed to be powered to prove a mortality benefit.

Methods

The original SVVOPT study ran from July 2007 until May 2009 and enrolled 120 patients equally and randomly distributed into intervention and control groups. Written informed consent and approval of the local ethics committee of the Charles University Hospital in Plzen, Czech Republic was provided for the study. All economic data were routinely collected in the form of individual invoices issued for the health care payer at discharge. In order to avoid bias where possible due to the retrospective design, two of the authors here (JZ and AS) who were not part of the original trial and unaware of the patient treatment group allocation performed the extraction of the economic data. In order to evaluate the major drivers the costs were separated into 10 categories: anaesthesia, monitoring, infusion and blood product associated costs, further postoperative ward and ICU stay, clinical examination and procedures, laboratory diagnostics, antimicrobial agents, radio-diagnostics and others. In order to try and avoid large confounding factors, the costs of the surgical procedure, postoperative analgesia and preoperative stay were excluded from the final sum. However, in order to fully account the cost of GDT the monitoring relevant costs (Vigileo device and 60 FloTrac monitoring sets) were captured. These payments were not reimbursed by the payer, but are relevant for the future decision. As the study was performed in the Czech Republic some specifics of healthcare reimbursement should be mentioned:

- All clinical investigations are evaluated with a number of points, these points are fully reimbursed by the insurance company according to the actual course (this changed once during the study period and was increased accordingly).
- Some materials used (central venous catheters, parenteral nutrition, all antimicrobial agents, blood products, radio-contrast dye and other) are also reimbursed.

- Other materials (peripheral or arterial catheters, urinary catheters, usual medication, etc.) are reimbursed in lump sum payments and are billed in a *per diem* fee according to patient category of care.
- Finally, some medical services are neither charged to the patient nor the payer. From these only the costs of study specific material were included in the study: Vigileo machine – 6100 €, FloTrac monitoring sets – 175 € each, and intravenous infusions.

All sums were obtained in Czech Crowns (CZK) and converted to Euros (€) according to a mean exchange rate for the study period (25 CZK per 1 €). Any fluctuations in this rate according to data obtained from the Czech National Bank were very small making the potential bias irrelevant. No consideration of inflation was included in the calculations due to the relatively short study period.

To assess the economic benefit of the intervention the following analyses were performed: Firstly, the total costs of both study groups and subcategories of patients with and without complications were analyzed. A cost tree (Figure 1) was constructed for these variables: treatment allocation as first branch and complication occurrence (as the major clinical outcome) as the second branch. For each branch a number of patients, total costs and their proportions were calculated. It is difficult to assess the cost-effectiveness ratio for GDT versus control in this retrospective study as it was underpowered to demonstrate a mortality benefit and although there was an obvious morbidity benefit (i.e. fewer complications

for GDT) no patient related endpoints such as quality of life were prospectively collected. Therefore rather than complicate the analysis unnecessarily the results here are presented only in the form of costs. A discussion on the implications of this are included at the end of this report.

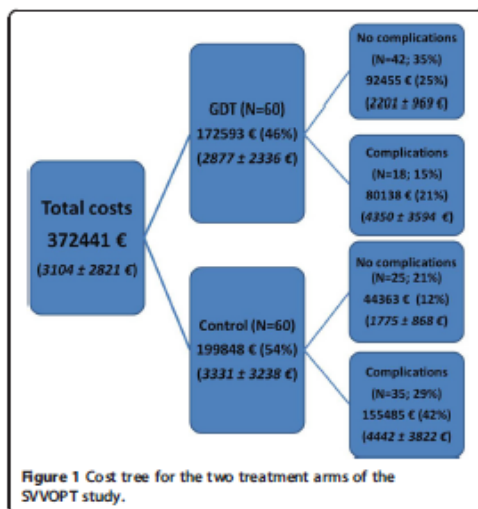
In addition to the overall cost analysis an analysis of specific reimbursement groups was performed in order to identify the major cost drivers and their importance to the total costs according to the treatment allocation. The costs are reported as both mean (standard deviation) and median (interquartile range) as proposed by Briggs [13] as means are less prone to reduce the impact of extreme values and hence enable better description of costs across a patients sample. However, nonparametric statistic tests (Mann-Whitney test, Kruskal-Wallis test) were used to assess the difference between study groups accordingly. All calculations were performed using the MedCalc software ver. 12.4.0.0. (MedCalc Software, Acaciaaan 22, B-8400 Ostend, Belgium).

Finally, although this study is performed directly from patient-specific clinical and billing records, for most readers the costs of different complications may be of importance especially for the international comparison. Therefore, we have identified patients having specific complications in order to evaluate the induced additional costs. Patients were grouped according to the nature of their complications (i.e. none, solely infectious, solely non-infectious, a mixture). In addition, patients having a single complication were evaluated for additional costs.

Results

Major clinical results of the study were already mentioned and are given in detail elsewhere [12]. Most relevant for this economic analysis are the following: the intervention reduced the number of complications (34 vs. 78 complications; $p = 0.007$) and their rate (18 vs. 35 patients in the GDT and Control group respectively; $p = 0.003$). The overall hospital length of stay (calculated as the sum of all stays per group) was 627 vs. 925 days for the GDT and Control group respectively. In the per protocol analysis, the median hospital stay was 9 days (8 to 12) in the GDT group compared to 10 days (8 to 19) in controls ($p = 0.042$).

The mean total costs per patient in the intervention group were 2877 ± 2336 € (mean \pm SD) whereas in the control group they were 3331 ± 3238 €. The overall cost was 27,255 € higher in the Control group and mean cost per patient was 454 € in favour of GDT, with large variability. As described in the cost tree (Figure 1) the mean cost of those without complications was slightly higher in the GDT group. Unsurprisingly, the study monitoring costs contributed the majority (70%) of this difference. Also, the overall mean costs of patients with complications



did not differ substantially between groups. In total, patients with complications though minor in number ($N = 53$; 44%) were responsible for the majority of costs (235,623 €, 63%). The incidence of complications was the major driving parameter for increased total and mean costs in the Control group.

An overview of the major health care cost categories is presented in Table 1. The average costs of care tended to be lower for GDT versus Control (2877 ± 2336 € vs. 3331 ± 3238 €; $p = 0.596$) although not statistically significant. In fact all costs except those for intraoperative monitoring and infusions were lower for GDT than control but due to the high variability most failed to reach statistical significance. However, the study was not designed to power this comparison and a post-hoc analysis estimates a sample size of at least 200 patients in each arm to reach statistical significance. Thus a tendency for lower costs of postoperative care was observed (1891 ± 2170 € vs. 2501 ± 3152 €; $p = 0.177$) and clinical care related costs (honoraria, examinations and procedures) were significantly decreased in the GDT group (68 ± 177 € vs. 212 ± 593 €; $p = 0.023$). For other parameters, i.e. ward stay costs (213 ± 108 € vs. 349 ± 467 €; $p = 0.082$) and infection associated costs (99 ± 151 € vs. 236 ± 535 €; $p = 0.365$) only a trend in favour of the GDT group was observed. As monitoring related costs (Vigileo machine and monitoring FloTrac kits) were included in the calculation the costs of intraoperative care were bound to be higher in the GDT group (986 ± 351 €

vs. 830 ± 469 €; $p = 0.001$) but in general, mean intraoperative costs were higher 156 ± 351 € ($p = 0.001$) and postoperative costs lower 609 ± 3152 € ($p = 0.177$) in the GDT group.

Additional costs induced by some specific complications or groups of complication were also evaluated. This analysis was limited by a low number of patients having one specific condition only. However, we were able to identify patients having just infectious complications (i.e. pneumonia, surgical site, urinary tract and catheter related blood stream infections), but only one non-infectious complication (i.e. acute heart failure). The occurrence of any complication, irrespective of study group allocation, increased the costs of postoperative care by 2295 ± 3611 € ($p < 0.001$) with a significant increase in all major cost driving categories. Mean costs for patients with and without complications are given in Table 2. For the groups with different complications the additional sum is also displayed to enable a direct comparison to data published by other authors [14,15].

