

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ СОФИЯ  
Катедра по Анестезиология и Интензивно лечение

УМБАЛ „Света Екатерина“, София  
Клиника по Анестезиология и Интензивно лечение

Д-р Ростислав Емилов Енев

**Предиктори на отговора на  
обем запълваща терапия  
при пациенти с  
интрааортна балонна помпа  
в ранния период след сърдечна хирургия**

Дисертация

За присъждане на образователна и научна степен  
„ДОКТОР“

По научна специалност  
Анестезиология и Интензивно лечение

Научен ръководител: доц. д-р Маргарита Атанасова, дм

София, 2024 г.

Представеният дисертационен труд съдържа общо 126 страници и е онагледен с 37 фигури и 6 таблици.

Библиографията съдържа 248 заглавия, всички от които на латиница.

Дисертационното проучване е осъществено в Клиниката по анестезиология и интензивно лечение на УМБАЛ „Света Екатерина”- София за периода 1ви август 2018 - 30ти август 2019 година

Дисертационният труд е обсъден, приет и насрочен за защита пред научно жури от Катедрен съвет при Катедрата по анестезиология и интензивно лечение в МФ на МУ-София.

Защитата ще се състои на 24.10.2024 г. от 14:15 часа в аудиторията на УМБАЛ „Света Екатерина” – София пред научно жури в състав:

Вътрешни членове:

1. Проф. д-р Мая Цветанова Белитова, д.м.
2. Доц. д-р Дочка Цонева Тобова, д.м.

Външни членове:

1. Акад. Проф. д-р Венко Митков Александров, д.м.н.
2. Доц. д-р Богдан Йорданов Младенов, д.м.
3. Доц. д-р Румяна Русева Андонова, д.м.

Материалите по защитата са на разположение в катедрата по Анестезиология и Интензивно лечение.

- С признателност към учителите -

Глава 1. Увод.....	7
Глава 2 - Литературен обзор.....	9
Глава 3 - Хипотеза, цел и задачи, материали и методи.....	44
Глава 4 - Резултати.....	57
Глава 5 - Дискусия.....	77
Глава 6 - Заключение.....	101

## Използвани съкращения

АКБ - аортокоронарен байпас

ВНПА - вклинено налягане в пулмоналната артерия

ВПН - вариация на пулсовото налягане

ВСН - вариация на систолното налягане

ВУО - вариация на ударния обем

ЕКК - екстракорпорално кръвообращение

ИБС - исхемична болест на сърцето

ИПСС - индекс на пулмоналното съдово съпротивление

ИССС - индекс на системното съдово съпротивление

ИАБП - интрааортна балонна помпа

КП - клапно протезиране

МКП - междукамерна преграда

МСБ - мозъчно-съдова болест

МСО - минутен сърдечен обем

НДП - налягане в дясно предсърдие

ОЗТ - обем запълваща терапия

ППК - пасивно повдигане на краката

ПСС - пулмонално съдово съпротивление

ХБН - хронична бъбречна недостатъчност

ХАНК - хронична артериална недостатъчност на крайниците

ХОББ - хронична обструктивна белодробна болест

ХСН - хронична сърдечна недостатъчност

ФИ - фракция на изтласкване

САН - систолно артериално налягане

СИ - сърдечен индекс

СПН - средно перфузионно налягане  
СрАН - средно артериално налягане  
СрНПА - средно налягане в пулмоналната артерия  
ССС - системно съдово съпродивление  
СЧ - сърдечна честота  
ТОКИ - тест с оклузия в края на издишването  
УО - ударен обем  
ЦВН - централно венозно налягане

ASA - класификация по American Society of Anesthesiologists

AUC – area under the curve

AUC ROC – area under the ROC curve

BMI – body mass index

BSA – body surface area

CI – confidence interval

ES – EuroScore

FiO<sub>2</sub> - фракция на вдишвания кислород

Hb - хемоглобин

NYHA – New York Heart Association

OR – odds ratio

PaO<sub>2</sub> - парциално налягане на кислорода в артериалната кръв

PEEP – positive end expiratory pressure

PTCA – percutaneous transluminal coronary angioplasty

ROC – receiver operating characteristics

ScvO<sub>2</sub> - централна венозна сатурация

SD – standard deviation

SE – standard error

## Глава 1. Увод

Прилагането на вливания в хода на ресусцитацията на болни в шок цели оптимизиране на сърдечния дебит и повишаване на кислородната доставка към тъканите. Както всяко лечение инфузионната терапия крие риск от странични ефекти. Експесивно количество влети разтвори се асоциира с повишен риск от усложнения [1, 2]. Множество проучвания показват връзка между положителен кумулативен баланс на течности и органна дисфункция от страна на дихателна система, стомашно-чревен тракт, централна нервна система, отделителна система и други. Приложение на обем запълваща терапия (ОЗТ) може да доведе до дилуционна анемия, дефицит на коагулационни фактори и коагулопатия.

В процеса на стабилизиране на хемодинамиката на пациент в циркулаторен шок често са налични индикации за прилагане на ОЗТ. Въпреки това научни сведения показват, че около половината критично болни имат нисък отговор на вливания, дефиниран като минимална промяна в сърдечния дебит след инфузия [3]. Тази група пациенти няма полза от ОЗТ и е обект единствено на странични ефекти, което налага тя да бъде идентифицирана и третирана с друг подход.

Методите за предвиждане на отговора на ОЗТ са гореща тема в полето на периперативната медицина. За да се избегне ненужно обемно натоварване на циркулацията се определя вероятност за позитивен отговор на ОЗТ. Като позитивен отговор се приема значимо повишение на минутния сърдечен обем (МСО).

При класическия подход за предиктори на отговора на ОЗТ се използват статични маркери за преднатоварване на сърцето [4]. Предиктивната стойност на пълнешите налягания на сърцето, въпреки че се използват широко, е ниска и са налични голям брой проучвания от 1970 г. насам, които показват слаба корелация по отношение на отговора на ОЗТ.

По-нови изследвания предлагат показатели, свързани с кардиопулмоналните взаимоотношения при механична вентилация - така наречените динамични показатели [5]. Циклични промени в преднатоварването на лява камера, причинени от механична вентилация с са в основата на тази група методи [6]. Всяко подаване на дихателен обем с позитивно налягане изтласква обемен болус от белодробното съдово русло към левите сърдечни кухини, упражнявайки своеобразен ефект на обемен тест върху лява камера. Това води до синхронни с дихателния цикъл вариации в пулсовата артериална крива, които са свързани със способността на сърцето да увеличи ударния обем (УО) в отговор на повишено преднатоварване. Натрупани са значително количество данни, че динамичните хемодинамични показатели са с по-висока предиктивна стойност от статичните. За висока

предиктивна стойност на динамичните хемодинамични показатели се изискват множество условия, които се срещат само при един ограничен контингент болни.

Съществуват и функционални тестове за предикция на отговора на ОЗТ, които преодоляват някои от недостатъците на динамичните показатели. Те се делят на обемни тестове и динамични хемодинамични тестове. Обемен тест представлява инфузиране на определен обем ОЗТ, преди и след което се измерва минутен сърдечен обем (МСО) [7]. Сравнително нов метод е мини обемният тест, при който се инфузира малко количество разтвор. Търси се малка промяна в сърдечния дебит [8]. Динамичен хемодинамичен тест, при който се избягват всякакви вливания е тестът с оклузия в края на издишването (ТОКИ) [9]. Прилага се оклузия в края на издишването при механична вентилация. С това се намалява вътрегърдното налягане и се индуцира своеобразен болус от кръвен обем към сърцето. Търси се повишение на МСО над определена стойност. Още един динамичен тест, тестът с пасивно повдигане на краката (ППК), демонстрира добра предиктивна стойност за отговора на ОЗТ [10].

Кардиохирургични пациенти са обект на множество проучвания, свързани с отговора на ОЗТ [11, 12, 13], но данни за популацията с интрааортна балонна помпа (ИАБП) не са налични. Липсват сведения за предиктивната стойност на различните показатели и тестове при пациенти с ИАБП, а тази популация има особености, които предполагат различен подход в сравнение с пациентите както след обща, така и останалите след сърдечна хирургия.

Интрааортна балонна контрапулсация е метод за оптимизиране на хемодинамиката чрез синхронно със сърдечния цикъл раздуване на балон в проксималната десцендентна аорта. В полето на сърдечната хирургия ИАБП се имплантира най-често при невъзможност за сепарация от кардиопулмонален байпас.

Кои величини са добри предиктори на обемен отговор при пациенти с ИАБП е въпрос без отговор до момента. Тази група болни се изключва от всички проучвания в областта. При менажирането на пациентите с ИАБП се разчита на екстраполация на данни от пациенти обект предимно на планова коронарна хирургия, които са в стабилно хемодинамично състояние без данни за циркулаторен шок и дори без миокардна систолна дисфункция.

Това са причини, които обуславят необходимост от провеждане на изследване върху предвиждане на отговора на ОЗТ при кардиохирургични пациенти с имплантирана ИАБП.

## Глава 2 - Литературен обзор

Литературният обзор по темата включва научна литература, налична в Medline (включително Pubmed), Sciencedirect и GoogleScholar. Търсене по ключови думи “intra-aortic balloon pump” AND “fluid responsiveness”, “intra-aortic balloon counterpulsation” AND “fluid responsiveness”, “intra-aortic balloon” AND “fluid management”, както и други близки по смисъл не показва съпадения в заглавието на статии. Търсене с тези ключови думи в целия текст показва статии, в които ИАБП се споменава като контраиндикация за употребата на динамични показатели за предикция на отговора на ОЗТ [14, 15]. В следствие литературният обзор разглежда данни за предвиждане отговора на ОЗТ при други популации от пациенти и проучвания за интрааортната балонна контрапулсация поотделно. От литературния преглед са изключени научни трудове върху животни и деца. Изключени са и статии, които не са преминали процес на “peer review” или са публикувани в т.н. Predatory Journals със съмнителен процес на селекция и контрол на качеството (Линк към оригиналния и актуализиран списък на Beall, поддържан от University of Colorado, US: <https://beallslist.net/>) [16].

Инфузионната терапия е важна част от ресусцитацията на болни в интензивното отделение. Хемодинамична нестабилност и състояния на шок се лекуват с комплекс от реанимационни мероприятия, част от които много често е обемен болус, инфузиран за оптимизиране на циркулацията. Методите за предвиждане на отговора на ОЗТ са необходими за да се прецизира инфузионната терапия и да се избегнат усложнения, свързани с нея. Голямо количество инфузиран обем може да бъде причина за оток на белодробния паренхим и дихателна недостатъчност. Оток на спланхникуса може да причини паралитичен илеус, раздуване на червата, повишено интраабдоминално налягане и намаляване на венозното връщане към сърцето. Екссесивно прилагане на вливания има за резултат хемодилуция, вторична анемия, намаляване концентрацията на коагулационни фактори и коагулопатия. Ако циркулацията не се оптимизира своевременно, защото количеството ОЗТ е недостатъчно, съществува риск от развитие на нискодебитен синдром и хипоперфузия, остра бъбречна увреда, лактатна ацидоза и полиорганна недостатъчност. Именно поради това инфузионната терапия е обект на продължаващи дискусии, отнасящи се до количество, вид на разтворите и подходящ момент за приложението ѝ. При ресусцитация на шокови състояния е от огромно значение да се прецени правилно шансът да се оптимизира циркулаторният статус чрез прилагане на ОЗТ [17].

Разтворите за инфузионна терапия имат доза, показания и странични ефекти. За съжаление, ОЗТ има тесен терапевтичен индекс, което прави както прекомерно, така и недостатъчно дозиране лесно. Колкото по-тежко е заболяването и по-лошо е състоянието на болния, толкова по-вероятно е да настъпи ятрогенна увреда. Особено внимание се

изисква за оптимизиране и индивидуализиране на инфузионната терапия в периперативни условия. Научни данни показват, че както рестриктивните, така и либералните протоколи за ОЗТ са свързани с повишена честота на усложнения [18]. Поради това значителен брой изследвания са насочени към разработването на методи за прогнозиране на реакцията на обемно натоварване [19]. Първоначалната обзорна работа на Marik et al. определя позитивна реакция на ОЗТ като увеличение на сърдечния дебит с 10% или повече след обемен болус [20]. Според тези автори, натоварването с ОЗТ трябва да се инициира само ако е необходимо увеличаване на сърдечния дебит и има висока вероятност това да бъде постигнато. Разбира се, ако има очевидна загуба на течности, абсолютна или относителна (като начална фаза на септичен шок или кървене), приложението на ОЗТ не трябва да се отлага. След първоначална ресусцитация, обаче, има фаза (т.н. фаза на оптимизиране), в която не се знае какъв би бил отговорът на ОЗТ. В такива случаи е нужно да се предвиди отговорът на ОЗТ за да се избегнат усложнения. Наскоро публикувани трудове обръщат внимание на стратегии за идентифициране на пациенти с ниска толерантност към вливане на ОЗТ - концепцията за "fluid tolerance", при която се търси специфичен тригер за инициране на ОЗТ, като нарушена тъканна перфузия. В допълнение се оценява и рискът от вливане на ОЗТ независимо от вероятността за позитивен отговор [21, 22]. Решението за прилагане на ОЗТ следва да включва комплексен подход, при който се разглежда цялостното състояние на пациента и цялата налична информация за хемодинамичен статус и органна функция [23].

#### Статични хемодинамични показатели

В исторически план нуждата от прецизиране на терапията с вливания има за резултат в практиката да се използват широко статични хемодинамични величини като индикатор за преднатоварване на сърцето. Характерно за статичните хемодинамични показатели е, че те са моментна стойност на налягане, размер или площ на структура от значение за волевичното състояние на циркулацията.

#### Централно венозно налягане

Централно венозно налягане (ЦВН) има най-дълга история и традиции в приложението си. Преглед на литературата показва, че първите описани измервания на ЦВН датират от началото на ХХ в. в трудове като този на Старлинг [24] във връзка с повишено централно венозно налягане при сърдечни заболявания. ЦВН служи като класически маркер за волевично състояние на циркулацията и сърдечното преднатоварване. ЦВН се използва като индекс за преднатоварване на дясната камера и в по-малка степен на лявата камера. Повечето клиницисти използват ЦВН когато вземат решения свързани с

инфузионна терапия [25]. От физиологична гледна точка ЦВН в края на диастолата се изравнява с крайнодиастолното налягане в дясна камера, белодробната артерия, белодробните капилляри, ляво предсърдие и лява камера. Крайнодиастолното налягане в лява камера е в зависимост с крайно-диастолния обем, който определя преднатоварването на лява камера. Въз основа на закона на Франк-Старлинг, по-високо преднатоварване означава по-голям ударен обем. Като се имат предвид тези теоретични доводи е привлекателно да се заключи, че по-високо ЦВН означава по-висок сърдечен дебит. Международни гайдлайни посочват, че стойност на ЦВН от най-малко 8 mmHg трябва да се постигне при ресусцитация на септичен шок [26]. По-задълбочен анализ на гореспоменатите допускания, обаче, обуславя известна критика.

За измерване на ЦВН е необходимо да се постави централен венозен катетър - инвазивна манипулация, която може да доведе до усложнения. Анатомичното място за измерване на ЦВН е на границата между горна празна вена и ДП, където трябва да се позиционира централният венозен катетър. Манипулирането на катетъра от персонала, пасивното или активното движение на пациента може да промени позицията на катетъра, което води до неточно измерване на ЦВН [27]. За точно измерване е необходимо трансдюсерът за налягане да бъде нулиран на нивото на ДП. В клиничната практика това ниво се определя от външни ориентити на тялото, типично средна аксиларна линия. Доказано е, че това ниво не винаги кореспондира на анатомичното ниво на ДП, особено при пациенти с обезитет [28].

За правилна интерпретация на измерената стойност са нужни добри познания за характеристиките на кривата на ЦВН и влиянието на сърдечна патология, както и дихателните усилия/механична вентилация върху нея [29]. Нормалната крива на ЦВН съдържа пет компонента - три пика и два спада. Предсърдното съкращение в края на диастолата генерира а-вълната (от atrium). Тя се последва от с-вълната (contraction), причинена от издуването на трикуспидалните платна към предсърдието по време на изоволуметричното камерно съкращение. С-вълната се намира малко след R-зъбеца на ЕКГ, ако кривите се проследяват на монитор до леглото на болния. В следствие следва спад в налягането, дължащ се на предсърдната релаксация, наречен х-спад. В резултат на бързото предсърдно пълнене налягането се покачва и достига пик - v-вълна (venous filling), след което се наблюдава понижаване на налягането, обозначаващо като у-спад. Той се дължи на отварянето на трикуспидалната клапа в края на систолата. Внимание заслужава и респираторната вариация на ЦВН. При пациент на спонтанно дишане дихателните усилия причиняват инспираторен спад на интраторакалното налягане, който е още по-виден при болни с форсирано дишане при дихателна недостатъчност. При механична вентилация апаратът генерира позитивно налягане във фазата на вдишване, при което се наблюдава повишаване на ЦВН. Пълнежното налягане на сърцето е стойността в основата на с-вълната в края на издишването [30]. При аритмии трябва да се вземе предвид кореспондираща на патологията алтерация на ЦВН кривата. Ако е налична значима трикуспидална инсуфициенция също има промени в кривата на ЦВН [31].

В действителност зависимостта между ЦВН и циркулаторен обем е слаба [32]. ЦВН корелира слабо и със стресирания венозен обем [33]. Освен това е известно, че при пациенти със сърдечни заболявания (клапни пороци, белодробна хипертония и др.) ЦВН се различава значително от крайнодиастолното налягане в лява камера [34]. Има данни, че дори при здрави индивиди ЦВН не корелира с крайнодиастолните обеми на лява и дясна камера [35]. Връзката крайнодиастолно налягане-обем на лява камера не е еднаква при различни пациенти и зависи от фактори като размери на сърдечната кухина и къмплайънс на камерната стена. Междуиндивидуалните вариации в наклона и формата на кривата налягане-обем на лява камера затрудняват клиничната интерпретация.

Друг проблем при използването на ЦВН за ръководене на инфузионната терапия става очевиден от концепцията на Guyton за венозното връщане [36]. Колкото по-високо е ЦВН толкова по-малък е градиента между налягането в периферната и централна венозна система венозното връщане към сърцето намалява. Тъй като сърцето може да изпомпва само толкова кръв, колкото се връща към него, сърдечният дебит се увеличава чрез увеличение на венозното връщане. Сърдечната помпа има пермисивна роля за венозното връщане и ако ЦВН се повиши по време на натоварване на циркулацията с обем, това може да означава, че сърцето не е в състояние да поеме цялата кръв, която идва към него [37]. Ето защо тенденцията на повишаване на стойностите на ЦВН по време на натоварване с течности не е показателна за увеличаване на сърдечния дебит.

Технологичният напредък и разработването на системи за мониториране на сърдечен дебит при леглото на болния правят възможно да се проследи и зависимостта между ЦВН и сърдечен дебит. Публикувани са множество данни, показващи слаба корелация между двете величини [13, 35, 38].

Научни трудове показват ниска предиктивна стойност на ЦВН за отговора на ОЗТ. Един метаанализ, инкорпориращ данни от проучвания при над хиляда пациенти, идентифицира площ под ROC-кривата (AUC-ROC) 0.54 (95% CI 0.48–0.60) за предиктивна стойност на ЦВН към отговора на ОЗТ. [39]. Тези данни се потвърждават от друг метаанализ, включващ 43 статии, който идентифицира AUC-ROC 0.56 (95% CI, 0.52-0.60) за изходната стойност на ЦВН и значимо повишение на MCO след обемен болус към циркулацията [40]. Друг метаанализ, включващ 24 студии и 805 пациенти показва AUC ROC 0.56 (95% CI, 0.51 - 0.61) [32]. Метаанализ на данни от пет проучвания не установява разлика в началната стойност на ЦВН при три от петте изследвания при респондъри и нон-респондъри. В останалите две не може да се определи прагова стойност, с която да се разграничат двете групи пациенти [3]. Едно от големите проучвания в тази област при пациенти след кардиохирургия специфично адресира ниската предиктивна стойност на ЦВН за отговора на ОЗТ, която е измерена като AUC ROC 0.58 (95% CI 0.49-0.67) [41].

Някои клиницисти следят ЦВН в динамика преди и след инфузия на обем и използват разликата в стойностите като показател за вероятността пациентът да отговори

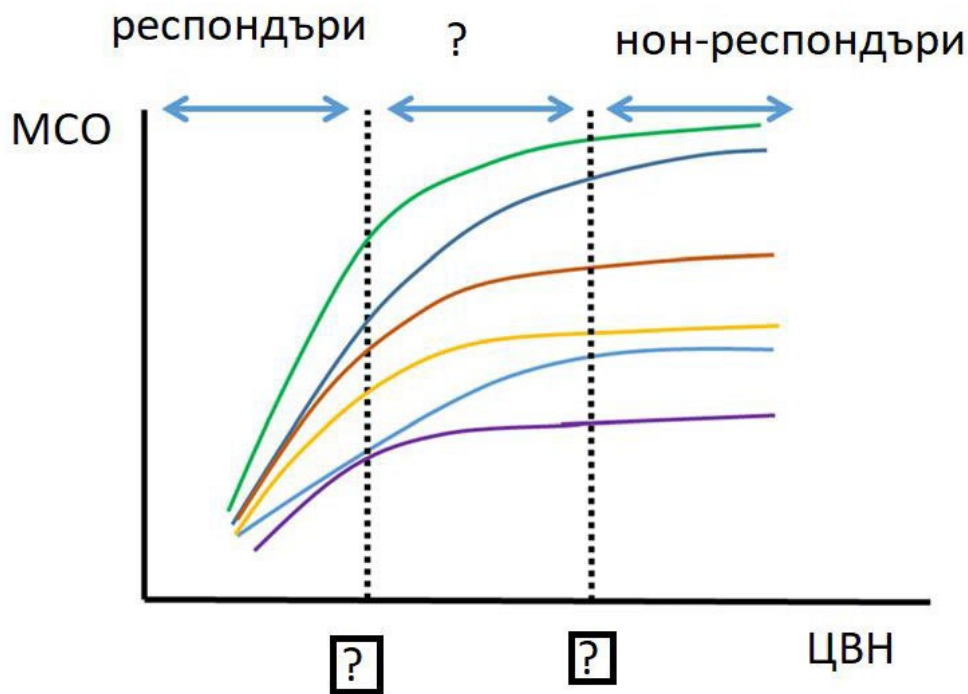
на следващ обемен болус. Промените на ЦВН при обемно натоварване са също ниско информативни за промени в УО на сърцето [12].

Като предиктор на отговора на ОЗТ е предлаган показателят респираторна вариация на ЦВН. Няколко малки проучвания дават за резултат добра предиктивна стойност [42, 43, 44], но тези данни не са потвърдени от по-големи проучвания. Този показател не е добре валидиран от проучвания с висока доказателствена стойност. Налични са научни данни във връзка с употребата на промени в стойността на ЦВН индуцирани от промени в РЕЕР като предиктор на отговора на обем при пациенти на механична вентилация. Няколко проучвания дават обещаващи резултати [45, 46], но те включват много малък брой пациенти - 20 и дори по-малко. Една публикация в British Journal of Anaesthesia с данни от малко над 40 пациенти не намира корелация между повишение на ЦВН при инкрементно повишение на РЕЕР с отговора на ОЗТ. Това е проучването с най-голям брой пациенти по темата. [47]. Експертно мнение по темата се изказва със съмнение в достоверността на РЕЕР индуцирана промяна в ЦВН като предиктор на отговора на ОЗТ [48].

ЦВН зависи от толкова много фактори (волемично състояние, венозен капацитет, ВСС, инотропно състояние на сърцето, лезии на трикуспидална клапа, параметри на механичната вентилация и др.), че клиничната интерпретация става трудна [40, 49, 50, 51]. В допълнение, вече споменатите физиологични съображения подчертават, че е неподходящо да се използва пълнещо налягане като показател за сърдечен дебит и още повече като индекс за бъдеща реакция на обемно заместване.

Въпреки представените ограничения, ЦВН има своята роля в оценката на хемодинамиката. Ниските стойности на CVP (<6 mmHg) са свързани с повишена вероятност за позитивен отговор на обем [50].

Мултицентрово проучване на Biais et al. в няколко университетски болници във Франция дава за резултат AUC ROC за ЦВН 0.64 (95% CI 0.59-0.69) при прагова стойност 6 mmHg [52]. От друга страна, високите стойности (>15 mmHg) повишават риска от образуване на периферни отоци и понижават значимо органното перфузионно налягане. Следователно високите стойности на CVP могат да се използват като относителна контраиндикация за инфузиране на обем [50]. За съжаление, по-голямата част от пациентите имат междинна стойност на ЦВН, което не е информативно (Фиг. 1). Наскоро публикувано експертно мнение подкрепя употребата на ЦВН в комплексен подход за интензивно лечение на пациенти, въпреки ниската предиктивна стойност към отговора на вливания [53].



Фиг. 1 Прагови стойности на ЦВН за предикция отговора на ОЗТ (De Backer D, Vincent JL. Should we measure the central venous pressure to guide fluid management? Ten answers to 10 questions. Crit Care. 2018;22(1):43) [50].

В заключение, ЦВН е хемодинамичен показател, който дава важна информация за сърдечносъдовия статус на пациента. То трябва да се използва с внимание и заедно с други данни при цялостната оценка на състоянието на пациента. Независимо от това, ЦВН обикновено е лош предиктор на отговора на ОЗТ.

Вклинено налягане в пулмоналната артерия

Вклинено налягане в пулмоналната артерия (ВНПА) е сравнително популярен индекс, използван в областта на сърдечната хирургия за хемодинамичен мониторинг. Измерва се чрез поставяне на Сван-Ганц катетър. Чрез раздуване на балон на върха на катетъра и оклудирание на второразряден клон на пулмоналната артерия се получава вклиненото налягане, което е близко по стойност до венозното пулмонално налягане. То от своя страна се приравнява с крайнодиастолното налягане в ляво предсърдие и лява камера [54]. Повишени стойности на ВНПА по правило се регистрират при диастолна дисфункция на лява камера или обемно пренатоварване на циркулацията. Ниски стойности са типични за състояния на абсолютна или относителна хиповолемия.

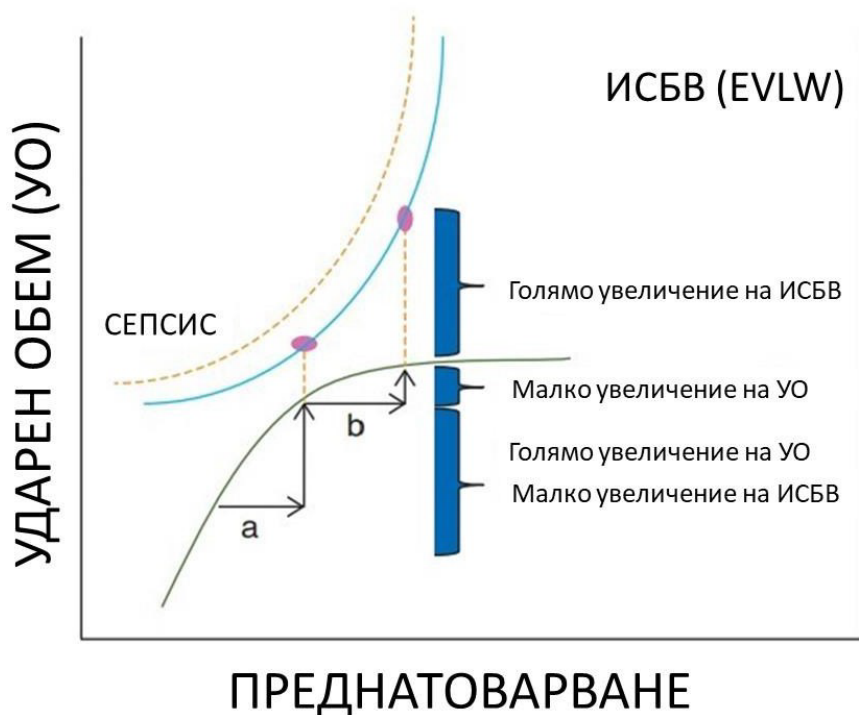
В исторически план измерването на ВНПА е описано за първи път през 1949 година

от Хелемс и сътрудници първо при кучета, а в последствие и при хора [55, 56]. През 1970 г. Сван и Ганц популяризират употребата на ВНПА с изработването на катетър за дясна катетеризация при леглото на болния [57]. ВНПА е най-популярно сред интензивистите през 80те години на миналия век. В интензивните отделения в Съединените Щати толкова често се е прилагала катетеризация на пациенти със Сван-Ганц катетър, че това е била рутинна манипулация за специалистите и на жаргон са отбелязвали “We swanned the patient”. В следващите години значителен брой публикации критикуват масовата употреба на пулмоналните катетри. Поради липса на намаляване на смъртността при индискриминативна катетеризация на широка популация от пациенти употребата на Сван-Ганц катетри бележи спад [58]. През последните 20 години се наблюдава подновен интерес към Сван-Ганц катетеризацията, но вече по прецизирани индикации като кардиогенен шок, диференциална диагноза на пулмонална хипертония, периперативно при пациенти с високостепенна пулмонална хипертония и оценка на кандидати за сърдечна трансплантация [59].

Обичайно ВНПА и пулмокапилярното налягане са близки по стойност и погрешно се използват взаимозаменяемо. По същество ВНПА е отражение на пулмоналното венозно налягане. При вклиняване на катетъра в пулмоналната циркулация не се измерва капилярното налягане понеже кръвотокът в капилярите дистално от оклузията се прекратява и налягането се изравнява с белодробното венозно налягане [60]. Това е видно при патологични процеси с прояви на белодробен оток, при които ВНПА е нормално, но пулмокапилярното налягане е повишено. Ярък пример за това е белодробна венооклузивна болест [61].

Като маркер за преднатоварване ВНПА споделя много от негативите при употребата на ЦВН, например технически трудности в измерването. Поставянето на Сван-Ганц катетър е рискова високоинвазивна манипулация, която може да се усложни със ритъмно-проводни нарушения, руптура на дясна камера или пулмоналната артерия, въздушен емболизъм, сепсис. ВНПА се влияе от флукутации в интраторакалното налягане, причинени от спонтанно дишане/механична вентилация. Стандартното обдишване с РЕЕР в днешната практика също влияе върху стойността на ВНПА [62]. Наличието на тежка митрална стеноза или регургитация практически обезсмисля значението на ВНПА, понеже в тези условия то не се изравнява с крайнодиастолното налягане в лява камера [63].

Някои клиницисти препоръчват обемно натоварване до достигане на горногранична стойност на ВНПА при състояния на нисък сърдечен дебит. От тази гледна точка трябва да се подчертае и връзката между повишено ВНПА и наличието на белодробен застой (“извънсърдочна белодробна вода” ИСБВ - EVLW) [64]. Това е значимо ограничение на подхода, при който се цели високо ВНПА при пациенти с нискодебитен синдром. Публикувани от Марик и Филипс данни показват рязко увеличение на ИСБВ при приложение на ОЗТ когато сърцето функционира в плоската част на кривата на Франк-Старлинг [51] (Фиг. 2).



Фиг. 2 Крива на Марик-Филипс (Marik P, Lemson J. Fluid responsiveness: an evolution of our understanding. Br J Anaesth. 2014;112(4):620–622.) [51]

При интерпретиране на стойностите на ВНПА важно значение имат и зоните на Уест. Белодробният кръвоток е зависим от гравитацията и това обуславя три зони на белодробния паренхим във връзка с алвеоларно налягане, пулмонално артериално и венозно налягане. Единствено в зона 3 алвеоларното налягане е по-малко от артериалното и венозно налягане и това е зоната, където ВНПА кореспондира с налягането в ляво предсърдие. При агресивна механична вентилация с високи налягания и висок РЕЕР, както е при ARDS, например, зони 1 и 2 на Уест се разширяват и ВНПА може да не е информативно за налягането в ляво предсърдие.

ВНПА има слаба предиктивна стойност за отговора на ОЗТ. Това се дължи на фактори, подобни на описаните при ЦВН.

Прецизното измерване на ВНПА не е лесна задача. Правилното поставяне на катетър в пулмоналната артерия изисква значителни познания и специализирано обучение. Необходимо е потвърждаване позицията на катетъра с рентгенова снимка. Необходимо е непосредствено преди измерване трансдюсерът за налягане да се позиционира на нивото на ляво предсърдие, да се нулира, промие и позицията на болния да се коригира до напълно хоризонтално положение. Необходимо е внимание при раздуването на балона на

върха на катетъра, понеже при прекалено дистална позиция се получава т.н. прераздуване, при което се измерва изкуствено завишена стойност на налягането. Нужно е да се измери стойността в края на издишването, понеже това елиминира флуктуациите по време на респираторния цикъл и минимизира влиянието на апаратната вентилация върху измерената стойност [65].

Необходимо е да се има предвид наличие на високостепенна митрална регургитация, което се отразява на кривата на вклинено налягане. При пациенти с високостепенна митрална стеноза стойността на ВНПА също се повлиява [66]. Ако допуснем, че ВНПА е информативно за функцията на лява камера, не бива да забравяме, че за да отговори на обем сърцето е необходимо и двете камери да повишат функцията си след обемен болус. При тежка десностранна сърдечна недостатъчност ВНПА е измамно занижено и не бива да се интерпретира само по себе си [67].

ВНПА показва слаба предиктивна стойност за отговора на ОЗТ. Публикации в научната литература дават стойности на AUC ROC за ВНПО от порядъка на 0.63 (95% CI, 0.55–0.70) [41]. Други автори докладват още по-ниска предиктивна стойност при пациенти след сърдечна хирургия, с AUC ROC 0.56 (95 % CI 0.37-0.75) [68]. Един мащабен метаанализ показва липса на разлика в стойностите на ВНПА при респондъри и нон-респондъри при седем от деветте включени изследвания [3]. В останалите две не може да се дефинира прагова стойност, която да разграничава двете групи пациенти.

Мониторингът на ВНПА има своята роля в интензивното лечение на критично болни пациенти. Особено важна е ролята на ВНПА в преценката на риска от настъпване на беолодробен оток при приложение на значително количество ОЗТ [22].

В заключение ВНПА е по подобие на ЦВН показател с ниска предиктивна стойност по отношение отговора на ОЗТ.

#### Динамични хемодинамични показатели

Съвременната концепция за предвиждане отговора на ОЗТ е описана за първи път от Tavernier et al. преди около 20 години [94]. При нея за позитивен отговор на ОЗТ се счита повишение на сърдечния минутен обем от 10-15% [32]. Постулира се, че ако пациентът не би отговорил с повишение на МСО, съответно повишение на кислородната доставка към тъканите, вливане на разтвори поради хемодинамична нестабилност не е оправдано и следва да се прибегне до други методи на лечение. Дефинират се респондъри и нон-респондъри в зависимост от отговора на обемно натоварване на циркулацията [20]. За отбелязване е, че респондърите съставят едва половината от общата популация пациенти на интензивно лечение. Това маркира прехода от разбирането за “пълен” / “празен” пациент към по-точно формулирания въпрос “Ще се подобри ли сърдечният дебит след

обемна болус?". Авторите отбелязват, че при очевидна загуба на циркулаторен обем, както е при хеморагичен или началната фаза на септичен шок, следва да се прибегне до емпирична обемна експанзия. Но след тази начална фаза на ресусцитация идва момент, в който не е ясно до кога пациентът е все още респондър - фази на оптимизиране, стабилизиране и деескалация [95]. Тъкмо тогава е уместно и дори наложително да се прецизира инфузионната терапия спрямо индивидуалните изисквания на болния. За тази цел се предлага употребата на динамични хемодинамични показатели и функционални обемни тестове.

Динамичните показатели се дължат на респираторна вариация на различни величини, породена от кардиопулмоналните хемодинамични взаимоотношения. Цикличните промени на пред- и следнатоварването на лява и дясна камера във връзка с дишането водят до промени на УО в зависимост от фазата на дихателния цикъл. Пример за динамични хемодинамични показатели са вариация на ударния обем (ВУО), вариация на пулсовото налягане (ВПН), вариация на систолното налягане (ВСН) и др.

Физиологични изследвания по темата за кардиопулмоналните взаимоотношения могат да бъдат проследени до 60-те години на миналия век [71]. Приблизително тогава става ясна връзката между показатели като респираторна ВСН и обемна статус [72]. Навлизането на методи за измерване на сърдечния дебит при леглото на болния в клиничната практика води до изследвания във връзка с респираторна вариабилност на редица хемодинамични показатели. Така се доказва зависимост между динамичните хемодинамични показатели и отговора на ОЗТ.

Динамичните хемодинамични показатели навлизат в клиничната практика през първото десетилетие на века и тогава се бележи пик на тяхната популярност. Прилагането им при много широка популация пациенти на интензивно лечение показва, че тези показатели имат редица ограничения. Предиктивната стойност е оптимална при една сравнително малка група болни, при които са изпълнени редица изисквания [73].

За да се постигне оптимална предиктивна стойност е необходимо да са изпълнени определени условия. Нужно е пациентът да е подложен на контролирана механична вентилация с фиксиран дихателен обем, без наличие на спонтанни дихателни движения. Респираторната ВУО, например, е нискоинформативна, ако е породена от вариращ дихателен обем, както е при спонтанно дишане. Нужно е пациентът да се вентилира с дихателен обем от 8-10 мл/кг [74]. Необходимо условие е сърдечният ритъм да е правилен. Понеже динамичните показатели са отражение на левокамерната функция, важно е да се изключи тежка деснокамерна дисфункция. Наличието на междукамерен или междупредсърден шънт намалява предиктивната способност на динамичните показатели. Отворен гръден кош, както при сърдечна или гръдна хирургия прави употребата на динамични показатели като предиктори на отговора на ОЗТ по-малко информативна. [75, 76]. Наличието на вентрикулни асистиращи устройства е контраиндикация за употребата на

динамични показатели. Наличието на ИАБП предполага артефакти в артериалната крива и също е противопоказание.

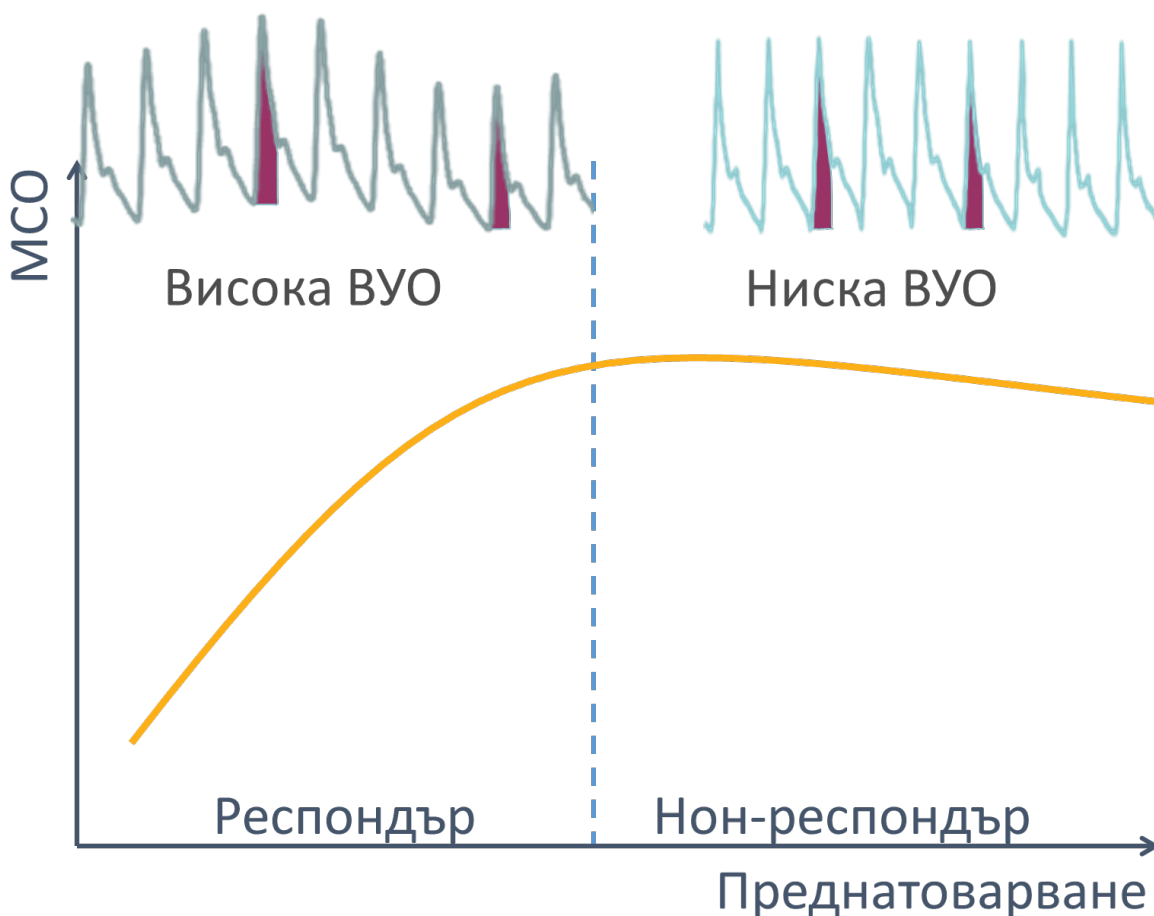
Тези условия лимитират сериозно контингента, при който може да се използва предикция на отговора на ОЗТ чрез динамични показатели. Въпреки това проучванията показват, че някои препядствия за това могат да бъдат преодоляни. Така например ако пациентът се вентилира по протокол за протективна вентилация с ниски дихателен обем той може да бъде временно увеличен [77]. Друг метод за повишение на предиктивната стойност на ВПН, например, е прилагане на по-висок РЕЕР [78]. В случай, че ритъмът е неправилен, може да се въздейства с антиаритмици или в полето на сърдечната хирургия - да се пейсира над собствената честота. Ако е налична ИАБП може устройството да се постави на стендбай за кратко [79]. В публикация на Michard се изтъква, че много от проучванията имат методологични неточности или просто не се съобразяват с изискванията за прилагането на динамични показатели. Авторите подчертават, че при точно спазване на установените критерии за оптимизиране на предиктивната стойност голяма част от несигурността при предикция на отговора на ОЗТ може да бъде избегната [80].

Динамичните хемодинамични показатели се изразяват най-често в проценти респираторна вариация на величина. Когато респираторната вариация надвишава определена прагова стойност вероятността пациентът да бъде респондър се определя като висока (Фиг. 3). Различни проучвания имат за резултат прагова стойност на ВУО/ВПН между 8 и 15% [81, 82]. Това определя една "сива зона" в диапазона на тези величини, в която предиктивната роля не е оптимална. Min et al. предлагат прост метод за преодоляване на тази трудност, увеличавайки дихателния обем от 8 на 12 мл/кг [83].