Discussion

The current study evaluates in a retrospective fashion the economic implications of intraoperative fluid optimization guided by stroke volume variation based on previously published clinical results [12]. The mean cost per patient in the intervention arm was 2877 ± 2336 € compared to 3331 ± 3238 € in the control group. Overall, the incidence of postoperative complications was the most important

Table 1 Cost comparison in major reimbursement categories (in Euro)

	GDT		Control		p value
	Mean ± SD	Median (IQR)	Mean ± SD	Median (IQR)	
Total	2877 ± 2336	2181 (1561–3154)	3331 ± 3238	2331 (1540–3687)	0.596
Intraoperative*	986 ± 351	880 (744–1165)*	830 ± 469	688 (504–1006)*	0.001
Anaesthesia	493 ± 157	462 (389–591)	540 ± 184	495 (432–636)	0.094
Monitoring*	296 ± 0	296 (296–296)*	20 ± 0	20 (20–20)*	0.0001
Infusion	37 ± 17	45 (32–48)	32 ± 17	32 (19–48)	0.173
Blood products	160 ± 241	0 (0–255)	237 ± 336	80 (0–389)	0.264
Postoperative	1891 ± 2170	1142 (764–2210)	2501 ± 3152	1626 (810–2367)	0.177
Patients care	505 ± 486	328 (218–582)	912 ± 1429	439 (222–921)	0.125
Clinical examinations/procedures*	68 ± 177	29 (22–41)*	212 ± 593	38 (25–86)*	0.023
Biochemistry	205 ± 138	172 (117–246)	263 ± 271	174 (116–291)	0.702
Microbiology diagnostics and antimicrobials	99 ± 151	36 (17–136)	236 ± 535	62 (16–194)	0.365
Radiology examinations	34 ± 66	6 (6–30)	40 ± 68	6 (6–29)	0.944
Other	100 ± 122	38 (24–138)	161 ± 262	48 (26–190)	0.570
Hospitalization costs	1386 ± 1736	831 (544–1570)	1589 ± 1863	1040 (491–1808)	0.459
Intensive care unit stay costs	1173 ± 1736	637 (205–1480)	1240 ± 1752	704 (0–1409)	0.977
Ward stay costs	213 ± 108	202 (140–241)	349 ± 467	219 (161–368)	0.082

All p values are calculated using the Mann-Whitney test (* marks where $p < 0.05$).
Abbreviations: SD – standard deviation, IQR – interquartile range.

Table 2 Postoperative costs among different complication subgroups (in Euro)

Group	Total postoperative costs	Hospitalization costs	Patient care costs	Clinical examinations/ Procedures, etc.	Biochemistry	Antimicrobials ± microb. diagnostics	Radiology diagnostics	Other
No complication N = 67	1182 ± 790	863 ± 656	320 ± 185	29 ± 14	152 ± 79	45 ± 54	15 ± 25	78 ± 98
Any complication N = 53	3477 ± 3611	2278 ± 2387	1199 ± 1482	280 ± 640	337 ± 282	322 ± 561	64 ± 90	196 ± 277
Additional costs in specific groups								
Infectious N = 31	1789 ± 3262	1102 ± 2113	687 ± 1238	121 ± 304	123 ± 206	285 ± 660	36 ± 72	121 ± 239
Non-Infectious N = 7	548 ± 657	-48 ± 456	597 ± 661	439 ± 641	47 ± 154	61 ± 112	35 ± 63	14 ± 88
Multiple/mixed complications N = 15	4155 ± 4434	2743 ± 2887	1411 ± 2065	433 ± 1028	375 ± 370	360 ± 446	81 ± 126	162 ± 391
Additional costs in specific complications								
Pneumonia N = 6	1437 ± 4161	1118 ± 373	320 ± 695	26 ± 76	111 ± 244	125 ± 202	11 ± 20	46 ± 188
Surgical site infection N = 7	2119 ± 1040	1486 ± 932	633 ± 274	84 ± 130	158 ± 98	192 ± 163	51 ± 80	148 ± 183
CRBSI N = 9	643 ± 1314	399 ± 1138	244 ± 276	21 ± 40	42 ± 105	132 ± 125	22 ± 41	27 ± 155
UTI N = 9	175 ± 606	66 ± 400	108 ± 292	6 ± 11	75 ± 234	20 ± 111	2 ± 24	5 ± 84
Acute heart failure N = 4	1152 ± 1182	843 ± 1017	309 ± 205	85 ± 113	139 ± 157	111 ± 88	1 ± 10	-28 ± 48

Comparison between the No and Any complications group have been made using the Mann-Whitney test, all other comparisons between subgroups were assessed by the Kruskal-Wallis test using the Conover post-hoc analysis.

Bold type shows statistical significance against the patients without complications.

Negative number in additional costs: decrease in costs as compared to patients without complication.

Abbreviations: CRBSI – Catheter related blood stream infection, UTI – Urinary tract infection (including asymptomatic bacteriuria).

cost driver. In addition, our results here detail the incremental costs due to different infectious and non-infectious complications which will enable a comparison of health care costs in post-communist European countries to those from the West.

Economic data and proof of economical benefit are lacking for many interventions from our daily practice. Nevertheless the current economic situation in most developed countries impacts budgets and so economic analyses of new and existing therapies are becoming increasingly important. This is perhaps more so in post-socialistic countries of Middle and Eastern Europe as the shortage of resources is most striking there. Perioperative goal directed hemodynamic optimization is one of the most promising concepts for clinical benefit in the postoperative period as its use has been shown to avoid complications, reduce patient length of stay and reduce postoperative morbidity. Alas, the concept is still not widely embraced and is seldom used outside specific health care facilities. Perceived increased economic burden, anaesthesiologist workload and a lack of proven economical benefit might be some of the reasons for not adopting this approach. It is true that there are only limited economic data to support perioperative GDT although the economic evaluations by Boyd [6,7] and Wilson [8,9] have both shown cost-effectiveness, but due to recent developments in the field they are of limited impact. Many different devices have since replaced the pulmonary artery catheter in routine use for GDT in high risk populations and the lower invasiveness increases the number of patients having a potential clinical benefit [16]. However, the acquisition costs of most of these devices and disposables used are deemed high and in many countries not reimbursed by the payer. The results of our study demonstrate that this is true to a degree and anaesthesia related costs are slightly, but significantly increased. This may be relevant when comparing patients without complications, but complication related costs highly exceed those of monitoring and GDT has been proven to reduce complications. This shows that even after inclusion of these costs the GDT approach would be cost-saving in populations with high postoperative morbidity.

Recently Bartha [11] published a large model based analysis showing that goal directed hemodynamic therapy would be a dominant strategy (i.e. both cost and life saving) in octogenarians undergoing hip replacement. Results from six meta-analyses and 17 research papers (using different approaches and devices) were taken as model inputs and an overall reduction of medical care costs by 1882 € was demonstrated. In 2007 a health technology assessment of the oesophageal Doppler was published by Mowatt [10]. As no formal economic data were available the authors constructed a model based on eight randomized single centre studies. The GDT approach was

found likely to be cost-effective even for the worst model scenario. Since then NICE has positively appraised this, but also expanded it to include other devices (including Vigileo/FloTrac). Our patient-specific "real world" data validate these model based assumptions, even though the exact monetary sums differ. Health care costs in Sweden were taken as economic inputs in the former and ward/ICU stay hospital costs in United Kingdom in the later study. Our real, clinically derived economic data from the Czech Republic seem to be closer to Mowatt's worst scenario but do not take into account purchasing power or other translations of economic value.