Клиничните проучвания за динамични показатели като предиктор на отговора на ОЗТ имат общи особености засягащи експерименталния протокол. При всички студии е необходимо да се измери начална стойност на изследваната като предиктор величина, както и сърдечния минутен обем, след което се предприема интервенция върху преднатоварването на сърцето. Интервенцията може да бъде инфузия на кристалоиден или колоиден разтвор, обемът на инфузията варира широко между различните проучвания, типично е 500 мл или 6—8 мл/кг приложени за кратко време (5-15 мин). Този обем може да е приложен еднократно или разделен на два или три болуса с измерване на хемодинамични параметри между вливанията.

Някои автори се въздържат от инфузия на ОЗТ, а вместо това предприемат позиционна автотрансфузия чрез поставяне на пациента в позиция Тренделенбург или чрез пасивно подвигане на краката под ъгъл 45 градуса. Интервенцията се последва от измерване на сърдечния минутен обем. Изчислява се разликата между началната и крайна стойност на сърдечния минутен обем, която служи за диференциране на пациентите на респондъри и нон-респондъри. Обичайно се търси повишение на МСО от поне 10 %. Методът на измерване на сърдечния дебит е от значение, като най-информативно е

директното измерване на МСО чрез термодилуция. Ехографското определяне на МСО е с по-малка достоверност, а най-малко точни са измерванията чрез некалибриран анализ на пулсовия контур и гръден биореактанс.



Фиг. 3 ВУО при респондъри и нон-респондъри

Относно анализа на резултатите по-старите проучвания в областта оценят корелацията между величината предиктор и промените в стойността на сърдечния дебит чрез линейна регресия. Изчислява се корелационен коефициент  $r$  или  $r^2$ , които имат стойност между 0 и 1. В по-голямата част от проучванията, включително и по-новите, се анализират предиктивната стойност на показателя от интерес чрез построяване на receiver operating curve (ROC). Най-важният параметър, който се извежда, е площта под кривата (AUC ROC). Площ под кривата 0.5 показва нулева предиктивна стойност на изследвания параметър и е равнозначна на хвърляне на монета. Колкото по-близка е стойността до 1.0 толкова по-висока е предиктивната стойност. Анализ на ROC кривата позволява да се определи оптимална прагова стойност на предиктора - това е стойността с максимален сбор от сензитивност и специфичност -1.

Вариация на систолното налягане

Вариация на систолното налягане (ВСН) в исторически план предхожда останалите динамични параметри. Проучвания от края на 80те години на 20ти век, цитирани в публикация на Perel et al. [83] отварят пътя за развитие на последващи изследвания в това поле.

ВСН се изчислява от стойностите на максимално и минимално систолно артериално налягане в рамките на един дихателен цикъл по формулата:

$$ВСН(\%) = \frac{САН_{\max} - САН_{\min}}{(САН_{\max} + САН_{\min})/2} \times 100$$

Стойностите се взимат от инвазивното артериално налягане. Измерванията се правят на принтирана на хартия артериална крива на налягането и изискват ръчно измерване и изчисление.

Някои проучвания показват леко повишение на предиктивната стойност при изчисление на “delta down”, дефинирано като разликата между систолното налягане по време на експираторна пауза минус най-ниското систолно налягане по време на дихателния цикъл.

ВСН така и не намира широка популярност сред клиницистите поради необходимостта от ръчно измерване от принтирана хартия и собственоръчно изчисление на стойността. Този метод на получаване на стойността на ВСН затруднява мониторирането в реално време.

Обзорна статия на Marik et al., включващ осем проучвания при 171 пациенти докладва обобщена AUC ROC 0.86 (0.82–0.90) за ВСН. Данните показват още обобщен корелационен коефициент 0.72 [20]. Пилотно проучване, публикувано от Tavernier et al., при 15 пациенти със септичен шок показва ROC AUC 0.91 (95% CI 0.76 - 0.98) за ВСН. Респондъри и нон-респондъри са разграничени чрез прагова стойност на повишението на MCO от поне 15%. След обемно натоварване авторите отчитат спад на ВСН и “delta down” [69].

Данни при кардиохирургични пациенти: Reuter et al. демонстрират ROC AUC 0.81 (CI 0.62-1.0) за ВСН при 20 пациенти, подложени на планова сърдечна хирургия. Отчетена е и значима корелация между ВСН и УО (корелационен коефициент  $r=0.56$ ). Интервенцията се състои във вливане на 20 мл x BMI желатинов разтвор (средно 548 мл). Пациентите се разграничават по отношение на отговора на ОЗТ посредством праг на повишението в MCO от поне 15% [84]. Kramer et al. изследват 21 кардиохирургични пациенти и докладват AUC

ROC 0.94 (95% CI 0.83–1.00) за VCH. Интервенцията се състои в обемно натоварване с 500 мл кръв от машината за екстракорпорално кръвообращение (ЕКК) след излизане от кардиопулмонален байпас. Според протокола на това проучване се търси повишение на MCO с поне 12%. [85].

В заключение VCH е добър предиктор на отговора на ОЗТ, но не намира широко клинично приложение поради мануалното изчисление от кривата на инвазивното артериално налягане от принтирана хартия. Въпреки това VCH е добър предиктор на отговора на ОЗТ има историческо значение за развитието на знанието в това поле на медицината. Става ясна нуждата от по-лесни за употреба в реално време динамични показатели.

### Вариация на ударния обем

Вариацията на ударния обем (ВУО) е един от най-прилаганите динамични хемодинамични показатели. Той се измерва посредством анализ на площта под кривата на артериалното налягане. За първи път е представен от Pulsion (Munich, Germany) в началото на века с въвеждането на системата PICCO [86]. Дефинира се като разликата между максималния и минимален УО в рамките на един дихателен цикъл, разделена на усреднената стойност на УО [20].

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

За измерване на ВУО се изисква артериална канюла, поставена най-често в радиалната или феморална артерия и система за измерване на сърдечен дебит чрез анализ на пулсовия контур. Ударният обем се изчислява от монитора посредством комплексен алгоритъм, който варира между производителите, но винаги инкорпорира площ под кривата на пулсовия контур и константа, отговаряща за съдовия тонус на пациента [87].

Системите за анализ на пулсовия контур се делят на два вида - калибрирани и некалибрирани. Калибрираните устройства са снабдени с възможност за директно измерване на сърдечен дебит - пулмонална (ПТД) или транспулмонална термодилуция (ТПТД). Измерената стойност на MCO посредством термодилуция се въвежда периодично в софтуера за анализ на пулсовия контур и така се калибрира индиректно измерения сърдечния дебит. По този начин се получава възможност за прецизно континуитетно измерване на MCO. Калибрирани системи за измерване на MCO се предлагат от различни утвърдени производители. Edwards Lifesciences (Irvine, CA, USA) произвеждат платформата Hemosphere®, при която чрез ПТД се калибрира сърдечния дебит, изчислен със сензора за

налягане FloTrac. Друга система на същия производител, наречена EV1000<sup>®</sup>, снабдена със сензор за налягане VolumeView, доставя калибриран чрез ТПТД МСО. Pulsion-Getinge (Feldkirchen, Germany) предлагат системата PiCCO Technology<sup>®</sup>, снабдена с опция за калибриране чрез ТПТД. Lidco (London, UK) е производител на системата Lidco Unity<sup>®</sup>, при която се използва инжектиране на литий за измерване на МСО и също има възможност за измерване на континуитетен калибриран МСО. Калибрираните системи за измерване на ВУО са с висока степен на инвазивност и се използват при пациенти с висок риск от усложнения и в тежко състояние.

Некалибрираните устройства за измерване на ВУО са снабдени само със система за анализ на пулсовия контур. Те са по-лесно приложими, по-евтини, изискват по-малко консумативи и измерват ВУО по същия начин като калибрираните. Те се използват при пациенти, при които не е императивно МСО да бъде следен. Измереният от тях неинвазивно МСО често е недостоверен [88]. За сметка на това ВУО е валидна, понеже се изчислява по същество като отношение между площи под кривата на пулсовия контур. Устройства, изчисляващи ВУО посредством некалибриран сърдечен дебит, се предлагат от гореспоменатите производители. Един от популярните монитори е Vigileo на Edwards Lifesciences. Фирмата предлага и напълно неинвазивен монитор в лицето на ClearSight<sup>®</sup> системата. Вместо артериален съдов катетър тя използва патентован пръстов сензор с два мини маншета за континуитетен мониторинг на артериалната пулсова крива. Аналогични продукти се произвеждат от Pulsion-Getinge - съответно Pulsioflex<sup>®</sup> и NICCI Technology<sup>®</sup>. Pulsioflex<sup>®</sup> системата има възможност за калибриране чрез ръчно въвеждане на стойност на сърдечния дебит, получена с друг уред. Lidco произвеждат Lidco Plus<sup>®</sup> и Lidco Rapid<sup>®</sup>, при тях за измерване на МСО термодилуцията е заменена с дилуция на литий съдържащ разтвор.

Предиктивната стойност на ВУО варира при различни автори. Един мащабен метаанализ на Zhang докладва AUC ROC 0.84 (95% CI, 0.81–0.87), получена от анализ на 23 изследвания при 568 пациента в разнообразни области на анестезиологията и интензивното лечение [89]. Обобщеният корелационен коефициент на ВУО и позитивен отговор на ОЗТ е  $r = 0.72$ . Отново в рамките на този метаанализ праговата стойност на ВУО, дискриминираща най-добре респондъри и нон-респондъри варира от 8.5% до 15.5% при различните студии. Sánchez et al. представят обхванен метаанализ инкорпориращ 33 проучвания при 1352 пациенти на протективна вентилация с нисък дихателен обем, публикувани между 1999 и 2020 г. [90]. Според техния анализ SVV има обобщена AUC ROC 0.90 при оптимален праг на ВУО 12%.

Обхванатите от литературния обзор проучвания са представени накратко в Табл. 1.

автор	популация пациенти	N	предиктивна стойност	прагова стойност на ВУО
<i>метаанализи</i>				
Zhang et al. [89]	смесена	568	AUC ROC 0.84 r=0.72	8.5-15%
Sánchez et al. [90]	интензивно отделение	1352	AUC ROC 0.90	12%
<i>кл. проучвания</i>				
Berkenstadt et al. [86]	неврохирургия	15	ROC AUC 0.87	9.5%
Marx et al. [91]	септичен шок	10	r = 0.64	
Khwannimit et al. [92]	септичен шок	42	AUC ROC 0.92	10%
Drvar et al. [93]	сепсис	46	AUC ROC 0.96	10
Ibarra et al. [94]	септичен шок	19	AUC ROC 0.72	16
Angappan et al. [95]	септичен шок	45	AUC ROC 0.72	13
Huang et al. [96]	ARDS и висок PEEP	22	AUC ROC 0.61	-
Biais et al. [97]	чернодробна трансплантация	40	AUC ROC 0.98	10
Derichard et al. [98]	абдоминална хирургия	11	ROC AUC 0.95	12%
Chin et al. [99]	лапароскопска хирургия	42	AUC ROC 0.81	9.5%
Trepte et al. [100]	хирургия с голям обем	24	AUC ROC 0.72	9.9%
Myatra et al. [101]	циркулаторен шок	20	AUC ROC 0.92	10.5%
Rex et al. [13]	кардиохирургия -операционна	14	r=0.61	
Reuter et al. [11]	кардиохирургия -операционна	20	r <sup>2</sup> =-0.55	
Reuter et al. [12]	кардиохирургия -операционна	30	AUC ROC 0.82	9.5%
Wiesenack et al. [102]	кардиохирургия -операционна	20	r=0.17	
Wiesenack et al. [103]	кардиохирургия -операционна	20	r=0.66	
Preisman et al. [104]	кардиохирургия -операционна	18	AUC ROC 0.87	11.5%

Hofer et al. [105]	кардиохирургия -операционна	40	ROC AUC 0.82	12.5%
Hofer et al. [106]	кардиохирургия – интензивно отделение	40	AUC ROC 0.84	10.9%
Cannesson et al. [107]	кардиохирургия -операционна	25	AUC ROC 0.87	10%
Kang et al. [108]	кардиохирургия -операционна	54	AUC ROC 0.94	13.8%
Cherpanath et al. [44]	кардиохирургия -операционна	22	AUC ROC 0.95	9%
Ma et al. [109]	кардиохирургия – интензивно отделение	70	AUC ROC 0.97	12%
Hofer et al. [110]	кардиохирургия –интензивно отделение	34	AUC ROC 0.88	11.5%
Ganter et al. [111]	кардиохирургия – интензивно отделение	30	AUC ROC 0.85	13.2%

Табл. 1 Обобщени данни от научни трудове за предикция на отговора на ОЗТ чрез ВУО (N – брой пациенти, смесена популация обозначава проучвания в операционна и интензивно отделение)

В заключение ВУО е добре валидиран и широко използван показател за предикция на отговора на ОЗТ. Нужно е да се съблюдава наличието на необходимите критерии за максимална предиктивна стойност. Литературният обзор идентифицира два метаанализа, 12 статии при некардиохирургични и 13 статии при кардиохирургични пациенти, отговарящи на критериите, упоменати в секция “Общи положения”. Обобщената AUC ROC за проучванията при некардиохирургични пациенти възлезе на 0.78. Ако се изключат проучванията на Angappan et al. и Huang et al., при които пациентите са вентилирани с нисък дихателен обем, обобщената ROC AUC е 0.85. При кардиохирургични пациенти обобщената AUC ROC възлиза на 0.90.

#### Вариация на пулсовото налягане

Вариация на пулсовото налягане (ВПН) е широко прилаган динамичен хемодинамичен показател, дори по-популярен от ВУО. ВПН се дефинира като разликата между максималната и минимална стойност на пулсовото налягане по време на дихателния цикъл, разделени на усреднената стойност.

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

Пулсовото налягане отразява промени в УО на лява камера. Jardin et al. доказват връзката между цикличните промени в УО, свързани с механична вентилация и ВПН [112]. Те изследват кривата на артериалното налягане при механично вентилирани пациенти по време на кратка апнея и при възстановяване на апаратното дишане. В статията е записано “Цикличните промени в артериалния пулс изглежда са пряк резултат от транзиторното увеличение на левокамерния УО по време на белодробен инспириум (41.4 + 14.6 ml/m<sup>2</sup>) [...] Противоположна вариация се наблюдава по време на издишване, по време на което левокамерния УО спада (31.9 ± 11.2 ml/m<sup>2</sup>)”.

За измерване на ВПН при леглото на болния е необходимо наличие на артериален съдов катетър, свързан с трансдюсер за налягане и монитор, снабден със софтуер за калкулация на ВПН. ВПН може да бъде изчислена и без специализиран софтуер. Нужно е да се принтира откъс от сигнала на артериалното налягане и ръчно да се измери максималното и минимално пулсово налягане по време на дихателния цикъл. След заместване в горната формула се получава респираторната вариация на ПН в проценти. Независимо от това за рутинна употреба в клиничната практика е по-удобно да се набави специализиран монитор. Налични са монитори, предлагани от редица производители, някои от тях могат да измерват симултанно и ВУО.

Платформите на Edwards Lifesciences, които поддържат сензорите за налягане FloTrac (Nemosphere®) и VolumeView (EV1000®), както и неинвазивната система The ClearSight® позволяват измерване на ВПН. Pulsion-Getinge произвеждат системите от семейството на PICCO, всички от които измерват ВПН и освен това PICCO модул може да се свърже с мониторите на Phillips IntelliVue® и CMS®. Системите Pulsioflex® и NICCI Technology® от същия производител също измерват ВПН. Системата LIDCO в различните си модалности е друг монитор снабден с опция за измерване на ВПН. Технологиата на LIDCO, включително ВПН, е инкорпорирана и в един от мониторите на компанията Massimo (Irvine, CA, USA). Интересно допълнение към гореспоменатите е AJL Capstesia Biotablet® - устройство, което позволява калкулация на ВПН от снимка на артериалната крива на обикновен монитор до леглото на болния. Мониторът Datex Ohmeda AS/3 може да бъде използван за определяне на ВПН чрез прост метод, утилизирайки вградената функция за вклинено налягане към артериалната пулсова крива [113].

Пулсовото артериално налягане се определя от УО на сърцето и артериалния съдов тонус. Теоретично би следвало ВПН да е по-нискоинформативен предиктор за отговора на ОЗТ от ВУО, но повечето проучвания показват точно обратното. Това може да се обясни с комплексния алгоритъм, използван за калкулация на ВУО, включващ константи, базирани на допускания и биометрични характеристики като възраст, пол и тегло.

ВПН е най-често срещаният в литературата, най-добре проучен и най-използван динамичен хемодинамичен показател. Проучванията, включващи ВПН са значително повече от тези за ВУО.

ВПН навлиза в клиничната практика като предиктор на отговора на ОЗТ в началото на века след публикацията на Michard et al., показала за първи път връзка между стойността на ВПН и повишение на сърдечния дебит след обемен тест. Тяхното изследване показва ROC AUC 0.98 (SD +/- 0.03) за 15% увеличение на сърдечния индекс и праг на ВПН 13%. Обемен тест е инфузия на 500 мл ХЕС за 30 мин. Корелацията между сърдечния индекс и ВПН се изразява като  $r^2 = 0.85$  [114].

Първият литературен обзор, включващ ВПН е публикуван 2009 г. от Marik et al. Техният анализ включва 22 изследвания върху ВПН, проведени както в операционна, така и в интензивно отделение при хетерогенен контингент пациенти. В обзора е цитирана обща AUC ROC 0.94 (95% CI 0.93–0.95) за ВПН над 12.5% +/- 1.6%. Корелационният коефициент  $r=0.78$  за връзка между ВПН и повишение на сърдечния индекс след обемен тест [20]. Метаанализ на Yang et al. от 2014 г обхваща 22 студии, проведени при пациенти на интензивно лечение с механична вентилация с конвенционален дихателен обем. Авторите получават обща ROC AUC 0.95 (95% CI = 0.93 to 0.97) при усреднен праг на ВПН 12% [115]. През 2020 г. Sanchez et al. публикуват метаанализ посветен на ВПН при пациенти на механична вентилация с нисък дихателен обем. Статията обобщава и анализира данните от 19 клинични проучвания при 777 пациенти от 2005 до 2017г. Анализът на резултати показва обща AUC ROC 0.65 (95% CI 0.57-0.73) за ВПН над 12.8% - сравнително ниска стойност, обяснима с протективната белодробна вентилация [90]. Година по-късно същата група публикува метаанализ на научна литература, включваща данни за ВПН и други динамични величини и тестове при пациенти на механична вентилация с нисък дихателен обем. За разлика от предходната година се включват статии и на езици, различни от английски. Резултатите показват ROC AUC 0.82 за ВПН над 10% [116].

В Табл. 2 накратко са представени резултати от обхванатите от литературния обзор проучвания.

автор	популация пациенти	N	предиктивна стойност	прагова стойност на ВПН
<i>метаанализи</i>				
<b>Marik et al. [20]</b>	<b>смесена</b>	<b>685</b>	<b>AUC ROC 0.94 <math>r=0.78</math></b>	<b>12.5%</b>
<b>Yang et al. [115]</b>	<b>интензивно отделение</b>	<b>807</b>	<b>AUC ROC 0.95</b>	<b>12%</b>
<b>Sanchez et al. [90]</b>	<b>интензивно отделение</b>	<b>777</b>	<b>AUC ROC 0.65</b>	<b>12.8%</b>
<b>Sanchez et al. [116]</b>	<b>интензивно отделение</b>	<b>1352</b>	<b>AUC ROC 0.82</b>	<b>10</b>

<i>кл. проучвания</i>				
Michard et al. [114]	септичен шок	40	AUC ROC 0.98 r2 = 0.85	13%
De Backer et al. [117]	интензивно отделение	60	AUC ROC 0.89	12%
Feissel et al. [118]	сепсис	20	AUC ROC 0.96	17%
Feissel et al. [119]	сепсис	11	AUC ROC 0.94	12%
Charron et al. [120]	интензивно отделение	20	AUC ROC 0.96	10%
Natalini et al. [121]	интензивно отделение	22	AUC ROC 0.74	12%
Monge García et al. [122]	циркулаторен шок	38	AUC ROC 0.97	10%
Loupec et al. [123]	интензивно отделение	40	AUC ROC 0.97	10%
Cecconi et al. [124]	интензивно отделение	31	AUC ROC 0.87	13%
Khwannimit et al. [92]	септичен шок	42	AUC ROC 0.93	12%
Monnet et al. [125]	циркулаторен шок	54	AUC ROC 0.98	12%
Monnet et al. [126]	циркулаторен шок	47	AUC ROC 0.89	10%
Solus-Biguenet et al. [127]	чернодробна хирургия	22	AUC ROC 0.79	12.5%
Biais et al. [97]	чернодробна трансплантация	35	AUC ROC 0.98	12%
Biais et al. [128]	циркулаторен шок	35	AUC ROC 0.89	10%
Lee et al. [129]	неврохирургия	20	AUC ROC 0.91 r = 0.70	-
Kramer et al. [85]	кардиохирургия -операционна	21	AUC ROC 0.99	11%
Wiesenack et al. [103]	кардиохирургия -операционна	20	r2= 0.65	
Preisman et al. [104]	кардиохирургия -операционна	18	AUC ROC 0.95	9.4%
Hofer et al. [105]	кардиохирургия -операционна	40	AUC ROC 0.81	13.2%
Wyffels et al. [130]	кардиохирургия –интензивно отделение	40	AUC ROC 0.94	11.3%
Cannesson et al. [131]	кардиохирургия -операционна	25	AUC ROC 0.85	11%

Canneson et al. [132]	кардиохирургия -операционна	25	AUC ROC 0.92	11%
Canneson et al. [133]	кардиохирургия -операционна	25	AUC ROC 0.94	10.5%
Auler et al. [134]	кардиохирургия -операционна	59	AUC ROC 0.98	12%
Belloni et al. [135]	кардиохирургия -операционна	19	r=0.90	
Hofer et al. [106]	кардиохирургия –интензивно отделение	40	AUC ROC 0.72	15.4%
Vistisen et al. [136]	кардиохирургия –интензивно отделение	23	AUC ROC 0.88	6.5%
Fellahi et al. [137]	кардиохирургия –операционна	25	AUC ROC 0.86	10%
Yazigi et al. [138]	кардиохирургия – интензивно отделение	60	AUC ROC 0.85	11.5%
Fisher et al. [139]	кардиохирургия – интензивно отделение	45	AUC ROC 0.73	16%
Fisher et al. [140]	кардиохирургия – интензивно отделение	87	AUC ROC 0.73	14%
Song et al. [141]	кардиохирургия – операционна	40	AUC ROC 0.75	13%
Hofer et al. [110]	кардиохирургия –интензивно отделение	34	AUC ROC 0.83	10%
Ganter et al. [111]	кардиохирургия –интензивно отделение	30	AUC ROC 0.90	15%

Табл. 2 Обобщени данни от научни трудове за предикция на отговора на ОЗТ чрез ВПН (N – брой пациенти, смесена популация обозначава проучвания в операционна и интензивно отделение)

ВПН е добре валидиран и широко използван показател за предикция на отговора на ОЗТ. Проучванията, включващи оценка на ВПН са повече от тези за ВУО. Литературният обзор включва 4 метаанализа, 16 статии при некардиохирургични и 19 при кардиохирургични пациенти.

Обобщено за динамичните показатели за предикция на отговора на ОЗТ може да се

каже, че има натрупано значимо количество научни трудове в областта, както при пациенти, обект на анестезия, така и на интензивно лечение, включително при сърдечна хирургия. Въпреки това липсват данни от кардиохирургични пациенти в състояние на циркулаторен шок. Не се идентифицираха никакви проучвания при пациенти с имплантирана ИАБП. Някои от предполагаемите причини за това са препядствия, свързани с методологията на проучването като артефакти в артериалната пулсова крива, малък дял пациенти с имплантирана ИАБП от всички сърдечно оперирани, както и намалялата употреба на ИАБП в кардиологията.

#### Функционални хемодинамични тестове

Отделна група предиктори преставяват някои клинични тестове при леглото на болния определящи резерва от преднатоварване, на който може да реагира сърцето. Тези тестове се делят на обемни тестове и динамични хемодинамични тестове.

#### Обемен тест

Обемният тест представлява вливане на предварително определено количество инфузионен разтвор и контролно измерване на сърдечния минутен обем преди и след инфузията. При стандартния обемен тест се влива около 500 мл или 6-5 мл/кг разтвор за най-често 10-30 мин и се търси повишение в сърдечния дебит над 10-15% [142, 143, 144]. Ако пациентът бъде определен като респондър това дава основание при клинична преценка да бъдат приложени последващи обемни болуси [145, 146]. Значимо ограничение на конвенционалния обемен тест е обемно натоварване на циркулацията. В клиничната практика често се налага отговорът на ОЗТ да се определи няколко пъти на ден, което предполага значителен обем вливания. Това може да доведе до добре известните негативни ефекти на обемно пренатоварване, хемодилуция, отоци и т.н. Съществуват препоръки за мониториране на пълнещите налягания на сърцето от съображения за безопасност [147]. Обемните тестове са приложими при по-голяма популация пациенти в сравнение с динамичните хемодинамични показатели, понеже предиктивната им стойност не се намалява от вида вентилация, сърдечния ритъм и другите ограничителни условия на динамичните индекси. Обемен тест намира широко приложение и в проучванията за отговора на ОЗТ като интервенция, след която се проследява хемодинамичния отговор на циркулацията.

#### Мини обемен тест

Важно развитие в областта представлява въвеждането на мини обемния тест. При него за да се избегне вливане на голямо количество ОЗТ се прилага обемен болус от около

100 - 150 мл или 1-2 мл/кг за кратко време и се търси повишение на МСО, което да предскаже отговора на последващ болус ОЗТ от порядъка на 500 мл или 5-6 мл/кг. Времето за инфузия на мини обемния болус варира от няколко секунди до няколко минути при различни автори. Мини обемният тест за първи път е описан от Muller et al. през 2011 г. [148].

Messina et al. публикуват метаанализ съдържащ данни от седем проучвания с мини обемен тест при 324 пациенти в операционна или интензивно отделение. Мини обемният тест при различните проучвания се състои в инфузия (за 10 до 120 секунди) на 50-100 мл ОЗТ. Обобщената AUC ROC е изчислена на 0.91 (95%CI 0.85–0.97), сензитивност 0.82 (95%CI 0.76–0.88), специфичност 0.83 (95%CI 0.77–0.89). Праговата предиктивна стойност на повишение на МСО е определена на 5% (3.0–7.0%). [149].

автор	популация пациенти	N	предиктивна стойност	прагова стойност на $\Delta$ МСО
<i>метаанализи</i>				
<b>Messina et al. [149]</b>	<b>смесена</b>	<b>324</b>	<b>AUC ROC 0.91</b>	<b>5%</b>
<i>кл. проучвания</i>				
Muller et al. [148]	циркулаторен шок	39	AUC ROC 0.92	10%
Guinot et al. [150]	спинална анестезия	73	AUC ROC 0.93	7%
Wu et al. [151]	интензивно отделение	50	AUC ROC 0.95	6%
Xiao-ting et al. [152]	септичен шок	48	AUC ROC 0.83	5.4%
Biais et al. [153]	неврохирургия	44	AUC ROC 0.95	6%
Ali et al. [154]	неврохирургия	33	AUC ROC 0.97	5.8%
Messina et al. [155]	лапароскопска хирургия	103	AUC ROC 0.95	4%
Lee et al. [156]	неврохирургия	50	AUC ROC 0.90	5%
Geerts et al. [157]	кардиохирургия/ операционна	21	AUC ROC 0.86	4.3%
Smorenberg et al. [158]	кардиохирургия/ интензивно отделение	21	AUC ROC 0.88	6.3%

Табл. 3 Обобщени данни от научни трудове за предикция на отговора на ОЗТ чрез мини обемен тест (N – брой пациенти, смесена популация обозначава проучвания в операционна и интензивно отделение)

В заключение мини обеменят тест е добре валидиран показател за предикция на отговора на ОЗТ. Данните за мини обемен тест са по-малко отколкото тези за динамичните хемодинамични показатели. Литературният обзор идентифицира един метаанализ, седем статии при некардиохирургични и две статии при кардиохирургични пациенти. Обобщената AUC ROC за некардиохирургични пациенти възлезе на 0.93, а при кардиохирургични - 0.87.

#### Динамични хемодинамични тестове

Динамичните хемодинамични тестове представляват прилагане интервенция върху преднатоварването на сърцето без да се прилага инфузия и при мониторинг на МСО. Най-разпространени са тестът с пасивно повдигане на краката (ППК) и тестът с оклузия в края на издишването (ТОКИ). Предимство на тези тестове е възможността да се определи вероятността за позитивен отговор на ОЗТ без прилагане на вливания.

#### Тест с пасивно повдигане на краката (ППК)

Тестът с ППК представлява промяна на позицията на пациента от положение с повдигната на 45 градуса горна част на тялото в хоризонтално положение с ППК под ъгъл 45 градуса за 5 минути, преди и след което се измерва МСО [159]. Този тест е приложим при всякакви пациенти без оглед на вида вентилация, сърдечния ритъм, придружаващата патология. Като ограничение може да се изтъкне, че не всички интензивни легла имат функция за повдигане на краката, а ангажирането на персонал не винаги е възможно и практично. Тестът с ППК не е взаимнозаменяем с поставяне в позиция Тренделенбург, понеже при последния може да се компроментира мозъчното перфузионно налягане. Пасивното повдигане на краката причинява автотрансфузия на около 300 мл кръвен обем от долните крайници.

Първият системен обзор и метаанализ по темата е дело на групата на Cavallaro et al. Техните данни, обобщаващи 9 клинични проучвания при 353 пациенти, показват обобщена AUC ROC 0.95 (0.92-0.97) за теста с ППК [160]. Monnet et al. публикуват системен обзор и метаанализ на 21 изследвания при 991 пациенти, подложени на тест с пасивно повдигане на краката. Обобщените данни показват ROC AUC  $0.95 \pm 0.01$  за повишение на сърдечния дебит с поне 10% при ППК [161]. Cherpanath et al. анализират данни от 23 изследвания при общо 1013 пациенти. Според техните резултати обобщената ROC AUC за теста с ППК е 0.95 (95% CI, 0.92-0.98). Обобщената сензитивност на теста е 0.86 (95% CI 0.79 - 0.92), обобщена сензитивност - 0.92 (95% CI, 0.88 - 0.96) [162]. Неотдавна публикуван метаанализ на Sánchez et al., включващ данни от четири проучвания при 190 пациенти, вентилирани с нисък дихателен обем в интензивно отделение, показва обобщена AUC ROC 0.84 за теста с ППК [90]. В Табл. 4 са представени накратко резултати от проучвания, обхванати от литературния обзор.

автор	популация пациенти	N	предиктивна стойност	прагова стойност на ΔМСО
<i>метаанализи</i>				
<b>Cavallaro et al. [160]</b>	<b>циркулаторен шок</b>	<b>353</b>	<b>AUC ROC 0.95</b>	<b>8-15%</b>
<b>Monnet et al. [161]</b>	<b>смесена</b>	<b>991</b>	<b>AUC ROC 0.95</b>	<b>10%</b>
<b>Cherpanath et al. [162]</b>	<b>смесена</b>	<b>1013</b>	<b>AUC ROC 0.95</b>	<b>N/A*</b>
<b>Sánchez et al. [90]</b>	<b>интензивно отделение</b>	<b>190</b>	<b>AUC ROC 0.84</b>	<b>N/A*</b>
<i>кл. проучвания</i>				
Monnet et al. [163]	интензивно отделение	71	AUC ROC 0.96	10%
Lamia et al. [164]	интензивно отделение	24	AUC ROC 0.96	12.5%
Maizel et al. [165]	интензивно отделение	34	AUC ROC 0.89	12%
Monnet et al. [166]	циркулаторен шок	34	AUC ROC 0.94	10%
Thiel et al. [167]	интензивно отделение	89	AUC ROC 0.89	15%
Biais et al. [168]	интензивно отделение	34	AUC ROC 0.96	13%
Lakhal et al. [169]	септичен шок	102	AUC ROC 0.89	7%
Dong et al. [170]	септичен шок	32	AUC ROC 0.88	8.8%
Monge García et al. [171]	септичен шок	37	AUC ROC 0.97	12%
Xiao-ting et al. [152]	септичен шок	48	AUC ROC 0.85	10%
Fellahi et al. [172]	кардиохирургия/ интензивно отделение	25	AUC ROC 0.72	6%
Sobczyk et al. [173]	кардиохирургия/ интензивно отделение	35	AUC ROC 0.81	15%
Ma et al. [109]	кардиохирургия/ интензивно отделение	70	AUC ROC 0.91	13%
Yao et al. [174]	кардиохирургия/ интензивно отделение	41	AUC ROC 0.93	10%

Табл. 4 Обобщени данни от научни трудове за предикция на отговора на ОЗТ чрез тест с

ППК (N – брой пациенти, смесена популация обозначава проучвания в операционна и интензивно отделение)

\* не е дадена стойност поради голяма хетерогенност на резултатите и използваните методи за измерване на МСО

Интересно допълнение внася проучването на A. Beurton et al., при което авторите доказват корелация между повишение на МСО и перфузионния индекс от плетизмографската крива на пулсоксиметъра на пръста на болния. Перфузионният индекс е отношението между пулсатилният и непулсатилен компонент на плетизмографската крива при пулсоксиметрия. Данните показват, че перфузионен индекс с повишение от поне 9% при тест с ППК е показателен за позитивен отговор на ОЗТ (AUC ROC 0.89 (95% CI 0.80-0.95),  $p < 0.0001$ ) [172].

Тестът с ППК е добре валидиран предиктор на отговора на ОЗТ. Литературният обзор идентифицира 2 метаанализа, 13 статии при некардиохирургични и 4 статии при кардиохирургични пациенти. AUC ROC при некардиохирургични пациенти варира между 0.85 и 0.97, докато при сърдечно оперираните стойностите са между 0.71 и 0.93.

Тест с оклузия в края на издишването (ТОКИ)

ТОКИ представлява оклудирание на експираторната линия в края на издишването чрез активиране на функцията на респиратора “Expiratory hold” по подобие на маньовъра за измерване на авто PEEP. Експираторната оклузия се задържа за 15-30 секунди, което причинява спад в средното торакално налягане и увеличение на венозното връщане. Преди и в края на интервенцията се отчита МСО. Понеже оклузията е кратковременна и ефектът върху циркулацията е скоропостижен, най-добра предиктивна стойност се постига при континуитетно измерване на МСО посредством калибриран апарат за анализ на артериалния пулсов контур. Търси се повишение на МСО от около 5% за дефиниране на респондърите. Тестът е резервиран за пациенти на апаратно дишане. За да бъде тестът прецизно изпълнен пациентът не бива да инициира спонтанно вдишване преди края на оклузията.

автор	популация пациенти	N	предиктивна стойност	прагова стойност на $\Delta$ МСО
<i>метаанализи</i>				
<b>Messina et al. [149]</b>	<b>смесена</b>	<b>284</b>	<b>AUC ROC 0.96</b>	<b>5%</b>
<b>Si et al. [176]</b>	<b>смесена</b>	<b>479</b>	<b>AUC ROC 0.95</b>	<b>4.5%</b>

<b>Gavelli et al. [177]</b>	<b>смесена</b>	<b>530</b>	<b>AUC ROC 0.93</b>	<b>5.1%</b>
<b>Sánchez et al. [90]</b>	<b>интензивно отделение</b>	<b>190</b>	<b>AUC ROC 0.92</b>	<b>5%</b>
<i>кл. проучвания</i>				
Monnet et al. [166]	интензивно отделение	34	AUC ROC 0.97	5%
Monnet et al. [126]	интензивно отделение	45	AUC ROC 0.97	5%
Monnet et al. [125]	циркулаторен шок	54	AUC ROC 0.93	5%
Silva et al. [178]	АРДС	34	AUC ROC 0.90	5%
Guinot et al. [179]	интензивно отделение	42	AUC ROC 0.78	2.3%
Jozwiak et al. [180]	интензивно отделение	30	AUC ROC 0.94	13%
Myatra et al. [101]	циркулаторен шок	20	AUC ROC 0.95	4.1%
Yonis et al. [181]	ARDS	33	AUC ROC 0.65	10%
Biais et al. [182]	неврохирургия	41	AUC ROC 0.91	5%
Georges et al. [183]	интензивно отделение	50	AUC ROC 0.96	9%
Dépret et al. [184]	циркулаторен шок	28	AUC ROC 0.99	9%
Messina et al. [185]	неврохирургия	40	AUC ROC 0.93	3.6%
Xu et al. [186]	Кардиохирургия/ операционна	75	AUC ROC 0.90	5%

Табл. 5 Обобщени данни от научни трудове за предикция на отговора на ОЗТ чрез ТОКИ (N – брой пациенти, смесена популация обозначава проучвания в операционна и интензивно отделение)

В заключение ТОКИ е валиден показател за предикция на ОЗТ. Литературният анализ идентифицира 4 метаанализа, 12 проучвания при некардиохирургични и 1 при кардиохирургични пациенти. Данните са хетерогенни и показват вариация на AUC ROC от 0.65 до 0.99.

Обобщено за функционалните тестове за предикция отговора на ОЗТ може да се каже, че са високо информативни, а данните при кардиохирургични пациенти в световната литература са оскъдни. Липсват данни от пациенти с имплантирана ИАБП.

## Предикция на отговора на ОЗТ и резултати в изхода от лечение

Ефектът от стратегиите с предикция на отговора на ОЗТ е изследван в редица студии. Най-висока доказателствена стойност имат метаанализи, от които пет бяха идентифицирани като ключови при литературния обзор.

Venes et al. публикуват метаанализ, базиран на 14 проучвания при общо 961 пациенти. Авторите изследват ефекта на протоколи за ресусцитация при шок, които съдържат подход, основан на динамични хемодинамични показатели като ВУО и ВПН за предикция на отговора на вливания, върху постоперативните усложнения при хирургични пациенти. Оказва се, че студиите в това поле са със значителна хетерогенност и имат нееднозначни резултати. Метаанализът, проведен от авторския колектив, показва значимо понижение на шанса за усложнения (odds ratio OR) 0.51 (95% CI 0.34 to 0.75; P < 0.001). По вид усложнения намаляването на шанса за настъпване е както следва: инфекциозни (OR 0.45; CI 0.27 to 0.74; P = 0.002), сърдечносъдови (OR 0.55; CI 0.36 to 0.82; P = 0.004), абдоминални (OR 0.56; CI 0.37 to 0.86; P = 0.008). Установява се и намален болничен престой за пациентите обект на предикция на отговора на ОЗТ (-0.75 дни; CI -1.37 to -0.12; P = 0.02) [187]. Bednarczyk et al. провеждат метаанализ по отношение на ефекта на предикция на отговора на ОЗТ върху постоперативната смъртност и други клинично значими параметри при изхода от лечение. Техният труд включва 13 проучвания, проведени върху 1652 пациенти. Обобщените резултати показват абсолютна редукция в смъртността при пациенти, при които ресусцитацията е основана на предикция на отговора на ОЗТ (absolute risk reduction -2.9% (95% CI, -5.6% to -0.2%). Пациентите, обект на предикция на отговора на ОЗТ, имат и намален престой в интензивното отделение (-1.16 d [95% CI, -1.97 to -0.36]) [188]. Dave et al. публикуват метаанализ на данни от 11 изследвания при 1015 пациенти. Резултатите им показват статистически значимо редуциране на пролежаването в болницата (-1.43d; 95% CI, -2.09 to -0.78) и разходите, асоциирани с лечението (US\$ -1619; 95% CI, -2174 to -1063). Доказва се и понижаване на шанса за настъпване на смъртен изход при пациентите, които са обект на предикция отговоран на ОЗТ (OR 0.55; 95% CI, 0.30-1.03) [189]. Мащабен метаанализ е извършен от Deng et al. Те анализират 37 проучвания, които включват експериментални данни от общо 2910 пациенти. Авторският колектив докладва липса на статистически значима разлика в шанса за настъпване на смъртен изход при пациентите обект на предикция на отговора на ОЗТ (OR 0.85, 95% CI 0.32 - 2.24, P = 0.74), въпреки, че хетерогенността на данните, според авторите, позволява възможността такава реално да съществува. Комбиниране на стратегия с предвиждане на отговора на вливания с такава, базирана на оптимизиране на стойността на сърдечния индекс (СИ) има за резултат значимо редуциране на риска от смъртен изход (OR 0.45, 95% CI (0.24, 0.85), P = 0.01), както и на морбидитета (OR 0.41, 95% CI (0.28, 0.58), P < 0.00001) В заключение, резултатите показват, че предикция на отговора на ОЗТ е от значение тогава, когато е на лице хиподебитен синдром с нисък МСО и компроментирана тъканна перфузия. Това служи да подчертае важноста на определен тригер за иницирането на инфузия на ОЗТ

[190]. Azadian et al. неотдавна публикуват резултатите от метаанализ, включващ 5 изследвания при 462 пациенти. Техните резултати показват липса на статистически значима разлика в смъртността при пациенти, менажирани чрез предикция на отговора на вливания при сепичен шок (OR, 0.82; 95% CI, 0.52 -1.30). Въпреки, че не успяват да докажат редукция в морталитета, обхватът на дадения 95% confidence interval показва, че такава е възможно да съществува [191].

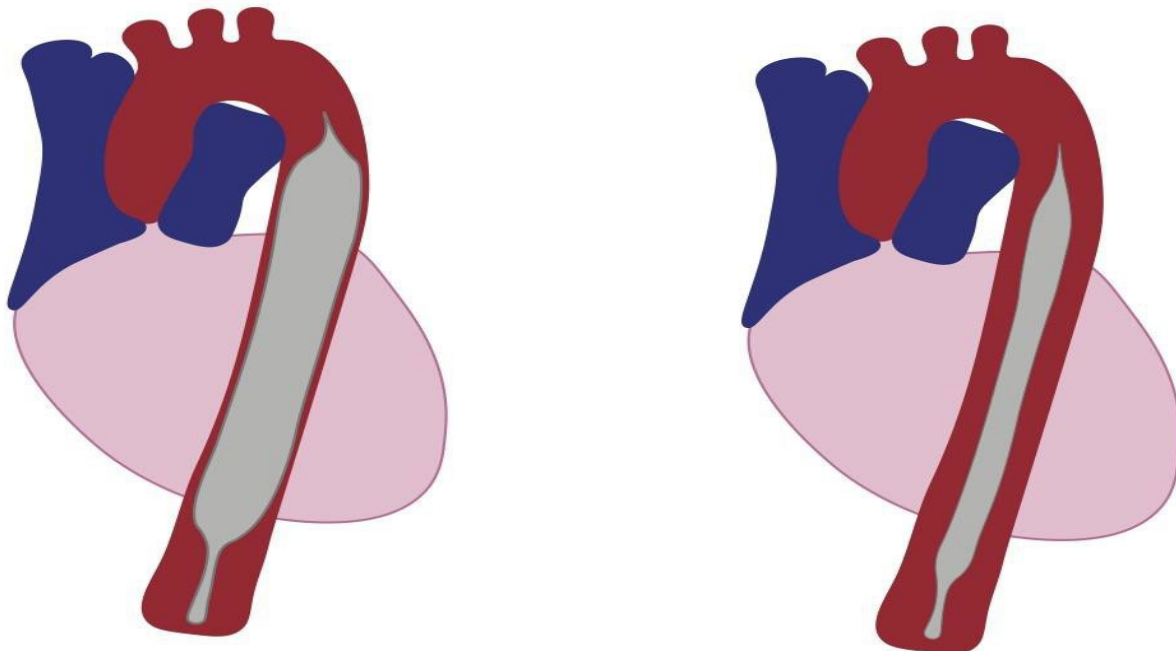
В заключение, има висококачествени научни данни, които показват значима полза от прилагането на подход с предвиждане отговора на вливания при пациенти обект на анестезия и интензивно лечение. Въз основа на наличните проучвания може да се каже, че този подход повлиява благоприятно изхода от лечение.