When trying to interpret the results from our study it is important to consider some specifics of the health care system in the Czech Republic. For example, it's likely that the honoraria and costs of human work are lower in former Eastern bloc European countries than other Western systems. However, the costs of materials and drugs used are potentially more similar to those in the West. This is important to understand when considering those activities in where human work creates the major part of care (e.g. clinical examinations, laboratory or radiology assessments). However, the extent to which any management practices are employed as standard of care are also pivotal to interpreting economic data in critical care. As a direct comparison of complications costs are unavailable, we tried to calculate the additional costs of different complications to enable this East-to-West comparison. An Italian study concerning perioperative nutritional support in gastrointestinal surgery (Braga et al. [14]) and a French analysis of nosocomial infections costs [15] served as comparators. The first study showed slightly shorter length of stay after colorectal surgery compared to our GDT surgical group (8.8 days in Braga vs. 9.9 days), but the average costs were far higher in patients with complications (10,494 € vs. 5,419 €) and to a lesser extent also in those without complications (2,552 € in Braga compared to 1,956 € in our study population). The costs of different individual complications were 2–10 times higher than those observed in our patients. The French study [15] allows a better differentiation between major cost drivers pointing out the stated difference in costs of resources and clinical examinations/procedures. Alas, costs of hospitalization (the major cost-driver in patients with infection in our population) are not indicated separately. The reported additional charges were comparable in terms of antimicrobial agent costs but conversely the clinical, laboratory and radiology assessment expenditures were 2–10 times lower in our evaluation. According to these results, higher cost-savings (resembling the data published by Bartha [11] and Mowatt [10]) would have been calculated in the same population when using Western European countries complications related rates.

Some other factors and assumptions made in our analysis have to be commented in order to address potential bias. We have excluded the costs of the preoperative hospitalization from our analysis. The hemodynamic intervention cannot affect the preoperative course and hence we deemed these costs to be source of potential bias in the assessment due to the relatively small sample size and potential variability in cost. Similarly the costs incurred by the primary surgery itself were excluded from the analysis. Almost two thirds (79 patients, 66%) of our patients underwent intra-abdominal vascular surgery. The costs of the material used (grafts and sutures) highly offset the other costs (i.e. anaesthesia, monitoring). Their inclusion may have had a severe impact on the final sum without being relevant to the subject under study. In contrast, the costs of any further surgery related to potential complications were included in the analysis. Another potential limitation is the additional medication given to the patient. This is mostly charged as a lump sum per hospitalization day. Only specific treatment groups (i.e. antimicrobial agents, blood products, chemotherapeutics) are directly reimbursed by the insurance companies. When the treatment cost exceeds the *per diem* sum the deficit is covered by the hospital budget. The knowledge of the exact sum spent on the medication would be important for the hospital perspective but we were unable to extract the data necessary for this calculation. This was one of the major reasons for performing the healthcare payer's perspective analysis, which remains unaffected by the missing information.

Retrospective evaluation of economic data poses another potential flaw. We have managed to collect all the relevant information in 116 (97%) patients. In four patients (three from the Control group and one from the GDT group) who were transferred into another healthcare facility, only the data coming from the original hospital were available. Social reasons played an important part in two of these hospitalisations (one case in each group) and potentially irrelevant but in the remaining two cases (both from the Control group) the patients spent 12 and 15 days in tertiary hospitals to treat some resulting complications. We consider this the conservative approach as it clearly biases against GDT and although costs related to these hospitalizations were not available for assessment, the missing economic data could only add to the observed benefit.

With regards to other limitations of our study, firstly, the data are based on the costs directly charged to the healthcare payer. Other costs to the hospital ward and staff, patients and other possible subjects were not included as well as the long term impact of potential decreased productivity and other indirect costs. Second, the analysis was based on the results of a single centre study performed in the Czech Republic and although this undoubtedly leads to better control of the study, transferability of results is not

automatically relevant to other centres. Finally, although the point averages and trends for all results were consistent in their direction (i.e. favouring GDT) only the difference in the postoperative clinical examinations and procedures reached statistical significance. In the original study design the economic endpoints were not included in the statistical power calculation and according to our observations a study including more than 200 patients in each arm would be necessary in order to reach a statistical significance in major economic endpoints.

Nonetheless, in the absence of prospectively collected economic data from other clinical studies we present here what we consider to be some of the best evidence available on which to assist clinical decision making where economic constraints are present. We have actively attempted to remove any potential bias and in order to produce a conservative evaluation have selected the options that favour the Control group when faced with a choice.

On balance, the implications for clinical practice based on the results of this economic analysis alongside the clinical data are strongly in favour of GDT. Where the lack of proven economic benefit and need for initial investment are limitations for successful implementation of perioperative GDT we have shown that a conservative estimate produces a strong trend in favour of GDT. Costs associated with GDT implementation were offset by reduced costs of postoperative care and this may help to convince hospital administrators and healthcare payers that implementing perioperative GDT is not only beneficial for patients' health but also economically attractive.

Conclusion

Intraoperative fluid optimization with the use of stroke volume variation and Vigileo/FloTrac system showed not only a substantial improvement in morbidity, but was associated with an economic benefit. The mean savings observed in the overall costs of postoperative care (namely clinical care, costs of antimicrobial treatments and ward stay costs) trend to offset the investment needed to perform the GDT strategy and intraoperative monitoring. In addition, important differences in complication associated costs between East and West European countries were observed.

Key messages

- Perioperative goal directed therapy was associated not only with clinical, but also important economic benefit.
- The cost-savings observed in the overall costs of postoperative care (namely clinical care, costs of antimicrobial treatments and ward stay costs) trend to offset the investment needed to perform the goal directed therapy strategy and intraoperative monitoring.

Abbreviations

CI: Cardiac index; CRBSI: Catheter related blood stream infection; UTI: Urinary tract infection; CZK: Czech crowns; €: Euro; GDT: Goal directed therapy; ICU: Intensive care unit; NICE: National institute for health and clinical excellence; SD: Standard deviation; SW: Stroke volume variation; SWOPT: Acronym of the "Intraoperative fluid optimization using stroke volume variation in high risk surgical patients" trial; QALY: Quality adjusted life years.

Competing interests

JB Received lecturing fees and is member of the advisory board of the Edwards Lifesciences, all other authors declare NO competing interests.

Authors' contributions

JB designed the study, performed the calculations and drafted the manuscript; JZ and AS performed the data extraction and analysis; IGh and EK participated on the study design, helped to analyse the data and write the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgement

The original study and next analyses were supported by the MSM0021620819 grant and subsequently the Charles University Research Fund (project number P36).

We would like to acknowledge the help of GGoodall, a health-care economist, who performed the language and stylistic editing. The "open access publication fee" was granted by the Edwards Lifesciences Inc.