Следва да се подчертае, че всички цитирани до момента данни са при пациенти без имплантирана ИАБП. Проучванията при сърдечно оперирани пациенти не включват пациенти с компроментирана хемодинамика, в шоково състояние. Данните са от пациенти обект на планова хирургия, най-вече нискорискова коронарна хирургия.

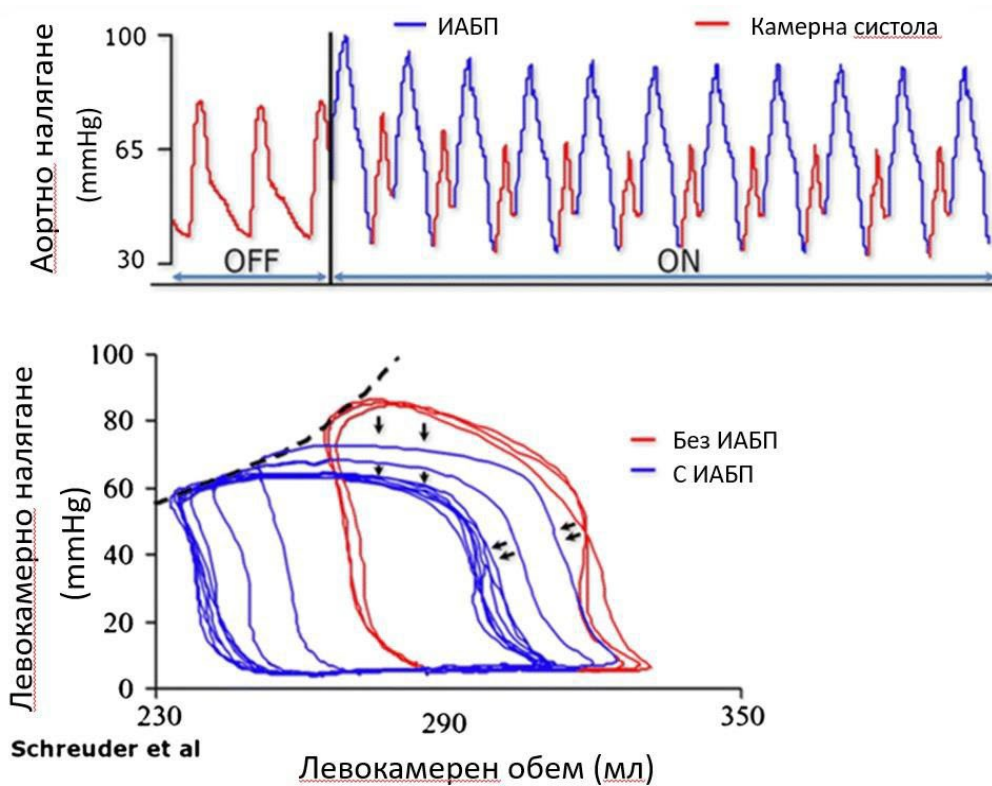
Интрааортна балонна помпа - същност, индикации, особености

Интрааортната балонна контрапулсация е метод за временно механично асистиране на циркулацията при наличие на кардиогенен шок, дължащ се на остра левостранна сърдечна недостатъчност с хиподебитен синдром или остър коронарен синдром. Въведен в началната част на низходящата аорта, след отделянето на лявата артерия субклавия, балонният катетър, пълен с хелий, се раздува и изпуска синхронно със сърдечната дейност. Конзолата за интрааортна контрапулсация се състои от: 1) цилиндър с газ (хелий); 2) Клапен механизъм за циклично доставяне на газа; 3) система за мониториране на ЕКГ и интрааортно налягане; 4) Контролен механизъм, който обработва сигнала за ЕКГ и налягане и синтезира тригер за подаване и отнемане на газа. Раздуването на балона се извършва в самото начало на сърдечната диастола. Изпускането на балона се извършва точно в началото на сърдечната систола по време на изоволуметричната левокамерна контракция (Фиг. 4).

Хемодинамичните ефекти от ИАБП обобщено се представят като повишение на коронарния кръвоток и намаляване на кислородната консумация на миокарда. В резултат на ИАБП се намаляват сърдечното пред- и следнатоварване (Фиг. 5).



Фиг. 4 Позиция на балона в десцендентната аорта, раздуване в диастола и изпускане на балона в систола



Фиг. 5 Ефекти на интрааортната балонна контрапулсация върху аортното налягане и левокамерната крива налягане-обем [194].

Ефектите от ИАБП могат да се разделят на такива по време на сърдечната систола и диастола [192]. Аортното крайно-диастолично налягане бележи спад, последван от намаляване на систоличното налягане - намаляване на сърдечното следнатоварване. Намалява се времетраенето на изоволуметричната контракция, аортната клапа се отваря по-рано, което е ефект, пропорционален на понижението на миокардната кислородна консумация. Намалява се стресът на левокамерния миокард. Намалява се отношението  $dp/dt$  -на лява камера - налягането в лява камера бележи по-бавен ръст, показател също свързан с понижение на миокардната кислородна консумация. Фракцията на изтласкване се увеличава умерено. Кривата на Франк-Старлинг се влияе от ИАБП. Наблюдава се изместване на ляво, свързано с подобрене на миокардния перформънс [193]. По време на диастола се намалява левокамерния диастоличен обем поради отбременяването на лява камера. Аортното теледиастолично налягане бележи значим ръст, което увеличава коронарния кръвоток. Тези ефекти се отразяват благоприятно и сумарно повишават отношението на миокардна кислородна доставка, отнесена към миокардна кислородна консумация, а сърдечният минутен обем бележи умерен ръст с около 0.5 - 1 L/min [192].

Имплантацията на ИАБП налага системна терапевтична антикоагулация с хепарин поради риск от тромбоемболични усложнения. След поставяне ИАБП може да подпомага циркулацията до 30 дни.

Интрааортната балонна контрапулсация е налична в различни режими, като веднага след имплантиране се предпочита режим 1:1 - всяка сърдечна систола се последва от един цикъл на раздуване и изпускане на аортния балон. Това не е възможно винаги, особено при пациенти с повишена СЧ над 120 – 130 удара в минута, когато няма достатъчно време за изпълнение на контрапулсацията. Тогава се налага поставяне на ИАБП в режим 1:2. Режимите 1:2 и 1:3 са характерни най-вече за периода на отвикване от ИАБП, като при 1:3 машината може да бъде оставена ограничено време поради риск от тромбоза около балона дори на фона на антикоагулация.

Имплантацията на ИАБП се свързва с усложнения от различно естество поради инвазивния характер на интервенцията. Имплантацията се извършва по техниката на Селдингер най-често през лявата или дясна феморална артерия. При контраиндикации за феморален достъп. Алтернативни входни достъпи са артерия субклавия и коремната аорта. Имплантацията може да е освен перкутанна и оперативна. Съществува риск от съдови усложнения, свързани с артериалния достъп - образуване на хематом, комприментиране на перфузията на крака (при подлежаща ХАНК), както и дистална емболизация. Кръвотокът към главния мозък може да се компроментира при пациенти с високостепенни стенози на каротидните артерии, особено двустранно, поради феномен на "откраждане" на кръвотока към низходящата аорта при контрапулсация. Малпозиция на балона в аортата може да причини динамична обструкция на кръвотока към *truncus coeliacus* с резултатна исхемия на снабдяваните от него коремни органи, както и на реналните артерии с последваща ОБН.

Руптура на балона, което е казуистика, би причинила газова емболия. Една причина балонът да е изпълнен с хелий е бързата елиминация на този газ в случай на емболия. Друго предимство на газът хелий е неговото ниско съпротивление при протичане през тесния катетър на ИАБП. Аортна дисекация може да бъде причинена от инсерцията и цикличното раздуване на балона в аортата. При пациенти с аортна регургитация повишеното при контрапулсация теледиастолично налягане в аортата увеличава регургитантния обем през клапата. Съществува риск от инфекция на инсерционното място или сепсис. Не на последно място имплантацията на ИАБП забавя раздвижването и рехабилитацията на пациента и повишава риска от залежаване и асоциирани с това усложнения като развитие на декубитални рани, хипостатична пневмония и т.н. Проучвания цитират риск от настъпване на усложнения след имплантиране на ИАБП от порядъка на 10-30% [195].

Тези особености обуславят контраиндикации за поставяне на ИАБП, разделящи се на абсолютни и относителни. Абсолютна контраиндикация са аортна дисекация, умерена и високостепенна аортна регургитация. Към относителните спадат предходно протезиране на аортата, аортна аневризма, аортофеморални графтове, високостепенен ХАНК или стенози на каротидните артерии. Поради спада в следнатоварването ИАБП е релативно противопоказана при сепсис [196, 197].

Въпреки усложненията, асоциирани с ИАБП, е нужно да се подчертае, че това е най-нискоинвазивното устройство за механично подпомагане на циркулацията. Имплантацията на ЕКМО, лево/деснокамерно асистиращо устройство, Impella и т.н. са далеч по-високо инвазивни процедури с повече усложнения.

ИАБП може да бъде имплантирана за период до 30 дни, въпреки, че в повечето случаи експлантацията се извършва много преди този срок поради възстановяване или екзитус на пациента. Стратегиите за премахване на устройството са хетерогенни в различните центрове [198]. Разпространен подход за отвикване от ИАБП е постепенно намаляване на катехоламиновата поддръжка на фона на ИАБП 1:1 докато се достигне до умерено високи дози с катехоламинов индекс от порядъка на 6-8, след което се минава на честота 1:2 с контролни измервания на МСО и 1:3 за няколко часа преди експлантацията. Друг подход е да се премине към премахване на ИАБП на фона на високи дози катехоламинова инфузия при адекватен МСО. Липсва консенсус кой подход е с преимущество по отношение преживяемост и усложнения, но веднъж поставена ИАБП се оставя поне няколко дни и се премахва при стабилни хемодинамични параметри.

Първите данни за ИАБП са представени в статиите на Clauss и Moulourolous от 1961 година [199, 200]. Първата успешна клинична апликация на ИАБП датира от 1967 година при 45 годишна пациентка с постинфарктен кардиогенен шок [18]. Редица положителни проучвания през 70те години популяризират употребата на ИАБП при пациенти с кардиогенен шок и нискодебитен синдром [201]. Скоро ИАБП навлиза и в полето на сърдечната хирургия в случай на трудно излизане от кардиопулмонален байпас [202] В резултат интрааортната балонна помпа се превръща в най-разпространеното устройство за

механично подпомагане на сърдечната функция. ИАБП е лесно за поставяне и евтино устройство, в сравнение с устройствата за екстракорпорална мембранна оксигенация (ЕКМО) и за камерно асистиране (LVAD, RVAD).

Индикациите за поставяне на ИАБП са най-обобщено остро настъпила тежка сърдечна дисфункция, която е преценена като обратима при подходящо лечение, било то консервативно, инвазивно или оперативно. В този контекст попадат състояния на нискодебитен синдром след миокарден инфаркт, механични усложнения на миокарден инфаркт като VSD, остра митрална регургитация, причинена от руптура на хорди или остра левокамерна дилатация; при високорискови пациенти преди сърдечна хирургия, интраоперативно при трудно излизане от ЕКК, неуспех на сърдечната операция със значим остатъчен сърдечен дефект, постоперативно при остра хемодинамична декомпенсация.

На основание на няколко големи рандомизирани проучвания след перкутанна коронарна ангиопластика, които не показват разлика в смъртността, през 2013 година организациите American College of Cardiology Foundation (ACCF) и American Heart Association (AHA) намаляват силата на препоръките си за имплантиране на ИАБП при пациенти след ОМИ и РТСА от I на IIa [203, 204, 205, 206]. Подобна промяна се наблюдава и в гайдлайните на европейското кардиологично дружество през 2014, когато препоръките за имплантация на ИАБП се намаляват на клас III [207]. Значителна критика е насочена към методологията и статистическия анализ, използвани в гореспоменатите проучвания, но независимо от това в следствие употребата на ИАБП намалява значително за сметка на ЕКМО. Научни трудове анализират употребата на ИАБП и други устройства за механично подпомагане на циркулацията и показват значим спад в употребата на ИАБП – от 25% от всички пациенти с нискодебитен синдром на 12.5% [208]. От друга страна ЕКМО, Impella и други устройства за механично подпомагане бележат ръст от 0.2% на 4.5% за периода 1997-2005г. Въпреки това и до ден днешен ИАБП остава най-употребяваното устройство за механична подкрепа на сърцето поради относително ниската си цена и леснота на поставяне в сравнение с по-скъпите си и изискващи специфична интервенция конкуренти.

В последните години се наблюдава възобновен интерес към ИАБП, особено в полето на сърдечната хирургия, където се предлага предоперативна имплантация при високорискови пациенти, обект най-вече на коронарна хирургия и висока очаквана сложност и продължителност на операцията [209, 210, 211]. Интраоперативно имплантиране се налага при невъзможност за сепарация от кардиопулмонален байпас, като спасителна интервенция.

Мощабен обзорен труд на Baskett et al. анализира резултати от множество публикации за употреба на ИАБП при сърдечна хирургия [195]. Авторите обобщават, че предоперативна имплантация на ИАБП се асоциира с по-добра преживяемост в сравнение с интра- и постоперативна такава. Това е така вероятно, понеже при интраоперативно поставяне е налице тежка сърдечна дисфункция, а не само риск от такава. Освен това известно време е минало в условия на декомпенсирана хемодинамика докато се постави устройството. Поради хетерогенност на проучванията и ниска степен на доказателственост

таймингът на имплантацията на ИАБП остава обект на дебати [212]. Сигурно е, обаче, че интраоперативна имплантация е асоциирана с неколкостепенно повишение на смъртността от порядъка на 20% до 75% по данни на различни автори! Самото наличие на ИАБП надали може да се обвини за тази статистика, а по-скоро наличието на нискодебитен синдром и тежка сърдечна дисфункция, неподдаваща се на оперативна корекция.

При остра сърдечна слабост в ранния период след ЕКК по различни причини (продължаваща исхемия, недостатъчна ревакуларизация, неподлежащи на оперативна корекция дефекти) гайдлайн на немското анестезиологично дружество S3 препоръчва навременна имплантация на ИАБП [213]. Дадени са препоръки за имплантация при невъзможност за излизане от ЕКК, както и предоперативно както при хемодинамично стабилни високорискови пациенти, така и при декомпенсирани сърдечно случаи. Този гайдлайн е публикуван след излизането на IABP Shock II проучването и останалите, довели до намалена употреба в кардиологията. Преобладаващото мнение в публикуваната в последните години литература е, че ИАБП може да повлияе благоприятно морбидитета и mortalитета при внимателна селекция на пациентите и прецизиране на критериите за имплантация [214, 215, 216]. Въз основа на тези данни може да се обобщи, че имплантацията на ИАБП по индикации в полето на сърдечната хирургия е утвърдена световна практика.

Наскоро публикувано изследване на Ouazani et al. показва по-добър изход по отношение на преживяемостта на пациенти с кардиогенен шок след миокарден инфаркт и имплантирана ИАБП в сравнение с пациенти с имплантирано усртойство Impella [217].

По отношение на съдовите усложнения от ИАБП данни от проучването на Mashandi et al. демонстрират, че множеството от пациенти с летален изход са починали в резултат от първичната им диагноза, като съдовите усложнения в популацията на пациентите с ИАБП са от порядъка на 3%. [218]. Neuts et al. докладват, че съдовите усложнения могат да бъдат минимизирани като се приложи имплантацията на ИАБП без интродюсер [219].

Може да се направи известна предварителна оценка на вероятността от успех на терапията с ИАБП. Проучване на Imamura et al. идентифицира високи стойности на ЦВН и ниски стойности на СЧ и ВНПА като информативни за добър шанс от стабилизиране на хемодинамиката след инициране на интрааортна контрапулсация [220].

Обобщено за научните трудове, посветени на ИАБП, методът е добре проучен, широко валидиран и при добра селекция на пациентите е изключително ценен метод за повлияване на изхода при кардиогенен шок в полето на сърдечната хирургия. Не се идентифицираха научни трудове, които да разглеждат терапията с вливания при пациенти с ИАБП, нито такива, насочени към предикция на отговора на ОЗТ.

#### Изводи от литературния обзор:

При изготвянето на литературния обзор се намериха голямо количество научни

трудове във връзка с предвиждането на отговора на ОЗТ при пациенти както от общата популация в операционна и интензивно отделение, така и множество такива, проведени при пациенти обект на сърдечна хирургия. Може да се обобщи, че са налични обстойни доказателства за добрата предиктивна стойност за отговора на ОЗТ на динамичните хемодинамични показатели и функционални тестове, както и за ниската предиктивна стойност на статичните хемодинамични показатели.

Следва да се подчертае липсата на всякакви данни за предикция отговора на ОЗТ при пациенти с ИАБП. Липсват научни данни за воденето на терапията с вливания при тези пациенти.

След провеждане на литературния обзор се направиха следните изводи:

1. Липсват данни каква е вероятността за позитивен отговор на ОЗТ при кардиохирургични пациенти с ИАБП.
2. Липсват данни каква е предиктивната стойност на статични хемодинамични параметри за отговора на ОЗТ при кардиохирургични пациенти с ИАБП.
3. Липсват данни каква е предиктивната стойност на динамични хемодинамични параметри за отговора на ОЗТ при кардиохирургични пациенти с ИАБП.
4. Липсват данни каква е предиктивната стойност на функционални тестове за отговора на ОЗТ при кардиохирургични пациенти с ИАБП.
5. Липсват данни кой е най-добрият метод за предикция на ОЗТ при пациенти с ИАБП.
6. Липсват данни за алгоритъм за предикция на отговора на ОЗТ при пациенти с ИАБП до леглото на болния.

Именно тези причини предизвикаха интереса и желанието ни за провеждане на изследване, което да даде яснота по въпросите на предвиждането на отговора на ОЗТ в тази специфична популация пациенти на механична циркулаторна подкрепа. Надяваме се представените в последващото изложение научни данни да предоставят конкретни ползи в практиката на кардиоанестезиолозите и интензивистите в България.

## Глава 3 - Хипотеза, цел и задачи, материали и методи

### Хипотеза

Работната хипотеза на настоящето изследване е: “Хемодинамични показатели и функционални тестове имат добра предиктивна стойност към отговора на ОЗТ при пациенти с имплантирана ИАБП в ранния период след сърдечна хирургия”.

### Цел и задачи

Целта на настоящия труд е да се оцени предиктивната стойност на хемодинамични показатели и функционални тестове за отговора на обем запълваща терапия (ОЗТ) в ранния следоперативен период при кардиохирургични пациенти с имплантирана ИАБП.

### Задачи:

1. Да се определи вероятност за позитивен отговор на ОЗТ при кардиохирургични пациенти с ИАБП.
2. Да се оцени предиктивна стойност на статични хемодинамични параметри (ЦВН, промени в ЦВН, ВНПА) за отговора на ОЗТ при кардиохирургични пациенти с ИАБП.
3. Да се оцени предиктивна стойност на динамични параметри (ВУО) за отговора на ОЗТ при кардиохирургични пациенти с ИАБП.
4. Да се оцени предиктивна стойност на функционални тестове (мини обемен тест, ТОКИ) за отговора на ОЗТ при кардиохирургични пациенти с ИАБП.
5. Да се определи най-добър метод за предикция на ОЗТ при пациенти с ИАБП.
6. Да се изработи алгоритъм, приложим в ежедневната практика за предикция на отговора на ОЗТ при пациенти с ИАБП

### Предмет и обект на изследването

Предметът на настоящото изследване е отговорът на ОЗТ при пациентите с интраоперативно имплантирана ИАБП в ранния период след сърдечна хирургия.

Обектът на изследването са начините за предвиждане на отговора на ОЗТ при тази популация пациенти на интензивно лечение и по-конкретно статичните величини ЦВН,

промени на ЦВН след обемен тест, ВНПА, динамичният хемодинамичен показател ВУО и функционалните тестове мини обемен тест и ТОКИ.

## Материали и методи

Проучването бе проведено в КАИЛ на УМБАЛ “Света Екатерина”. Периодът на проучването се простира между 1ви август 2018 и 30ти август 2019 година.

Пациенти в ранния период след планова или спешна сърдечна операция и претърпяли имплантация на ИАБП интраоперативно бяха преценени за включване в това проспективно интервенционално проучване. Проучването получи одобрение от етичната комисия на университетска болница “Света Екатерина” и информирано съгласие бе подписано от всички включени пациенти.