Received: 4 June 2013 Accepted: 14 May 2014
Published: 22 May 2014

References

- Dalino L, Giglio MT, Puntillo F, Marucci M, Brienza N: Haemodynamic goal-directed therapy and postoperative infections: earlier is better: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2011, **15**(3):R154.
- Donati A, Loggi S, Preiser JC, Orsetti G, Munch C, Gabbaneli V, Pelais P, Pietropaoli P: Goal-directed intraoperative therapy reduces morbidity and length of hospital stay in high-risk surgical patients. *Chest* 2007, **132**(6):1817-1824.
- Brienza N, Giglio MT, Marucci M, Fiore T: Does perioperative hemodynamic optimization protect renal function in surgical patients? A meta-analytic study. *Crit Care Med* 2009, **37**(6):2079-2090.
- Hamilton MA, Cecconi M, Rhodes A: A systematic review and meta-analysis on the use of preemptive hemodynamic intervention to improve postoperative outcomes in moderate and high-risk surgical patients. *Anesthesia & Analgesia* 2011, **112**(6):1392-1402.
- Cannesson M, Pestel G, Ricis C, Hoelt A, Perel A: Hemodynamic monitoring and management in patients undergoing high risk surgery: a survey among North American and European anesthesiologists. *Crit Care* 2011, **15**(4):R197.
- Boyd O, Grounds RM, Bennett ED: A randomized clinical trial of the effect of deliberate perioperative increase of oxygen delivery on mortality in high-risk surgical patients. *JAMA* 1998, **279**(22):2699-2707.
- Guest JF, Boyd O, Hart WM, Grounds RM, Bennett ED: A cost analysis of a treatment policy of a deliberate perioperative increase in oxygen delivery in high risk surgical patients. *Intensive Care Med* 1997, **23**(1):85-90.
- Fenwick E, Wilson J, Sculpher M, Clouston K: Pre-operative optimisation employing dexopamine or adrenaline for patients undergoing major elective surgery: a cost-effectiveness analysis. *Intensive Care Med* 2002, **28**(5):599-608.
- Wilson J, Woods I, Fawcett J, Whall R, Dibb W, Morris J, McManus E: Reducing the risk of major elective surgery: randomised controlled trial of preoperative optimisation of oxygen delivery. *BMJ* 1999, **318**(7191):1099-1103.
- Mowatt G, Houston G, Hernandez R, De Verteuil R, Fraser C, Cuthbertson B, Vale L: Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of oesophageal Doppler monitoring in critically ill and high-risk surgical patients. *Health Technol Assess (Rockv)* 2009, **13**(7):1-1.
- Batha E, Davidson T, Hommel A, Thorngren KG, Carlsson P, Kalman S: Cost-effectiveness analysis of goal-directed hemodynamic treatment of elderly hip fracture patients: before clinical research starts. *Anesthesiology* 2012, **117**(3):519-530.
- Benes J, Chytra J, Altman P, Hluchy M, Kasal E, Sritak R, Pradi R, Stepan M: Intraoperative fluid optimization using stroke volume variation in high risk surgical patients: results of prospective randomized study. *Crit Care* 2010, **14**(3):R118.
- Briggs A, Gray A: The distribution of health care costs and their statistical analysis for economic evaluation. *J Health Serv Res Policy* 1998, **3**(4):233-245.
- Braga M, Gianotti L, Vignati A, Schmid A, Nespoli L, Di Carlo V: Hospital resources consumed for surgical morbidity: effects of preoperative arginine and omega-3 fatty acid supplementation on costs. *Nutrition* 2005, **21**(11-12):1078-1086.
- Defez C, Fabbro-Pesay P, Cazaban M, Boudemaghe T, Sotto A, Daurès J: Additional direct medical costs of nosocomial infections: an estimation from a cohort of patients in a French university hospital. *J Hosp Infect* 2008, **68**(2):130-136.
- Michard F: The burden of high-risk surgery and the potential benefit of goal-directed strategies. *Crit Care* 2011, **15**(5):417.

doi:10.1186/1471-2253-14-40

Cite this article as: Benes et al.: Cost analysis of the stroke volume variation guided perioperative hemodynamic optimization – an economic evaluation of the SWOPT trial results. *BMC Anesthesiology* 2014 **14**:40.

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

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

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



6.2.4 Respiratory induced dynamic variations of stroke volume and its surrogates as predictors of fluid responsiveness: applicability in the early stages of specific critical states.

Benes J, Zatloukal J, Kletecka J, Simanova A, Haidingerova L, Pradl R.

Publikováno v časopise *J Clin Monit Comput*. 2014 Jun;28(3):225-31. doi: 10.1007/s10877-013-9524-8. PMID:24151007; impakt faktor časopisu 1.819

Retrospektivní studie zabývající se použitelností hemodynamické monitorace respektive dynamických parametrů preloadu v časně fázi hospitalizace na jednotce intenzivní péče, s ohledem na výskyt faktorů limitujících jejich použití.

Práce se vztahuje i na pacienty po rizikových chirurgických výkonech.

Respiratory induced dynamic variations of stroke volume and its surrogates as predictors of fluid responsiveness: applicability in the early stages of specific critical states

Jan Benes · Jan Zatloukal · Jakub Kletecka ·
Alena Simanova · Lenka Haidingerova ·
Richard Pradl

Received: 21 April 2013 / Accepted: 16 October 2013 / Published online: 23 October 2013
© Springer Science+Business Media New York 2013

Abstract Respiratory induced dynamic variations of stroke volume and its surrogates are very sensitive and specific predictors of fluid responsiveness, but their use as targets for volume management can be limited. In a recent study, limiting factors were present in 53 % of surgical patients with inserted arterial line. In the intensive care unit (ICU) population the frequency is presumably higher, but the real prevalence is unknown. Our goal was to study the feasibility of dynamic variations guided initial volume resuscitation in specific critical states. We have performed a 5 year retrospective evaluation of patients admitted with diagnosis sepsis, polytrauma, after high risk surgery or cardiac arrest. Occurrence of major (sedation and mandatory ventilation and tidal volume, open chest and arrhythmias) and minor limiting factors (PEEP level, use of vasopressors and presence of arterial catheter) was screened within the first 24 h after admission. In the study period 1296 patients were

hospitalized in our ICU with severe sepsis (n = 242), polytrauma (n = 561), after high risk surgery (n = 351) or cardiac arrest (n = 141). From these patients 549 (42.4 %) fulfilled all major criteria for applicability of dynamic variations. In our evaluation only limited number of patients admitted for polytrauma (51 %), sepsis (37 %), after cardiac arrest (39 %) or surgical procedure (33 %) fulfil all the major criteria for use of dynamic variations at the ICU admission. The prevalence was similar in patients with shock. Occurrence of minor factors can pose further bias in evaluation of these patients. General use of dynamic variations guided protocols for initial resuscitations seems not universally applicable.

Keywords Hemodynamics · Dynamic variations · Fluid responsiveness

1 Introduction

Hemodynamic instability due to inadequate fluid loading is often encountered in the early stages of specific critical illness [1]. Adequate initial volume resuscitation is still considered to be the cornerstone of therapy for patients with sepsis, after trauma, high-risk surgery and cardiac arrest. Surprisingly, filling pressures are still recommended as targets for volume loading [2, 3] even though they were proved to be inferior to other parameters [4]. Respiratory induced dynamic variation (DV) of stroke volume and its pressure or flow surrogates are more sensitive and specific than other static parameters [5] and an initial resuscitation protocol based on DV may facilitate the fluid management of patients admitted to intensive care units (ICU). Similar protocols were tested in the intraoperative setting [6–8] mostly with positive results. In the ICU population a DV

J. Benes (✉) · J. Zatloukal · J. Kletecka · A. Simanova ·
L. Haidingerova · R. Pradl
Department of Anesthesiology and Intensive Care, The
University Hospital and The Faculty of Medicine in Plzeň,
Charles University Prague, Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň,
Czech Republic
e-mail: benesj@fnplzen.cz

J. Zatloukal
e-mail: zatloukalj@fnplzen.cz

J. Kletecka
e-mail: kleteckaj@fnplzen.cz

A. Simanova
e-mail: simanovaa@fnplzen.cz

L. Haidingerova
e-mail: haidingerioval@fnplzen.cz

R. Pradl
e-mail: pradl@fnplzen.cz

based fluid resuscitation protocol was never tested in humans. Possible explanation for this disproportion lies in frequency of limiting factors. The SOS acronym proposed by Michard [9] states the three most important limitations: spontaneous breathing or use of small tidal volumes, open chest conditions and sustained arrhythmias. Additionally, some other factors may affect the predictive and best cut-off value. Maguire and colleagues [10] published recently an analysis of the DV applicability (both invasive and non-invasive) during 1 year period in anaesthesia procedures performed in their centre. Occurrence of these limitations is probably more frequent in the ICU than intraoperatively, but their real prevalence in critical care patients is unknown. We hypothesize, that including respiratory induced dynamic variation of stroke volume or its pressure surrogates as target of initial fluid resuscitation protocols would enable more accurate and precise treatment than filling pressures. However, number of their limitations could severely impinge the widespread application of such protocol. Aim of this study was to assess the prevalence of the DV limitations in the early stages of specific critical states in order to evaluate the feasibility of their use as a target variable for initial resuscitation protocol.

2 Method

The study was performed as a retrospective evaluation of patients admitted to the eleven-bed ICU of Anaesthesia and Intensive Care Medicine department of Charles University Hospital Plzen, Czech Republic during the 5-years period from January 1st 2006 to December 31st 2010. The study was approved by the local ethics committee of the University Hospital. Due to its retrospective nature the informed consent was not deemed necessary. The data entered in the hospital database (WinMedicalc, Medicalc software s.r.o., Plzen, Czech rep.) were used for the analysis, paper charts and data files were screened in case of missing electronic data.

2.1 Disease groups characteristics and definition

According to admitting diagnosis patients belonging to four specific groups were included in the evaluation (sepsis/systemic inflammatory response, trauma, postoperative and post-cardiac-arrest). All of these states may be accompanied by a central hypovolemia and initial fluid resuscitation is proposed by different authors or international guidelines. Patients included in the sepsis group had to fulfil the Surviving Sepsis Campaign guidelines definition of sepsis or systemic inflammatory response syndrome [2]. As no patients without organ dysfunction were admitted to the ICU, the group consists only of patients

with severe sepsis or septic shock. Patients suffering from multiple trauma involving at least two organ systems were included in the trauma group. Those admitted after elective or emergency (non-trauma) surgeries were considered for the postoperative group. Trauma victims undergoing emergency surgical procedure were included into the trauma group to avoid duplicates. Finally, any patients admitted for the reason of cardiac arrest of any origin were included in the post-CPR group. In all defined groups patients with signs of organ malperfusion or shock were identified and evaluated as a subgroup, because the fluid resuscitation protocol might be of utmost importance for these patients. Due to the study retrospective nature a group of criteria for evaluation of shock/malperfusion was used: extreme serum lactate values (above 4 mmol/l) or increase in serum lactate in the first 24 h, oxygen saturation in the upper vena cava below 65 % or its decrease during the study period and use of high dose vasopressors. Those with clinical diagnosis of shock of any origin (traumatic, hypovolemic, septic etc.) at admission were also assigned into this subgroup.

Besides named disease states also other patients were managed by our department during the study period. Totally 1029 cases were not included into predefined groups: in 249 patients the reason for admission was acute intoxication, 79 and 327 patients were admitted for pain and palliative treatment and in 374 cases were stated other reasons (airway patency management, neurologic disorders etc.). Usually, these patients do not suffer from acute hemodynamic instability and intravascular expansion is not deemed necessary or meaningful.

2.2 Limitations screening

The following factors were screened in the whole period of the first 24 h after admission based on regular (2–3 times a day) and *ad hoc* clinical examinations (in case of sudden changes in the state of patient): level of the sedation, hemodynamic profile, ventilator mode and setting. The hemodynamic profile was screened for presence of arterial line (A-line), heart rhythm and rate, use of vasoactive agents. The heart rhythm was deemed regular when it was stated in the examinations, in case of controversy the ECG curve was extracted from the documentation. The ventilation was noted as controlled according to described ventilator setting (volume or pressure controlled mode) and no spontaneous breathing efforts were mentioned in the examination. Sedation as a prerequisite for mandatory ventilation, regular heart rhythm and controlled ventilation with tidal volume above 8 ml/kg were considered as major permitting factors. The non-inserted arterial line, use of vasopressors and PEEP >10 cm H₂O were marked as minor (potential

Table 1 Patients population characteristic

	Overall N = 1296	Sepsis N = 243 (18.8 %)*	Postoperative N = 351 (27.1 %)*	Trauma N = 561 (43.3 %)*	Post-CPR N = 141 (10.9 %)*
ICU Mortality	171 (13.2 %)	56 (23 %)	39 (11.1. %)	37 (6.6 %)	39 (27.7 %)
ICU length of stay	5 (2–11)	8 (4–19)	3 (1–6)	5 (2–13)	7 (3–11)
Age	49.9 ± 20.5	56.8 ± 17.8	60.2 ± 17.8	37.4 ± 17.5	62.1 ± 14.8
APACHE II	20.4 ± 8.6	22.1 ± 9	21 ± 7.3	16 ± 7.6	28.1 ± 6.9
SOFA	8.2 ± 3.9	9.9 ± 4.1	7.6 ± 3.6	7 ± 3.9	10.1 ± 2.2

APACHE II acute physiology and chronic health evaluation score 2nd version, SOFA Sequential Organ Failure Assessment Score, Post-CPR patients after cardiac arrest

* percentage of the overall population, all others are displayed as percentage within the group

confounding) factors. In addition signs of increased intraabdominal pressure were evaluated.

2.3 Statistic analysis

All data are presented as absolute and percentage of the population within named group or within the whole population accordingly. The usual descriptive statistic measures were used, including testing for normality by Kolmogorov-Smirnoff test. Patient characteristics are given in the mean ± significant difference. All calculations were done with the MedCalc software version 12.2.1 (Broekstraat 52, 9030 Mariakerke, Belgium).

3 Results

During the evaluated 5-years period 1296 patients with named diagnoses were admitted to our ICU. The group distribution and basic patients' characteristics are given in Table 1. After excluding all the major limitations (Fig. 1) the use of dynamic variables was considered as possible in 549 patients (42.4 %). Within these patients further minor limiting factors occurred: 58 (10.6 %) were without A-line, 357 (65 %) received vasopressor treatment and 245 (44.6 %) had the PEEP >10 cm H₂O.

Occurrence of limiting factors differed substantially among the groups (Table 2). The ventilator setting was the most frequent condition. The irregular heart rhythm limited substantially the possible use in the post-CPR group. Use of vasopressors as potentially confounding factor was very common among the septic patients and those after cardiac arrest (post-CPR). Due to overlap of named conditions the final number of patients with possible use of dynamic predictors reached 33 % in the postoperative population, 37 % in septic and 39 % in post-CPR patients and finally 51.3 % in the trauma group (Fig. 1).

In 853 (65.8 %) patients signs of tissue malperfusion or shock were observed. More of these patients were sedated

with mandatory ventilation (95.1 and 92.5 % respectively), but the final proportion of patients where DV might be useful according to the robust criteria was similar to the overall population (Fig. 1). All of shock patients were on vasopressors and all had inserted A-line.

4 Discussion

Guiding initial volume resuscitation in many critical states is often very difficult and many parameters have been proposed to serve this purpose. However none of them fulfils all the desired features: being sensitive and specific, with a clear cut-off value, easily obtained (preferentially noninvasively), without major intra- and interobserver variability and always applicable. Dynamic variations fit into most of them except the last one. In our retrospective evaluation only 42 % of patients admitted for sepsis, trauma, postoperative or post-cardiac arrest syndrome fulfill all these robust major criteria. Further on, in many of these patients other limitations (for instance high PEEP level or use of high doses of vasopressors or increased intraabdominal pressure) can decrease the sensitivity or specificity of the parameter or change the optimal cut-off value. The results of our study support the notion that DV suffer substantial number of limiting factors in the ICU. That limits their role as simply-to-use protocolised goal for the initial volume resuscitation.

Many factors interfere with the heart–lung interactions, but three of them preclude their use (named major in our paper): irregular heart rhythm, open chest conditions and mandatory ventilation with tidal volume below 8 ml/kg [9]. Open chest conditions are very rare in the non-cardiosurgical ICUs and no such case was observed in our population. We have observed a regular heart rhythm in 91.9 % of patients. Similar prevalence of sustained arrhythmias was referred by other authors: between 15 and 19 % in the overall population [11] and 5–6 % in trauma victims [12]. Evaluation of the applicability during

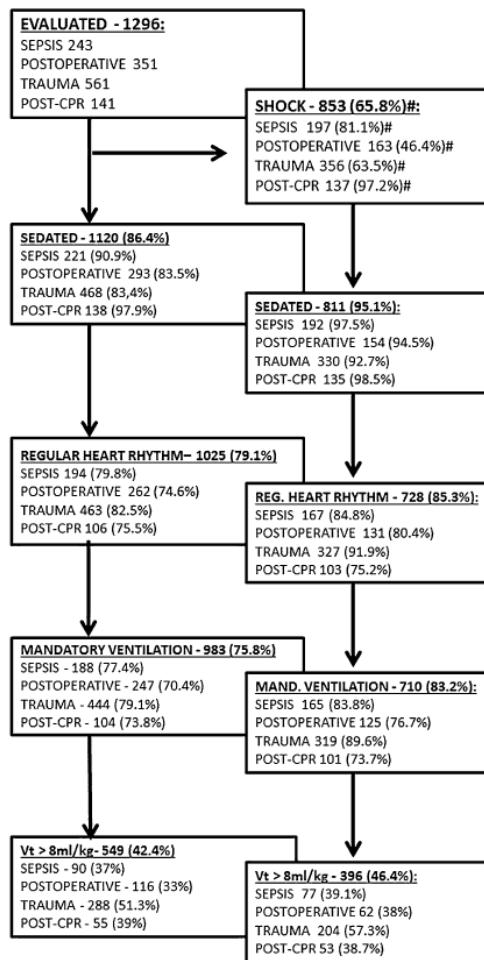


Fig. 1 Prevalence of major limiting factors within specific ICU populations. #—Percentage of patients with shock calculated from the evaluated population; Post-CPR patients after cardiac arrest, Vt tidal volume

the initial volume resuscitation was the goal of our study. This is why only first 24 h after admission were assessed and possible later arrhythmia development could reason this difference. Contrary, underestimation could occur due to retrospective evaluation. Patients with limited number of premature beats (less than 10/min) are often considered regular during the clinical assessment. We have extracted ECG strips from most of our patients but the usual length comprises 10–15 s, so these irregularities could have been missed as well. These nonfrequent premature beats hardly

affect the patient, but can severely impinge the calculation of dynamic predictors. This potential limitation may be overcome by an inconvenient manual calculation or by the novel proprietary algorithm (SVVxtra) which is able to restore a hypothetical regularity [13].