Следните критерии за включване бяха съблюдавани при преценка на кандидатите:

- имплантирана ИАБП
- затворен гръден кош
- контролирана механична вентилация
- липса на спонтанни дихателни движения
- правилен сърдечен ритъм
- наличие на циркулаторен шок, определен като:
  - Артериална хипотензия, дефинирана като систолно артериално налягане <90 mmHg или средно перфузионно налягане <60 mmHg или
  - Серумен лактат над 3 mmol/L или
  - ScvO<sub>2</sub> под 50% (при PaO<sub>2</sub> над 80 mmHg) или
  - Сърдечен индекс под 2.2 L/min/m<sup>2</sup>

От така получената група бе определено да се изключат пациенти с имплантирано вено-артериално ЕКМО - заради частичното байпасиране на лява камера, както и пациенти с ехографски данни за високостепенна трикуспидална инсуфициенция - поради неточно определяне на МСО с термодилуция.

При изготвяне на критериите за включване бяха съблюдавани препоръките за максимална предиктивна стойност на ВУО за отговора на ОЗТ. Състояние на шок бе използвано като индикация да се инициира вливане на инфузионен разтвор.

Всички пациенти бяха подложени на операция на сърцето или големите съдове с конвенционален достъп. След превеждане в операционен блок бе предприет увод в анестезия с фентанил 2-3 мкг/кг, пипекурониум 0.1 мг/кг, пропофол 1.5-2.5 мг/кг. Трахеята бе интубирана и анестезията бе поддържана със севофлуран 1.5-2.5 об. %, пропофол 50 мкг/кг/мин и интермитентни болус дози фентанил в обща доза 8-10 мкг/кг.

Операцията бе извършена от кардиохирург с придобита специалност. Оперативната техника бе стандартизирана при всички хирургични екипи и за времето на проучването нямаше различия в използваните оборудване и консумативи. Оперативен достъп бе осигурен чрез срединна стернотомия. След системна хепаринизация бе канюлирана аортата или главен артериален съд. Бе извършена дясноатриална или бикавална венозна канюлация според вида операция. Кардиопулмонален байпас (КПБ) бе извършен при температура 32 градуса по Целзий с минимален перфузионен дебит равняващ се на сърдечен индекс 2.0 L/min/m<sup>2</sup>. За коронарна реваскуларизация бяха използвани венозни графтове от долните крайници и графт от лява вътрегръдна артерия за LAD (left anterior descending artery). Клапна пластика бе извършена чрез имплантация на ринг, резекция на платна или имплантация на нео-хорди. Смяна на клапа бе извършена с имплантация на биологична или механична протеза.

По време на сърдечната реперфузия се извършиха стандартни приготовления за сепарация от КПБ - затопляне до нормотермия, корекция на електролити, корекция на хематокрита до над 25%, оптимизиране на сърдечния ритъм, инфузия на катехоламини по преценка. КПБ бе прекратен плавно.

При изследваните пациенти се наблюдава невъзможност за прекратяване на КПБ поради рефрактерна на ОЗТ и катехоламинова инфузия хипотензия. Според протокола на болницата за имплантация на ИАБП е необходимо да има белези на нискодебитен синдром (артериална хипотензия, дефинирана като систолно артериално налягане <90 mmHg или средно перфузионно налягане <60 mmHg, ScvO<sub>2</sub> под 50% при PaO<sub>2</sub> над 80 mmHg или сърдечен индекс под 2.2 L/min/m<sup>2</sup> ) след адекватна ресусцитация с вливания и катехоламинов индекс (КИ) над 10.

КИ = доза на допамин + добутамин + адреналин\*100 +норадреналин\*100 (µg/kg/min)

ИАБП на Maquet Datascope модел CS300 се имплантира с феморален достъп в режим 1:1 при тригериране по налягане. Хемодинамичното състояние на пациентите се стабилизира.



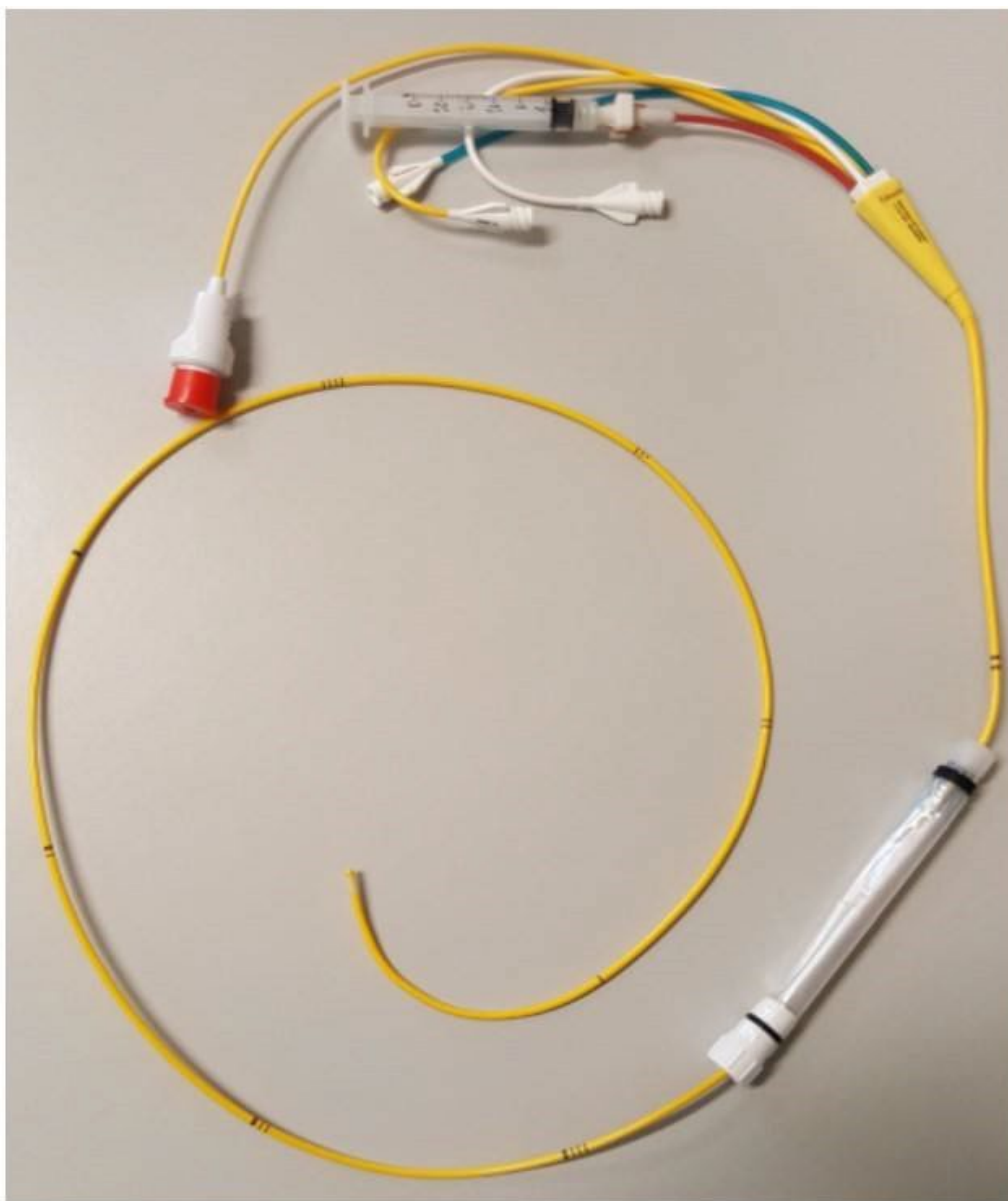
Фиг. 6 ИАБП Datascope CS300

При всички пациенти интраоперативно се постави Сван-Ганц катетър в пулмоналната артерия (Edwards Lifesciences 7.5 F 110 cm) - петлуменен катетър с възможност за определяне на МСО чрез пулмонална термодилуция.

След приключване на операцията пациентите бяха преведени в отделението по интензивно лечение в състояние на дълбока седация, на механична вентилация.

Беше приложен стандартен мониторинг, включващ изведени на монитор до леглото на болния едноканална ЕКГ, SpO<sub>2</sub>, инвазивно артериално налягане, инвазивно налягане в артерия пулмоналис, температура, дихателна честота. След превеждането в реанимация бяха взети кръвни изследвания, включващи ПКК, урея, креатинин, СК, СК-МВ, ALAT, ASAT, общ белтък, общ и директен билирубин, артериален и венозен кръвно-газов анализ (КГА), лактат, кръвна захар, както и анализ на урина с тест-лента. Артериален КГА беше взиман на всеки час в първите три следоперативни часа, след което на три часа или по преценка на лекуващия лекар. Мониторира се часова диуреза и кръвозагуба от оперативните дренажи. ЦВН се измерва на три часа или по искане на лекуващия лекар.

Трансторакална ехокардиография бе извършена от кардиолог при всички пациенти в рамките на два часа от приема в реанимация.



Фиг. 7 Използваният Сван-Ганц катетър (Edwards Lifesciences)

Измерване на МСО чрез пулмонална термодилуция се извърши неколкократно интермитентно според протокола на проучването.

Пациентите бяха затоплени до 37 градуса с помощта на система с топъл въздух тип Bear Hugger.

Всички пациенти бяха седирани, без спонтанна дихателна активност и вентилирани с дихателен обем 8 мл/кг и РЕЕР 5 cm H<sub>2</sub>O (режим VC A/C) и дихателна честота по-ниска от 20/мин. При всички пациенти имаше наличие на ритмична сърдечна дейност. Всички пациенти бяха в стабилно хемодинамично състояние без резки промени в стойностите преди започване на измерванията.

Към артериалната канюла се свързва монитор Vigileo™ МНМ1Е (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA) и FloTrac™ сензор за измерване на ВУО. Въведоха се биометрични данни според изискванията на софтуера – пол, възраст, тегло, височина.



Фиг. 8 Монитор Vigileo™ МНМ1Е (Edwards Lifesciences)

Веднага след свързването на пациента с мониториращите устройства се пристъпи към изпълнение на алгоритъма на проучването.

### Алгоритъм на измерванията и интервенциите:

1. Отчитане на първи сет хемодинамични параметри (базов):  
СЧ<sub>1</sub>, САН<sub>1</sub>, СрАН<sub>1</sub>, ЦВН<sub>1</sub>, ВНПА<sub>1</sub>, СрНПА<sub>1</sub>, МСО<sub>1</sub>
2. Поставяне на ИАБП в режим стендбай за 1 минута
3. Отчитане на ВУО
4. Поставяне на ИАБП обратно в режим 1:1
5. Изчакване 2 минути
6. Отчитане на МСО-Vigileo<sub>1</sub>
7. Извършване на ТОКИ – 15 секунди оклузия в края на издишването
8. Отчитане на МСО-Vigileo<sub>2</sub> след края на 15 секундния интервал
9. Инфузия на 2 мл/кг гелафузин за 5 минути (мини обемен тест)
10. Отчитане на втори сет хемодинамични параметри (пост-мини обемен тест):  
СЧ<sub>2</sub>, САН<sub>2</sub>, СрАН<sub>2</sub>, ЦВН<sub>2</sub>, ВНПА<sub>2</sub>, СрНПА<sub>2</sub>, МСО<sub>2</sub>
11. Инфузия на 4 мл/кг гелафузин за 10 минути
12. Отчитане на трети сет хемодинамични параметри (финален):  
СЧ<sub>3</sub>, САН<sub>3</sub>, СрАН<sub>3</sub>, ЦВН<sub>3</sub>, ВНПА<sub>3</sub>, СрНПА<sub>3</sub>, МСО<sub>3</sub>

Стъпка 1 от алгоритъма на измерванията и интервенциите има за цел събиране на начални стойности на хемодинамични параметри, които ще послужат в последствие за сравнение с кореспондиращите стойности на параметри след направените интервенции, както и за изчисление на производни величини от интерес. Такива са например системно и пулмонално съдово съпротивление, средно перфузионно налягане. Стойностите на ЦВН и ВНПА ще бъдат тествани като предиктори на отговора на ОЗТ. Стойността на МСО е от особено значение, понеже ще послужи за определяне на отговора на ОЗТ и диференциране на респондъри и нон-респондъри.

Стъпка 2 от алгоритъма – поставяне на ИАБП на стендбай за 1 мин - е необходима за да се позволи отчитане на ВУО от монитора Vigileo, което би било невъзможно при симултанна работа на ИАБП поради колебанията в артериалната пулсова крива, причинени от контрапулсатора.

Стъпка 3 представлява отчитане на стойност на ВУО от монитора Vigileo, която ще послужи за изчисление на предиктивната стойност на ВУО за отговора на ОЗТ.

Стъпка 4 представлява връщане на ИАБП в режим на работа 1:1 както преди поставянето на стендбай. Режим 1:1 е типичната работна модалност на ИАБП в ранния постоперативен период, при която всяко сърдечно съкращение се последва от един цикъл на раздуване и изпускане на балона.

Стъпка 5 – изчакване 2 минути – е необходима за да се стабилизира циркулацията ако са настъпили значими промени в съдовия тонус през периода на спиране на ИАБП. Това е необходима подготовка за последващия ТОКИ.

Стъпка 6 е измерване на начална стойност на МСО, измерена чрез Vigileo монитора по метода на анализ на артериалния пулсов контур.

Стъпки 1, 2, 3, 4, 5 и 6 обобщено представляват измерване на начални стойности на хемодинамични параметри.

Стъпка 7 представлява извършване на ТОКИ. Предприема интервенция върху сърдечното преднатоварване – оклузия в края на издишването за 15 секунди чрез активиране на функция “Expiratory hold” на апарата за обдишване.

Стъпка 8 - Веднага след прекратяване на оклузията се измерва втора стойност на МСО посредством монитор Vigileo за да се определи в последствие предиктивната стойност на ТОКИ чрез анализ на промяната на МСО.

Стъпка 9 е мини обемен тест с 2 мл/кг ОЗТ за 5 минути.

Измерванията от стъпка 10 имат за цел да се определи разликата между МСО от базовия сет измервания и МСО след мини обемен тест, която ще се анализира като предиктор на отговора на ОЗТ.

Стъпка 11, инфузиране на 4 мл/кг ОЗТ, е обемен тест, необходим за да се определи отговора на ОЗТ на пациентите от изследваната група.

В стъпка 12 се измерват хемодинамични величини след края на обемен тест. Тези стойности ще бъдат тествани за разлика с началните за диференциране на респондъри и нон-респондъри, както и за изчисление на производни показатели.

Обобщено алгоритъмът на измервания и интервенции е изготвен по начин, позволяващ да се отчетат всички определени в задачите на проучването величини с предполагаема предиктивна стойност за отговора на ОЗТ (ЦВН, ВНПА, разлика в началната и финална стойност на ЦВН след обемен болус, ВУО), както и да се извършат мини обемен тест и ТОКИ. Последователността на стъпките в алгоритъма се диктува от принципа да се спазят условията за добра предиктивна стойност на всеки предиктор.

Позиция на върха на Сван-Ганц катетъра в зона 3 на Уест бе потвърдено по метода на Teboul et al. [221]. Това е необходимо за да бъде измерената стойност на ВНПА валидна.

Бе определено мониторинг на МСО да се извърши чрез пулмонална термодилуция - златен стандарт в областта и рутинно провеждан метод в клиниката при високорискови пациенти. Измерванията бяха извършени според препоръките на производителя при хоризонтално положение на пациента, спиране високоскоростни инфузии на интравенозни разтвори. Всяко измерване се извърши след впръскване на 10 мл физиологичен разтвор

със стайна температура. Крайната записана стойност на МСО бе получена чрез изключване на най-голямата и най-малка измерени стойности и изчисляване на средна от останалите три. Взе се решение пациенти с в следствие установена високостепенна трикуспидална инсуфициенция да не се включат в проучването от съображения за достоверността на измерения чрез Сван Ганц катетър МСО.

При провеждането на ТОКИ бе преценено, че измерването на МСО чрез пулмонална термодилуция не е практично. Според гореописаната методология измерванията отнемат около 5 минути, което е изключително дълго време, имайки предвид, че стойността трябва да се измери веднага след края на петнадесетте секунди продължителност на теста. В резултат бе решено да се използва мониторът Vigileo, който бе свързан за пациентите по повод отчитане на ВУО. Vigileo е некалибрирана система за измерване на МСО чрез анализ на артериалната пулсова крива. Според алгоритъма на използвания софтуерен модел 1.07 актуална стойност на МСО се изобразява на всеки двадесет секунди.

Поставянето на ИАБП в режим на изчакване за една минута бе продиктувано от резултатите от научни данни, сочещи неточно определяне на динамични хемодинамични параметри при пациенти с интрааортна контрапулсация поради артефактите в артериалната крива, породени от цикличната инфлация и дефлация на балона. Тези артефакти пречат на измерването на ВУО. Според алгоритъма на системата Vigileo ВУО се изчислява след анализ на артериалната пулсова крива и по-точно на площта под нея по формула:

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

Бе определено продължителността на стендбай да е 1 минута, тъй като изчислението на ВУО се базира на 20 секундни интервали от артериалната пулсова крива. По-продължителното спиране на балона крие риск от хемодинамичен колапс при някои пациенти с критично зависима от контрапулсацията хемодинамика. От съображения за безопасност при включване на режим стендбай се мониторираха стойностите на СрАН. При спад на СрАН под 65 mmHg, или с повече от 20% от началното, ако стойността е била изначално под 65, ИАБП контрапулсацията трябваше да бъде своевременно възстановена. По време на интервенцията не се установиха такива стойности на СрАН.

Контролирана инфузията на гелафузин се извърши чрез инфузوماتна помпа с назначена скорост според количеството определен разтвор. С цел безопасност на пациентите бе изготвен протокол за контрол и ограничение на инфузирания обем въз основа на хемодинамични параметри. Прекратяване на инфузията на ОЗТ бе решено да се извърши, ако се наблюдава покачване на ЦВН над 20 mmHg или спад на СрАН под 65 mmHg или с поне 20% от началната стойност, ако тя е била под 65. При никой от участниците в проучването не се установиха подобни промени.

След изпълнение на експерименталния протокол от документацията на всички участници бяха взети демографски, анамнестични и клинични данни от значение за проучването както следва:

Демографски данни: име, презиме, фамилия, номер на историята на заболяването, ръст, тегло, възраст, пол.

Анамнестични данни: извършена оперативна интервенция, наличие на спешност, логаритмичен евроскор, клас по ASA, ниво на креатинин, наличие на ХБН, ЗД, ХАНК, ХОББ, МСБ, ИБС, ХСН по NYHA, стойност на BMI.

Клинични данни: фракция на изтласкване, сегментни нарушения в контрактилитета на лява камера, дебелина на левокамерния миокард, размер на ляво предсърдие, продължителност на сърдечната операция, продължителност на ЕКК, клампажно време, кумулативен интраоперативен баланс на течности, доза на катехоламиновата инфузия, наличие на инфузия на левосимендан към момента на интервенцията, стойност на серумнен лактат и на централна венозна сатурация,  $PaO_2$ ,  $FiO_2$  и  $PaO_2/FiO_2$ , наличие на временен кардиостимулатор.

След получаване на експерименталните директно измерени хемодинамични стойности определени изчисления бяха предприети за получаване на производни величини от значение. С индекс 1,2 и 3 се означават стойности съответно от базов, пост-мини обемен тест и финален сет хемодинамични параметри.

Беше изчислена стойността на средно перфузионно налягане (СПН) по формулата:

$$СПН_1 = C_pA_{N_1} - C_{VH_1}$$

$$СПН_2 = C_pA_{N_2} - C_{VH_2}$$

$$СПН_3 = C_pA_{N_3} - C_{VH_3}$$

Беше извършено изчисление на телесната повърхност на участниците в проучването по формулата на Du Bois:

$$BSA = 0.007184 * Height^{0.725} * Weight^{0.425}$$

Стойности на сърдечен индекс бяха изчислени както следва:

$$СИ_1 = MCO_1 * BSA$$

$$СИ_2 = MCO_2 * BSA$$

$$CI_3 = MCO_3 * BSA$$

Стойности на УО бяха изчислени по формула:

$$УО_1 = MCO_1 / CЧ_1$$

$$УО_2 = MCO_2 / CЧ_2$$

$$УО_3 = MCO_3 / CЧ_3$$

Бяха изчислени разлики между изходни и постинтервенционални стойности на хемодинамични параметри.

$$\Delta ЦВН_1 = ЦВН_2 - ЦВН_1$$

$$\Delta ЦВН_2 = ЦВН_3 - ЦВН_1$$

$$\Delta ВНПА_1 = ВНПА_2 - ВНПА_1$$

$$\Delta ВНПА_2 = ВНПА_3 - ВНПА_1$$

$$\Delta СПН_1 = СПН_2 - СПН_1$$

$$\Delta СПН_2 = СПН_3 - СПН_1$$

$$\Delta MCO_1 = MCO_2 - MCO_1$$

$$\Delta MCO_2 = MCO_3 - MCO_1$$

$$\Delta MCO-Vigileo_1 = MCO-Vigileo_2 - MCO-Vigileo_1$$

По формула бяха изчислени системно и пулмонално съдово съпротивление (ССС, ПСС), както и индексирани по телесна повърхност съпротивления (ИССС, ИПСС):

$$ССС_1 = (CpAN_1 - ЦВН_1) * 80 / MCO_1$$

$$ССС_2 = (CpAN_2 - ЦВН_2) * 80 / MCO_2$$

$$ССС_3 = (CpAN_3 - ЦВН_3) * 80 / MCO_3$$

$$ИССС_1 = (CpAN_1 - ЦВН_1) * 80 / CI_1$$

$$ИССС_2 = (CpAN_2 - ЦВН_2) * 80 / CI_2$$

$$ИССС_3 = (CpAN_3 - ЦВН_3) * 80 / CI_3$$

$$ПСС_1 = (CpHHA_1 - ВНПА_1) * 80 / MCO_1$$

$$ПСС_2 = (CpHHA_2 - ВНПА_2) * 80 / MCO_2$$

$$ПСС_3 = (CpHHA_3 - ВНПА_3) * 80 / MCO_3$$

$$\text{ИПСС}_1 = (\text{СрНПА}_1 - \text{ВНПА}_1) * 80 / \text{СИ}_1$$

$$\text{ИПСС}_2 = (\text{СрНПА}_2 - \text{ВНПА}_2) * 80 / \text{СИ}_2$$

$$\text{ИПСС}_3 = (\text{СрНПА}_3 - \text{ВНПА}_3) * 80 / \text{СИ}_3$$

Значимо повишение на МСО след завършване на обемен тест с кумулативен обем от 6 мл/кг бе определено като повишение на МСО с поне 10%. Въз основа на това след приключване на експерименталния алгоритъм и след последващ анализ на резултатите пациентите бяха обозначени като респондъри – такива с повишение на МСО поне 10% , а останалите – като нон-респондъри.