In contrast to perioperative setting a high proportion of patients receive only limited sedation in the ICU and their breathing activity is not fully abolished. Even though we consider our definition of mandatory ventilation quite robust and further supported by screening for the pre-requisite factor of the deep sedation some bias may exist. A short period of mandatory ventilation was observed in most of patients (87.2 %) within the first 24 h in order to establish vascular accesses and start the appropriate treatment. During such periods the use of DV for volume resuscitation seems feasible; however 45.6 % of these patients were ventilated with tidal volumes below 8 ml/kg (6.7 ± 1 ml/kg). In the others, mostly trauma patients, 9.5 ± 1.4 ml/kg was delivered. A substantial trend towards using low Vt may be seen throughout the study period (38 % in 2006 vs. 58 % in 2010). The recommendations to use low Vt in all mechanically ventilated patients [14] severely affect the possible DV use. Some recent findings show that DV may be used in assessment of fluid responsiveness among patients with Vt between 6 and 8 ml/kg [15, 16]. But data regarding resulting change in threshold value, sensitivity and specificity are still limited.

The use of DV in patients with acute respiratory distress syndrome is not recommended [17] due to low tidal volumes delivered, diminished lung compliance and high PEEP levels. The protective ventilation with low Vt was used in all patients with any stage of acute lung injury within the study period (defined as PaO₂/FiO₂ lower than 300 mmHg with bilateral infiltrates as is our common practice). The influence of the PEEP is still unclear showing both decreased [18] or maintained accuracy [19]. High levels of PEEP can induce increase in right ventricle afterload mimicking the preload induced changes and may play a major role in these observations. However, high PEEP levels were used by some authors with maintained DV predictive potential [20, 21] and we consider PEEP to be more confounding than contraindicating factor. In the previous study by Maguire [10] PEEP >5 cm H₂O was used as a potential limitation. We concluded that the level of 10 cm H₂O is more appropriate for the ICU population and allowing the use of dynamic predictors [19]. The respiratory rate and resulting heart–lung interaction frequency could also affect the predictive value of dynamic variables. The cut-off value of 3.6 for heart-to-breath rate ratio was proposed recently [22]. In our population we have observed increased breath rates only in patients with lung protective ventilation. In these patients the DV are already unreliable due to low tidal volume and high PEEP. In

Table 2 Incidence of permitting and limiting factors within populations

	Sepsis (n = 243)	Postoperative (n = 351)	Trauma (n = 561)	Post-CPR (n = 141)	Overall (n = 1296)
Sedated	215 (88.5 %)	283 (80.6 %)	451 (80.4 %)	135 (95.7 %)	1084 (83.6 %)
Regular heart rhythm	215 (88.5 %)	316 (90 %)	552 (98.4 %)	108 (76.7 %)	1191 (91.9 %)
Ventilated	215 (88.5 %)	275 (78.3 %)	447 (79.7 %)	135 (95.7 %)	1073 (82.8 %)
Vt > 8 ml/kg	102 (47.4 %)*	131 (47.6 %)*	288 (64.4 %)*	64 (47.4 %)*	585 (54.5 %)*
PEEP ≤ 10cmH ₂ O	75 (34.9 %)*	177 (64.4 %)*	233 (52.1 %)*	83 (61.5 %)*	568 (52.9 %)*
Vasopressors	186 (76.5 %)	187 (53.3 %)	268 (47.8 %)	124 (87.9 %)	765 (59 %)
A-line	220 (90.5 %)	258 (73.5 %)	437 (77.9 %)	135 (95.7 %)	1050 (81 %)

* percentage value calculated from the number of mandatory ventilated patients only; Bold typed—major limitations

Post-CPR patients after cardiac arrest, Vt tidal volume, PEEP positive end-expiratory pressure, A-line arterial catheter inserted

global, the ventilator setting is the major condition affecting the possible use of dynamic variations in the ICU. From the whole population of 1296 patients only 334 (25.8 %) patients fulfilled all ventilation dependent criteria.

There are two important conditions affecting the accuracy and predictive value of dynamic variations we were unable to assess accurately among our population. Firstly, the prevalence of right heart failure or pulmonary hypertension are unknown as admitting echocardiography was not performed on a regular basis in our institution in studied period. Secondly, increased intraabdominal pressures (IAP) might impact venous return, right heart afterload and heart lung interactions and so affect the accuracy and optimal threshold of dynamic variations. According to data published by Malbrain et al. [23] occurrence of periods of increased IAP occur in almost 50 % of critically ill patients. These temporary elevations may be missed when only clinical examinations are performed. Routine measurements of IAP were not performed in absence of clinical signs in most of our patients. According to abdominal examination and admitting diagnosis in 59 % an increase of IAP is not probable, in other 39 % temporary intraabdominal hypertension (defined as IAP max above 12 mmHg) cannot be excluded. However, influence of these small increases of IAP on the dynamic variations in humans seems to have limited impact [24]. Levels observed to affect the DV were far higher (above 20 or 25 mmHg [25, 26]). In 10 % of our patients (almost exclusively intrabdominal sepsis or postoperative cases) the abdominal compartment syndrome was suspected and IAP measured. The incidence is similar to data published by Malbrain et al. [23] and also the mean IAP value (20 ± 8 mmHg) was comparable. It seems that intraabdominal hypertension might pose important limitation in about 10 % of patients.

Finally the use of vasopressors was also described as a potentially confounding factor for the use of DV based on

systolic pressure and those obtained noninvasively [27]. Most of septic and post-CPR patients were on catecholamine during the first 24-h after admission. In trauma victims and postoperative group the percentage was lower but still comprising more than 50 %. Non-invasive (plethysmographic) dynamic variations (pulsatility variability index) are seldom used in patients with severe hemodynamic disturbances and peripheral vasoconstriction. Two novel devices (ccNexfin, Edwards Lifesciences, Irvine, CA. and CNAP, CNSystems, Graz, Austria) are nowadays available enabling a totally non-invasive continuous beat-to-beat assessment of arterial pressure and hence providing the calculation of pulse pressure variation. The validation of these devices for use in hemodynamically unstable patients is still limited, but in some clinical scenarios they possess the potential to help start fluid resuscitation earlier on, before invasive measures are instituted, or even replace them in some very rare cases. Therefore, we considered both the use of catecholamines and the presence of the A-line as factors potentially limiting or better confounding.

Due to its retrospective nature and used time window our study has some considerable limitations. The referred prevalence might be both under- or overestimated when it was not observed prospectively and no efforts were actually done to measure the DV in many cases. In part of our patients treatment adaptations might allow the DV use in case of need and hence further increase the proportion of patients where DV were applicable. Also, our evaluation was limited on the first 24 h after admission what is generally considered to be the optimal time for initial volume resuscitation in terms of early delivered goal directed therapy. But even within this time the conditions can change vigorously. The later occurrence of conditions allowing the use of DV (for instance sinus rhythm reoccurrence due to volume substitution etc.) cannot be excluded from our data. However, the frequency of these situations will be rather small. Contrary, after the initial

stabilization the number of limiting factors will rapidly increase with reoccurrence of the spontaneous breathing pattern. Furthermore, to indicate volume expansion in patients after some days spent on ICU with relapse of hemodynamic instability is too complex for a simple algorithm and parameter. The transferability of our results to other ICUs should be also discussed. The proportion of patients suitable for the use of DV will differ according to treated population. We tried to avoid this limitation by studying different diagnosis-subgroups separately. But even within these subgroups the prevalence can differ according to disease severity and local protocols of care. We have observed high APACHE II and SOFA scores among our population and also the initial treatment including sedation and mandatory ventilation could be considered rather aggressive. As a result, the proportion of patients suitable for the use of DV for fluid responsiveness assessment would probably even decrease in less severe patients managed with less aggressive approach. Finally, conditions can vary considerably during the initial phase of the selected critical states allowing using the variations time to time, but will not allow using them as protocol goals.

It is important to note, that in some cases the use of dynamic variations is possible even in presence of named limitations or outside studied diagnoses. We have included only patients with specific conditions into the analysis leaving 1029 patients with critical states of other origin (i.e. intoxication with sedatives, epileptic state). Fluid depletion may be present among these patients, but no general rule of fluid resuscitation exists and it is usually not considered to be the therapy cornerstone. Of course in individual cases the use of DV might be of value, but possibly not as a general measure as might be the case in studied critical states. However, even among patients of studied diagnoses the individual use of DV in presence of its limitation might be possible. High values of DV may indicate hypovolemia even in patients with low tidal volume, increased abdominal pressure or even spontaneous breathing [28]. However, it is hard to define an exact cut-off or target value. Also the sensitivity and specificity is usually decreased under these circumstances preventing further protocolised use. Canesson et al. [29] proposed recently to use of a grey zone approach for the interpretation of DV. According to these experts, lower thresholds could be used in patients with low risk of fluid overload (high sensitivity needed). And opposite, higher thresholds fit better for those with lower tolerance to fluids (high specificity needed). Application of rigorous criteria for applicability of DV, as we did, denotes a population with preserved high sensitivity and specificity. On the other side, among these patients (42 % of critical patients and 46 % of patients with shock in our study population) the DV are definitely useful when minor

limitations are accounted. This should be reflected by our monitoring and treatment decisions in order not to under-use the contemporary best measure of fluid responsiveness assessment. In other patients the dynamic variations might be used too, but it would be very difficult to utilize them as universal targets without risk of maltreatment. In these patients other measures for prediction of fluid responsiveness should help in the decision as for instance passive leg raising or end of expiratory occlusion recently proposed by the group of Monnet and Teboul [30, 31].

5 Conclusions

In our evaluation only limited number of patients admitted for multiple trauma (51 %), sepsis (37 %), after cardiac arrest (39 %) or surgical procedure (33 %) fulfil all the major criteria for the dynamic variations use at the ICU admission. The proportion was similar among patients with shock. Occurrence of minor factors can pose further bias in evaluation of these patients. The use of respiratory induced dynamic variations for individual assessment is not precluded by our findings, but universal, initial volume resuscitation protocol based presumably on dynamic variations seems not to be widely applicable.

Acknowledgement The study was supported by the Charles University Research Fund “PRVOUK” (project number P36).

Conflict of interest JB received lecturing fees by Edwards Lifesciences Inc.; all other authors declare no conflict of interests.

References

1. Michard F, Teboul JL. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest*. 2002;121(6):2000–8.
2. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb SA, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R. Surviving sepsis campaign guidelines committee, pediatric subgroup: surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013;41(2):580–637.
3. Gaieski DF, Band RA, Abella BS, Neumar RW, Fuchs BD, Kolansky DM, Merchant RM, Carr BG, Becker LB, Maguire C, Klair A, Hylton J, Goyal M. Early goal-directed hemodynamic optimization combined with therapeutic hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2009;80(4):418–24.
4. 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):172–8.
5. 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):2642–7.
6. Benes J, Chytra I, Altmann P, Hluchy M, Kasal E, Svitak R, Pradl R, Stepan M. Intraoperative fluid optimization using stroke volume variation in high risk surgical patients: results of prospective randomized study. *Crit Care.* 2010;14(3):R118.
 7. Buettner M, Schummer W, Huettemann E, Schenke S, van Hout N, Sakka SG. Influence of systolic-pressure-variation-guided intraoperative fluid management on organ function and oxygen transport. *Br J Anaesth.* 2008;101(2):194–9.
 8. Lopes MR, Oliveira MA, Pereira V, Lemos I, Auler J, Michard F. Goal-directed fluid management based on pulse pressure variation monitoring during high-risk surgery: a pilot randomized controlled trial. *Crit Care.* 2007;11(5):R100.
 9. Michard F. Stroke volume variation: from applied physiology to improved outcomes. *Crit Care Med.* 2011;39(2):402–3.
 10. Maguire S, Rinehart J, Vakharia S, Cannesson M. Technical communication: respiratory variation in pulse pressure and plethysmographic waveforms: intraoperative applicability in a North American academic center. *Anesth Analg.* 2011;112(1):94–6.
 11. Heinz G. Atrial fibrillation in the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2006;32(3):398–404.
 12. Seguin P, Laviolle B, Maurice A, Leclercq C, Mallédant Y. Atrial fibrillation in trauma patients requiring intensive care. *Intensive Care Med.* 2006;32(3):398–404.
 13. Cannesson M, Tran NP, Cho M, Hatib F, Michard F. Predicting fluid responsiveness with stroke volume variation despite multiple extrasystoles. *Crit Care Med.* 2012;40(1):193–8.
 14. Kilickaya O, Gajic O. Initial ventilator settings for critically ill patients. *Crit Care.* 2013;17(2):123.
 15. Freitas FGR, Bafi AT, Nascente APM, Assunção M, Mazza B, Azevedo LCP, Machado FR. Predictive value of pulse pressure variation for fluid responsiveness in septic patients using lung-protective ventilation strategies. *Br J Anaesth.* 2013;110(3):402–8.
 16. Oliveira-Costa CDAD, Friedman G, Vieira SRR, Fialkow L. Pulse pressure variation and prediction of fluid responsiveness in patients ventilated with low tidal volumes. *Clinics.* 2012;67(7):773–8.
 17. Lakkhal K, Ehrmann S, Benzekri-Lefèvre D, Runge I, Legras A, Dequin PF, Mercier E, Wolff M, Régnier B, Boulain T. Respiratory pulse pressure variation fails to predict fluid responsiveness in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care.* 2011;15(2):R85.
 18. Oliveira RH, Azevedo LCP, Park M, Schettino GPP. Influence of ventilatory settings on static and functional haemodynamic parameters during experimental hypovolaemia. *Eur J Anaesthesiol.* 2009;26(1):66–72.
 19. Renner J, Gruenewald M, Meybohm P, Hedderich J, Steinfath M, Scholz J, Bein B. Effect of elevated PEEP on dynamic variables of fluid responsiveness in a pediatric animal model. *Paediatr Anaesth.* 2008;18(12):1170–7.
 20. 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):2810–6.
 21. Michard F, Chemla D, Richard C, Wysocki M, Pinsky MR, Lecarpentier Y, Teboul JL. Clinical use of respiratory changes in arterial pulse pressure to monitor the hemodynamic effects of PEEP. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(3):935–9.
 22. De Backer D, Taccone FS, Holsten R, Ibrahim F, Vincent JL. Influence of respiratory rate on stroke volume variation in mechanically ventilated patients. *Anesthesiology.* 2009;110(5):1092–7.
 23. Malbrain MLNG, Chiumello D, Pelosi P, Wilmer A, Brienza N, Malcangi V, Bihari D, Innes R, Cohen J, Singer P, Japiassu A, Kurtop E, De Keulenaer BL, Daelemans R, Del Turco M, Cosimini P, Ranieri M, Jacquet L, Laterre PF, Gattinoni L. Prevalence of intra-abdominal hypertension in critically ill patients: a multicentre epidemiological study. *Intensive Care Med.* 2004;30(5):822–9.
 24. Liu X, Fu Q, Mi W, Liu H, Zhang H, Wang P. Pulse pressure variation and stroke volume variation predict fluid responsiveness in mechanically ventilated patients experiencing intra-abdominal hypertension. *Biosci trends.* 2013;7(2):101–8.
 25. Duperret S, Lhuillier F, Piriou V, Vivier E, Metton O, Branche P, Annat G, Bendjelid K, Viale JP. Increased intra-abdominal pressure affects respiratory variations in arterial pressure in normovolaemic and hypovolaemic mechanically ventilated healthy pigs. *Intensive Care Med.* 2007;33(1):163–71.
 26. Renner J, Gruenewald M, Quaden R, Hanss R, Meybohm P, Steinfath M, Scholz J, Bein B. Influence of increased intra-abdominal pressure on fluid responsiveness predicted by pulse pressure variation and stroke volume variation in a porcine model. *Crit Care Med.* 2009;37(2):650–8.
 27. Kubitz JC, Forkl S, Annecke T, Kronas N, Goetz AE, Reuter DA. Systolic pressure variation and pulse pressure variation during modifications of arterial pressure. *Intensive Care Med.* 2008;34(8):1520–4.
 28. Lanspa MJ, Grissom CK, Hirshberg EL, Jones JP, Brown SM. Applying dynamic parameters to predict hemodynamic response to volume expansion in spontaneously breathing patients with septic shock. *Shock.* 2013;39(2):155–60.
 29. Cannesson M, Le Manach Y, Hofer C, Goarin J, Lehot J, Vallet B, Tavernier B. Assessing the diagnostic accuracy of pulse pressure variations for the prediction of fluid responsiveness: a “gray zone” approach. *Anesthesiology.* 2011;115(2):231–41.
 30. Monnet X, Osman D, Ridel C, Lamia B, Richard C, Teboul JL. Predicting volume responsiveness by using the end-expiratory occlusion in mechanically ventilated intensive care unit patients. *Crit Care Med.* 2009;37(3):951–6.
 31. Monnet X, Teboul JL. Passive leg raising. *Intensive Care Med.* 2008;34(4):659–63.