За постигане на задачите на проучването беше използвана следната методика на изчисления:

За постигане на задача 1. - определяне вероятност за позитивен отговор на ОЗТ - след завършване на експерименталната част на проучването беше извършена оценка на процентното повишение на МСО преди и след обемен тест ( $\Delta\text{МСО}_2$ ) . Пациенти с повишение на МСО с поне 10% бяха определени като респондъри и беше изчислен техният дял от общата група.

За постигане на задача 2. - определяне на предиктивна стойност на ЦВН , ВНПА и промени на ЦВН след обемен тест –  $\text{ЦВН}_1$  ,  $\text{ВНПА}_1$  и  $\Delta\text{ЦВН}_2$  бяха тествани за статистически значима разлика между групите на респондъри и нон-респондъри. Бяха построени ROC криви въз основа на стойностите на  $\text{ЦВН}_1$  и  $\Delta\text{МСО}_2$ ,  $\text{ВНПА}_1$  и  $\Delta\text{МСО}_2$ ,  $\Delta\text{ЦВН}_2$ , и  $\Delta\text{МСО}_2$  .

За постигане на задача 3. - оценка на предиктивна стойност на ВУО – бяха тествани за статистически значима разлика стойностите на ВУО в групите на респондъри и нон-респондъри. Беше построена ROC крива въз основа на стойностите на  $\text{ВУО}_1$  и  $\Delta\text{МСО}_2$ .

За постигане на задача 4. - оценка на предиктивна стойност на функционални тестове – за предиктивна стойност на мини обемен тест бяха тествани за статистически значима разлика стойностите на  $\Delta\text{МСО}_1$  в групите на респондъри и нон-респондъри. Беше построена ROC крива въз основа на стойностите на  $\Delta\text{МСО}_1$  и  $\Delta\text{МСО}_2$ . За оценка на предиктивна стойност на ТОКИ бяха тествани за статистически значима разлика стойностите на  $\Delta\text{МСО-Vigileo}$  в групите на респондъри и нон-респондъри. Беше построена ROC крива въз основа на стойностите на  $\Delta\text{МСО-Vigileo}$  и  $\Delta\text{МСО}_2$ .

За постигане на задача 5. - определяне на най-добър метод за предикция на отговора на ОЗТ - бяха сравнени показателите на ROC кривите на изследваните предиктори:  $p$  – value, AUC, сензитивност и специфичност на определените най-добри прагови стойности.

За постигане на задача 6. - изготвяне на алгоритъм на поведение при пациентите с ИАБП - бяха използвани получените резултати от клиничното проучване за синтез на

логичен и рационален модел, който да води клинициста стъпка по стъпка чрез последователност от затворени отговори.

Статистически методи

Получените данни бяха анализирани с помощта на Microsoft Excel Data Analysis Toolpack и IBM SPSS 25.

За определяне на размера на изследваната група пациенти се използва метод, описан от Negida et al. [222]. При него изчислението се базира на предиктивна стойност на параметри от предишни проучвания, стойност на алфа (статистическа значимост) = 0.05 и бета (1-сила на проучването) = 0.2. Отношение между респондъри и нон-респондъри беше зададено като 1 на база на проучвания, цитирани в литературния обзор. Бяха използвани два сета за изчисление на големината на изследваната група - един за големина на групата за статични хемодинамични показатели и един за големина на групата за динамични величини и функционални тестове. В първата група беше използвана AUC ROC за статични показатели 0.55 на базата на ниската предиктивна стойност, определена от проучвания, включени в литературния обзор и нулева хипотеза AUC ROC 0.8 за тест с добра предиктивна стойност. Изчислената големина на групата бе 30 души. За втората група беше използвана AUC ROC 0.80 като референтна стойност за тест с добра предиктивна стойност и нулева хипотеза AUC ROC 0.5 - тест с най-ниска предиктивна стойност. Изчислената големина на групата възлезе на 26 души. Беше взета предвид по-голямата стойност и беше определено да се съберат най-малко 30 последователни пациенти с интраоперативно имплантирана ИАБП.

Стойностите от хемодинамичните измервания са представени обобщено чрез средна стойност за групата (mean) +/- стандартно отклонение (SD).

Нормалност на данните беше изследвана с теста на Jarque-Bera.

Хемодинамичните параметри преди и след интервенция бяха сравнени чрез Student's t-test. Разлика в средните стойности на различни параметри при респондъри и нон-респондъри се тества също чрез Student's t-test.

Построяване на receiver operating characteristic (ROC) криви бе използвано за оценка на предиктивната стойност на използваните хемодинамични параметри и клинични тестове. Диаграмата се построи по стандартна методика, при която с "1" беше означен позитивен отговор на ОЗТ, а с "0" - негативен. От изчислените така данни бяха изведени площ под кривата (AUC ROC), сензитивност и специфичност за параметрите от интерес.

Предиктивна стойност на изследваните параметри към отговора на ОЗТ беше оценена посредством площта под съответната ROC крива. Стойности под 0.75 бяха

преценени като ниски, такива между 0.75 и 0.85 - като умерено високи и стойности над 0.85 - като високи. Освен площ под кривата се взе под внимание стойността на "p" (asymptotic significance) за да се отхвърли нулевата хипотеза, че стойността на AUC ROC не се различава от 0.5 (предиктивна стойност равносилна на хвърляне на монета). За отхвърляне на нулевата хипотеза се изиска стойност на "p" под 0.05.

Прагова стойност на величините предиктори на отговора на ОЗТ с максимална предиктивна стойност бе определена като стойността с най-голям сбор от сензитивност и специфичност минус 1 (индекс на Youden).

Анализ на корелация между избрани величини бе извършен чрез изчисление на корелационен коефициент ( $r$ ).

Графики:

За онагледяване на стойности и разпределение на избрани характеристики на пациентите бяха използвани "bar" и „pie" диаграми със стандартно нормиране към 100%.

За онагледяване на стойности и разпределение на избранни хемодинамични показатели бяха построени "boxplot" графики с представен 25, 50 и 75ти перцентил на разпределение, максимална и минимална стойност на величината от интерес, както и "outliers" – стойности над 1.5 дължини на боксплот.

## Глава 4 - Резултати

Характеристики на изследваната група

За периода на проучването от 01<sup>ви</sup> август 2018г до 31<sup>ви</sup> август 2019г в УМБАЛ Света Екатерина бяха извършени 761 оперативни интервенции с екстракорпорално кръвообращение. От тях при 34 пациенти беше имплантирана ИАБП. При четирима от пациентите беше имплантирано и ЕКМО, поради което бяха изключени от изследваната група. При останалите 30 пациенти бяха изпълнени критериите за включване.

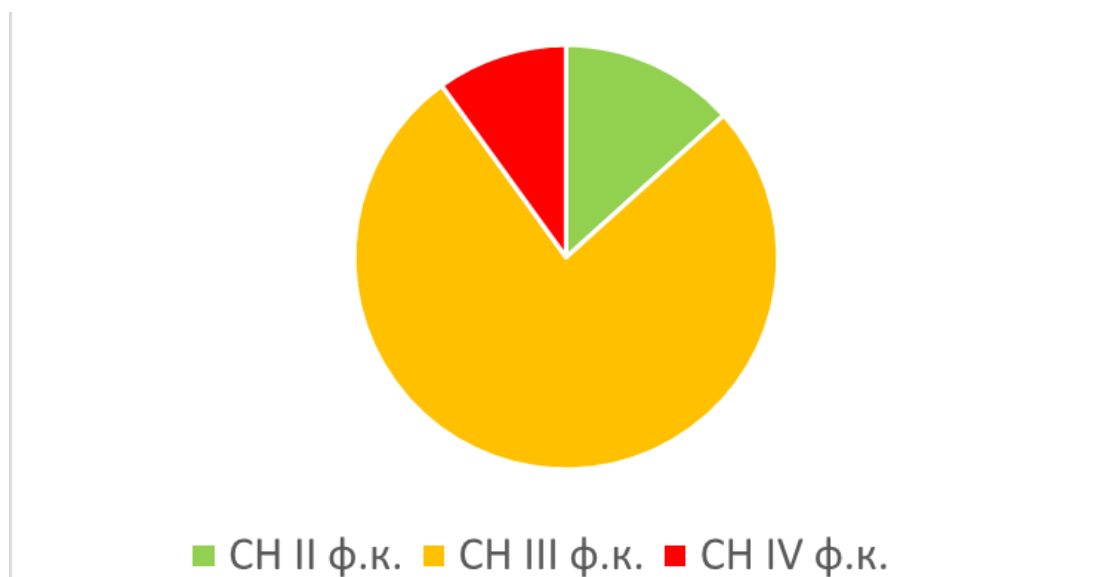
При всички включени пациенти се съблюдаваха критерии за хиподебитен синдром. При 18 души (60%) се наблюдава СИ < 2.2 L/min/m<sup>2</sup>. Ниво на серумен лактат над 3 mmol/L се наблюдава при 19 души (63%). При 10 пациенти (30%) се наблюдава ScvO<sub>2</sub> под 50%. Двама души бяха със САН под 90 mmHg, а при шестима СПН беше под 60 mmHg (Табл. 6). Всички пациенти имаха поне един катехоламин в продължителна инфузия.

Пациент номер	САН <sub>1</sub> mmHg	СПН <sub>1</sub> mmHg	Лактат mmol/L	S <sub>cv</sub> O <sub>2</sub> %	СИ <sub>1</sub> L/min/m <sup>2</sup>
1	125	84	3.70	67.00	2.31
2	92	51	5.32	44.00	1.06
3	99	67	3.90	46.00	1.07
4	112	84	4.50	72.00	2.25
5	115	87	1.10	42.00	2.84
6	97	59	4.20	52.00	1.67
7	128	86	3.60	75.00	2.47
8	101	65	1.30	39.00	2.73
9	106	71	7.60	49.00	0.93
10	110	77	9.70	65.00	2.60
11	102	67	4.40	60.00	1.63
12	106	78	1.00	63.00	1.98
13	89	50	5.20	37.00	0.96
14	116	77	7.90	75.00	2.77
15	123	79	3.90	78.00	2.20
16	98	68	1.40	48.00	2.42
17	101	77	1.90	57.00	2.07
18	117	72	1.70	55.00	2.14
19	102	66	2.30	62.00	1.92
20	106	67	2.90	66.00	2.02
21	96	60	1.30	60.00	1.96
22	85	47	8.50	40.00	1.00
23	110	72	6.20	47.00	1.43
24	106	72	11.60	61.00	4.70
25	143	97	4.10	70.00	2.32
26	110	67	2.70	64.00	1.67
27	114	73	3.50	52.00	1.54
28	100	57	1.20	56.00	2.01
29	99	55	6.00	44.00	0.89
30	96	82	3.30	73.00	2.55

Табл. 6 - Критерии за шоково състояние (с розов цвят са обозначени стойности на параметрите, consistentни с нискодебитен синдром)

От изследваните 30 пациенти 18 (60%) са мъже и 12 - жени (40%). Най-ниската възраст в групата е 43 години, най-високата - 83, средна 67.9 (SD +/- 8.1) години. Среден ръст (и стандартно отклонение) за групата - 166.4 см (SD +/- 9.7), средно тегло - 80.3 кг (SD +/- 14.3), среден BMI 29 (SD +/- 4.9).

Всички изследвани пациенти имат диагностицирана хронична сърдечна недостатъчност предоперативно. ХСН клас II по NYHA има при четирима пациенти, клас III - при 23 и клас IV при трима (Фиг. 9).



Фиг. 9 Разпределение по тежест на сърдечна недостатъчност

Изследваната група пациенти има следното разпределение по фракция на изтласкване: >60% - трима (10%), между 30% и 60% - 18 (60%), под 30% - 9 души (30%) (Фиг. 10).

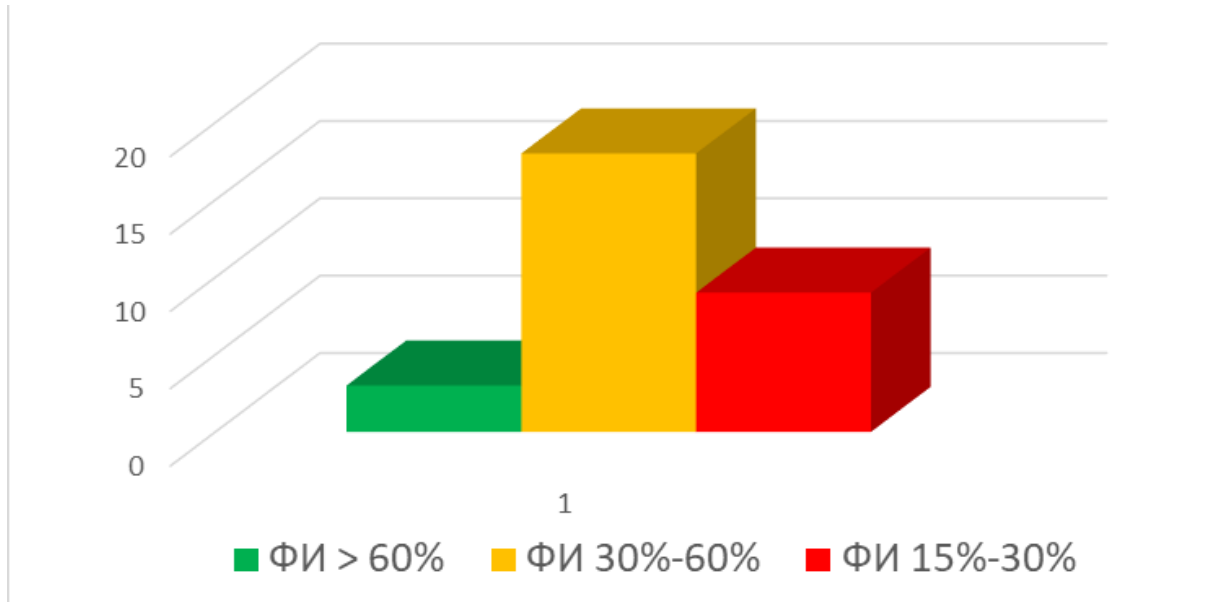
Двадесет и един души (70%) имат предоперативно ехокардиографски документираны регионални нарушения в кинетиката на лява камера. При един човек се наблюдава тежкостепенна хипертрофия на лява камера (дебелина на стената над 17 мм). Средна дебелина на стената на ЛК за групата е 11.8 мм. Средна големина на ляво предсърдие - 50.2 мм.

По отношение на придружаващи заболявания при 13 души се диагностицира ХБН 3та степен, един човек с ХБН 4та степен (общо 47%), при 15 души има наличие на предшестващ захарен диабет втори тип (50%), при петима - мозъчно съдова болест (16.7%), при двама - ХОББ (6.7%).

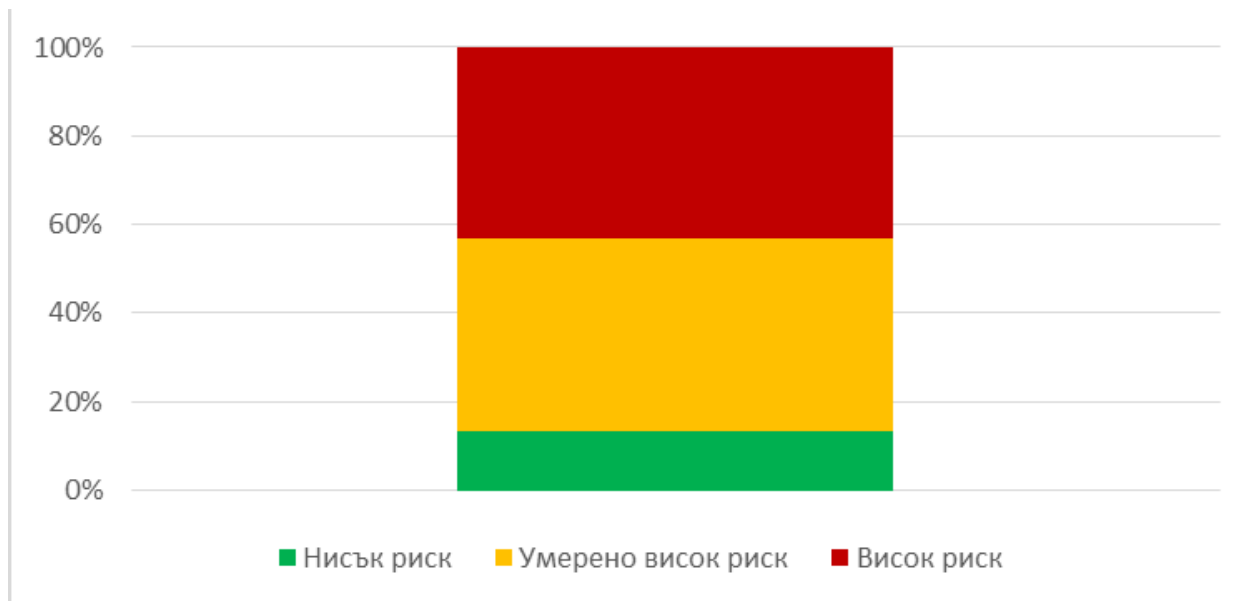
От 30-те изследвани пациенти операциите при 26 са планови, при 4 - спешни.

По отношение на предоперативно изчислен риск, средният логаритмичен евроскор II на групата възлиза на 22.8% (SD +/- 19.3), което означава, че очакваният риск от

настъпване на смъртен изход за изследваната група е 22.8%. Пациентите с нисък риск (евроскор < 4%) са 4, тези с умерено висок риск (>4%, <20%) са 13 и тези с висок риск (>20%) са 13 (Фиг. 11).