6.3 DALŠÍ PŘÍLOHY

Tabulka 7 - definice komplikací

Komplikace	Nezávažná	Závažná
Kardiovaskulární	<ul style="list-style-type: none"> • Hypotenze nebo hypertenze vyžadující farmakologickou intervenci • Nezávažná arytmie 	<ul style="list-style-type: none"> • Akutní infarkt myokardu • Srdeční selhání • Hemodynamicky významná arytmie
Respirační	<ul style="list-style-type: none"> • Mírná dušnost vyžadující oxygenoterapii • Fluidotorax • Atelektáza 	<ul style="list-style-type: none"> • Těžká dušnost vyžadující invazivní nebo neinvazivní ventilaci
Infekční	<ul style="list-style-type: none"> • Infekce v operační ráně – lokalizovaná • Močová infekce včetně asymptomatické bakteriurie • Jiná nezávažná infekce vyžadující antibiotickou léčbu 	<ul style="list-style-type: none"> • Infekce v ráně vyžadující reoperaci nebo drenáž • Pneumonie • Seps
Renální	<ul style="list-style-type: none"> • AKIN 1 stupeň 	<ul style="list-style-type: none"> • AKIN 2 a 3 stupeň
Gastrointestinální	<ul style="list-style-type: none"> • Paralytický ileus • Únik žluči 	<ul style="list-style-type: none"> • Krvácení do zažívacího traktu • Jaterní selhání
Nervový systém	<ul style="list-style-type: none"> • Delirium 	<ul style="list-style-type: none"> • Cévní mozková příhoda
Hemokoagulační systém	<ul style="list-style-type: none"> • Lokální krvácení • Hluboká žilní trombóza 	<ul style="list-style-type: none"> • Krvácení vyžadující chirurgickou intervenci • Plicní embolie

Tabulka 8 – POSSUM fyziologické skóre

Body	1	2	4	8
Věk (roky)	≤ 60	61-70	≥ 71	
Kardiální příznaky	bez selhávání	diuretika, digoxin, steroidy, terapie anginy pectoris nebo hypertenze	periferní otoky, warfarin	zvýšený jugulární tlak
Rtg srdce a plic			hraniční kardiomegalie	Kardiomegalie
Respirační příznaky	bez dušnosti	námahová dušnost	hraniční dušnost (jedno patro)	klidová dušnost (≥ 30/min)
Rtg plic		mírná CHOPN	střední CHOPN	fibróza nebo konsolidace
Systolický krevní tlak (mm Hg)	110-130	131-170 100-109	≥ 171 90-99	≤ 89
Tepová frekvence (minutová)	50-80	81-100 40-49	101-120	≥ 121 ≤ 39
Glasgow coma score	15	12-14	9-11	≤ 8
Hemoglobin (g/l)	130-160	115-129 161-170	100-114 171-180	≤ 99 ≥ 181
Leukocyty (x10 ¹² /l)	4-10	10,1-20,0 3,1-4,0	≥ 20,1 ≤ 3,0	
Urea v séru (mmol/l)	≤ 7,5	7,6-10	10,1- 15,0	≥ 15,1
Natrium v séru (mmol/l)	≥ 136	131-135	126-130	≤ 125
Kalium v séru (mmol/l)	3,5-5,0	3,2-3,4 5,1-5,3	2,9-3,1 5,4-5,9	≤ 2,8 ≥ 6,0
Elektrokardiogram	normální		fibrilace síní (60-90/min)	jiný abnormální rytmus, ≥ 5 extrasystol /min, známky IM

Tabulka 9 - POSSUM operační skóre

Body	1	2	4	8
Závažnost a rozsah operačního výkonu	malý	střední	velký	komplexní, rozsáhlý
Vícečetné operace (v posledních 30 dnech)	1		2	> 2
Celková ztráta krve (ml)	≤ 100	101-500	501-999	≥ 1000
Kontaminace peritoneální dutiny	žádná	minimální (serózní)	lokálně hnis	volný střevní obsah, hnis, krev
Přítomnost malignity	žádná	jen primární	pozitivní uzliny	vzdálené metastázy
Naléhavost operace	elektivní		naléhavá, je možná příprava > 2hod, operace do 24 hod od přijetí	naléhavá, výkon je nutný do méně než 2 hod

7 PODĚKOVÁNÍ A PODPORA

7.1 PODĚKOVÁNÍ

Rád bych zde poděkoval všem, kteří mi byli nápomocni v mém postgraduálním studiu a následné tvorbě disertační práce, a to jak v prostředí profesním, tak rodinném.

Jmenovitě bych rád poděkoval svému školiteli MUDr. Richardu Pradlovi, Ph.D. za jeho dlouholeté odborné vedení při postgraduálním studiu a za čas a úsilí, kterými mi byl nápomocen při tvorbě disertační práce.

Dále bych chtěl poděkovat svým kolegům, a to především doc. MUDr. Janu Benešovi, Ph.D. za jeho pomoc a množství odborných rad, kterými mi pomáhal jak při vlastním provádění výzkum, při publikování jeho výsledků a při psaní disertační práce. Stejně tak chci poděkovat MUDr. Jakubovi Kletečkovi, který mi byl taktéž velmi nápomocen v průběhu celé výzkumné práce.

Dík patří i kolegům z Chirurgické kliniky FN Plzeň bez jejichž spolupráce by byl výzkum neuskutečnitelný. Jmenovitě děkuji prof. MUDr. Vladislavu Třeškovi, DrSc., doc. MUDr. Tomáši Skalickému, Ph.D., doc. MUDr. Václavu Liškovi, Ph.D. a MUDr. Alanu Sutnarovi, Ph.D.

Na závěr nemohu zapomenout poděkovat všem zaměstnancům Kliniky anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny FN Plzeň, kteří se podíleli na klinickém výzkumu a své rodině, především pak své manželce za trpělivost a podporu, kterou mi poskytla v průběhu mého studia.

7.2 PODPORA

Tato výzkumná práce byla podpořena výzkumným projektem P 36 PRVOUK University Karlovy v Praze.