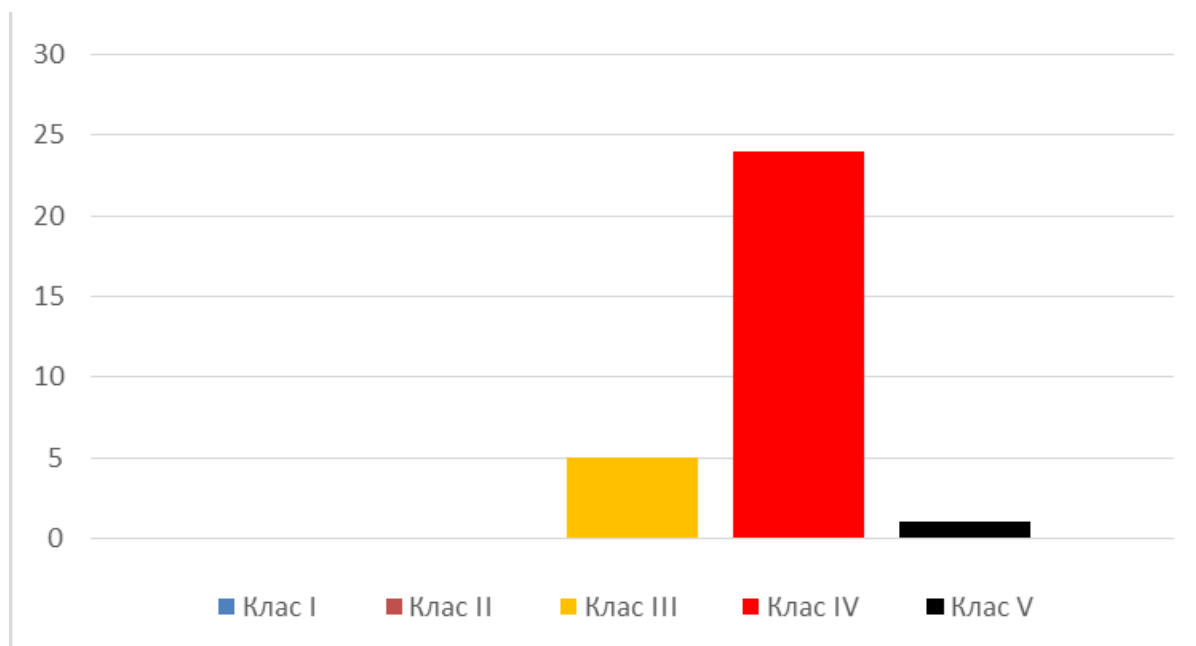


Фиг. 10 Разпределение на болните по стойност на фракцията на изтласкване на лява камера



Фиг. 11 Логаритмичен Евроскор II

Стратификация по ASA: клас III – 5 души, клас IV – 24 души, клас V – 1 (Фиг. 12)



Фиг. 12 ASA клас

Разпределението по оперативна интервенция е както следва (Фиг. 13):

Аортокоронарен байпас: 11

от които с брой байпаси:

Два:1

Три:4

Четири: 6

Клапно протезиране/пластика: 5

от които:

Митрално клапно протезиране / пластика:1

Аорно клапно протезиране: 1

Митрално клапно протезиране/ пластика и трикуспидална пластика: 2

Митрално клапно протезиране/ пластика, трикуспидална пластика и аортно клапно протезиране: 1

Комбинирани операции: 13

от които:

АКБ и митрално клапно протезиране/пластика: 6

АКБ и аортно клапно протезиране: 1

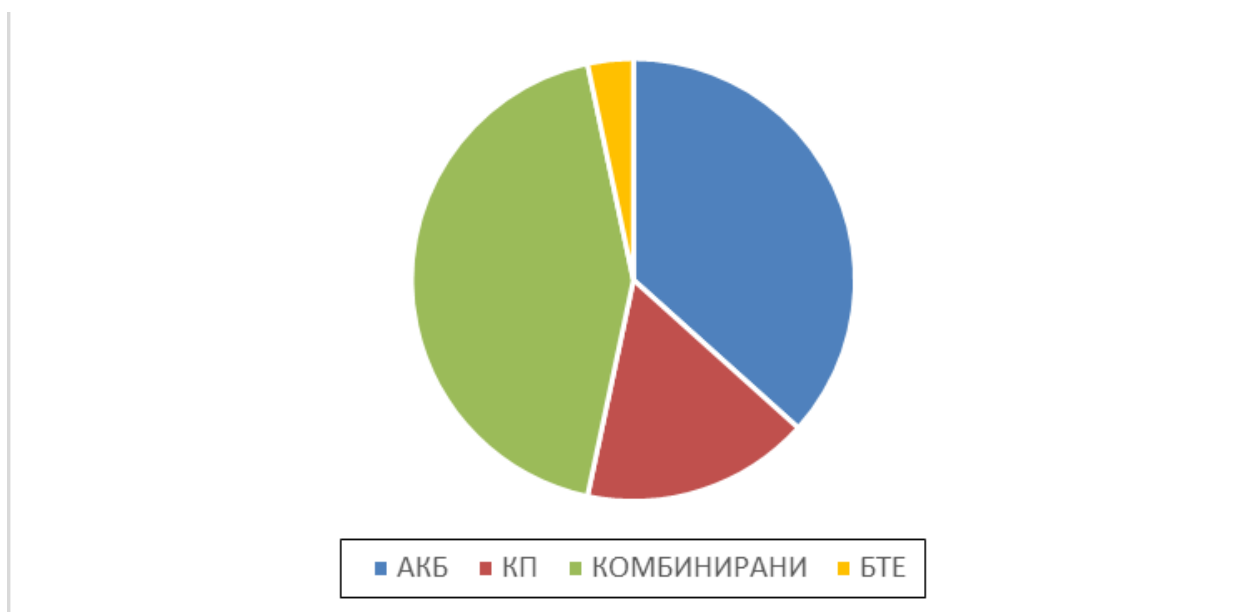
АКБ, митрално и трикуспидално клапно протезиране/пластика: 3

Реооперация: АКБ, митрално и трикуспидално клапно протезиране/  
пластика:1

АКБ, митрално клапно протезиране/пластика и аортно клапно протезиране:  
1

АКБ и пластика на лява камера: 1

Тромбектомия на артерия пулмоналис по повод белодробна тромбемболия: 1



Фиг. 13 Разпределение на пациентите по оперативна интервенция

Средната продължителност на операцията в групата е 308 минути (SD +/- 47), средна продължителност на кардиопулмонален байпас (КПБ) - 116 минути (SD +/- 36), средно клампажно време 58 (SD +/- 25). Двама пациенти имат продължителност на КПБ над 180 минути и при 11 души клампажното време е над 60 минути. Средният кумулативен интраоперативен баланс на течности е +1080 мл (SD +/- 779).

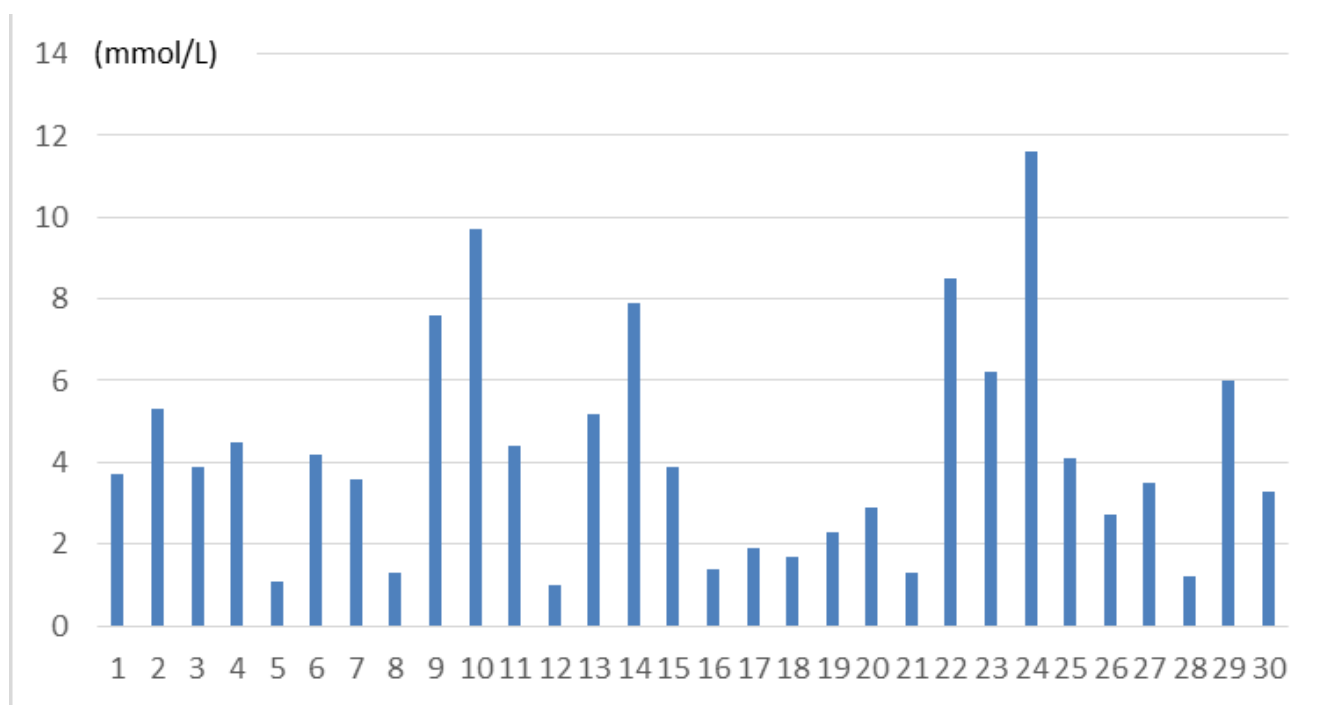
Всички без един пациенти имат продължителна инфузия на допамин със средна доза 8.9 мкг/кг/мин (SD +/- 2.7). От 29те пациенти 13 имат и норадреналин в

продължителна инфузия в средна доза 0.11 мкг/кг/мин (SD +/- 0.08). Петима пациенти имат адреналин в продължителна инфузия със средна доза 0.11 мкг/кг/мин (SD +/- 0.12). Добутамин имат петима пациенти в средна доза 5.1 мкг/кг/мин (SD +/- 1.5). При трима пациенти е назначена инфузия с левосимендан в доза един флакон за 24 часа.

Катехоламиновият индекс на групата възлиза на 16.29 (mean), 13.3 (median), 9.8 (mode), SD +/- 16.3.

Средната стойност на серумния лактат на пациентите е 4.2 mmol/L (SD +/- 2.7). Ниво на лактат над 3 mmol/L се наблюдава при 19 души (63%) (Фиг. 14).

Нивото на сатурация на кислорода в кръв от централния венозен път (ScvO2) е 57.3% (SD +/- 11.9). При десет пациенти се наблюдава ScvO2 под 50%.

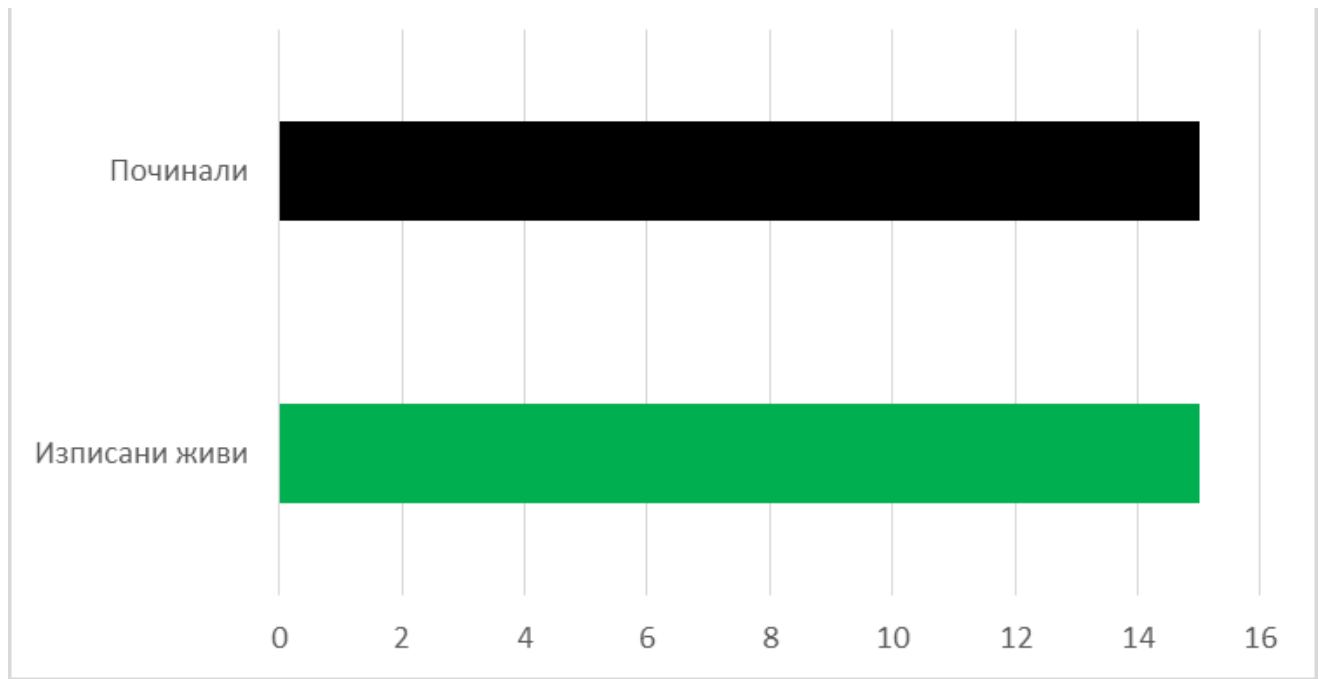


Фиг. 14 Ниво на серумен лактат

Парциалното налягане на кислорода в артериалната кръв е над 80 mmHg при всички изследвани пациенти, средна стойност 141 mmHg (SD +/- 38). Отношението PaO2/FiO2 е между 200 и 300 при 10 пациенти и между 100 и 200 при 20 пациенти, при никой от изследваните не се наблюдава отношение под 100.

Всички пациенти имат ритмична сърдечна дейност. Шест от тях са в синусов ритъм, 24 са пейсирани с временен електрокардиостимулатор в режим DDD/D00 или AAI/A00.

По време на пролежаването починаха 15 души и бяха изписани 15 души, като така измерената смъртност възлезе на 50% (Фиг. 15).



Фиг. 15 Преживяемост в рамките на хоспитализацията

Резултати от статистически анализ на данните

Честота на позитивен отговор на ОЗТ

За определяне на респондъри и нон-респондъри  $\text{MCO}_1$  и  $\text{MCO}_3$  стойностите бяха тествани за нормалност посредством теста на Jarque-Bera, според който разпределението и на двата сета данни е нормално ( $p=0.80$  и  $0.99$  респективно при нулева хипотеза “разпределението на данните не е нормално”). Двата данни бяха тествани за разлики в средната стойност чрез Student’s t-test. Резултатът показва, че двата данни се различават статистически значимо ( $P(T<t)$  two-tail  $2.22123\text{E-}06$  при нулева хипотеза “двата данни се различават”).

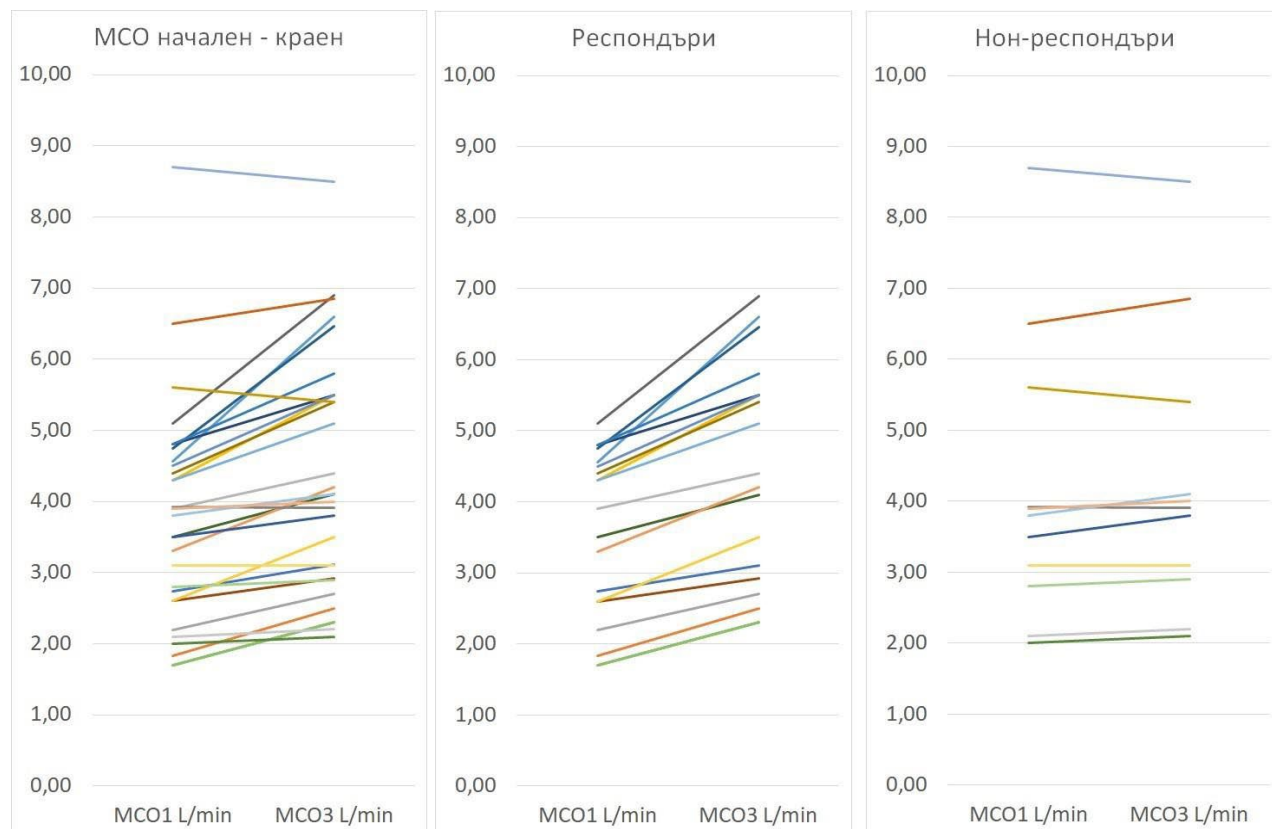
От изследваната група пациенти 19 души (63%) бяха определени като респондъри след обемен тест с общо 6 мл/кг гелафузин ( $\Delta\text{MCO}_2$  поне 10%). 11 души (37%) показаха по-малко повишение на  $\text{MCO}$  и бяха идентифицирани като нон-респондъри (отношение Респ./нон-Респ. 1.73) (фиг.16).



Фиг.16 Честота на позитивен отговор на ОЗТ

Стойностите на описаните в “Материали и методи” предоперативни характеристики при респондъри и нон-респондъри бяха тествани за разлика чрез “unpaired t-test for unequal variance”. Резултатите показаха статистически значима разлика в стойностите на тегло ( $P=75$  кг, SD +/- 12,  $\text{HP}=88$  кг, SD +/-14), BMI ( $P=26$ , SD +/- 3.4,  $\text{HP}=33$ , SD +/-3.7), катехоламинов индекс ( $P=14$ , SD +/- 7,  $\text{HP}=20$ , SD +/-21).

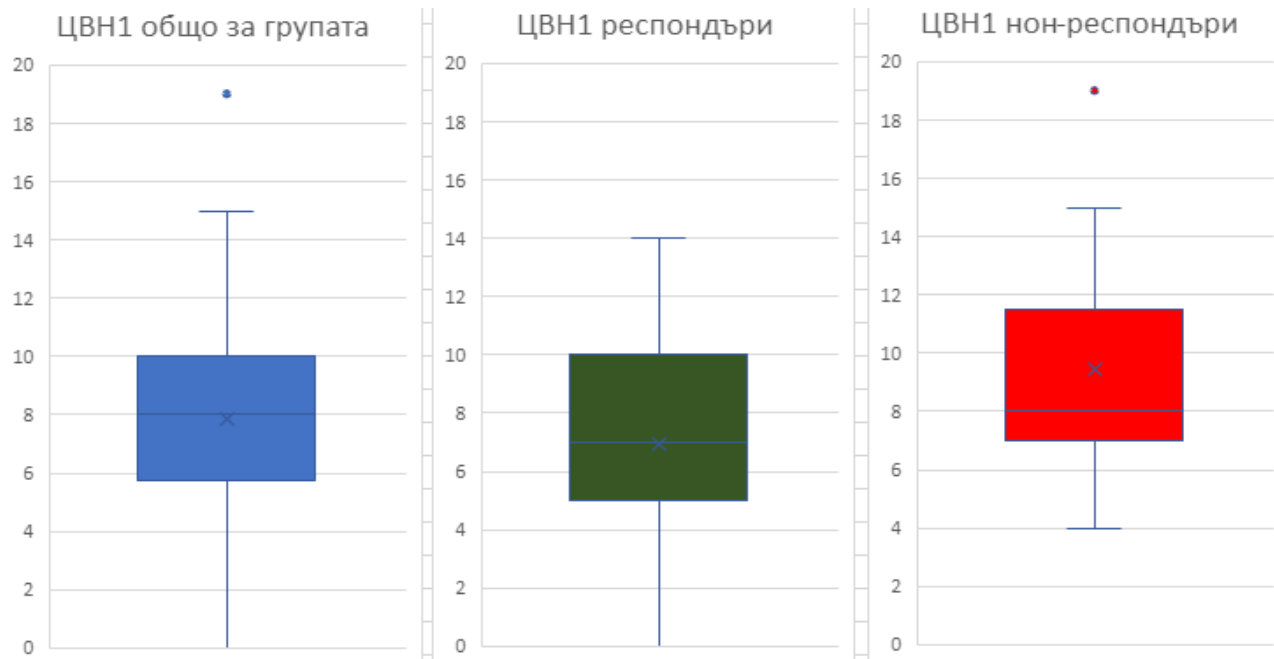
Стойностите на следните изходни хемодинамични параметри при респондъри и нон-респондъри бяха подложени на “unpaired t-test for unequal variance”:  $СЧ_1$ ,  $СрАН_1$ ,  $САН_1$ ,  $СПН_1$ ,  $СрНПА_1$ ,  $МСО_1$ ,  $СИ_1$ ,  $УО_1$ . Резултатите показаха липса на статистически значима разлика в двете групи.



Фиг. 17 Стойности на МСО в началото и края на обемен тест с гелафузин 6 мл/кг

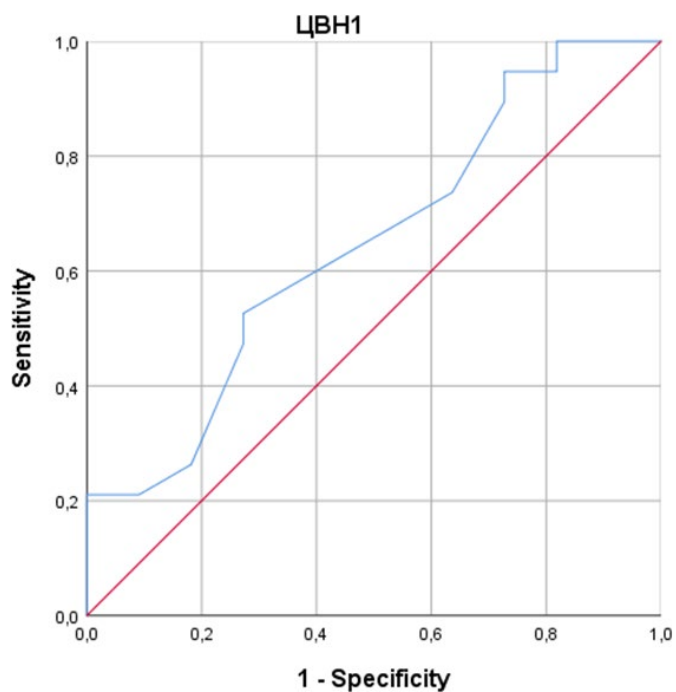
#### Предиктивна стойност на $ЦВН_1$

Стойностите на  $ЦВН_1$  при респондъри и нон-респондъри бяха сравнени чрез unpaired t-test for unequal variance, резултатът от който показва, че няма статистически значима разлика между средните стойности за двете групи. Средните стойности (means) за двете групи са 6.9 (SD +/- 3.3) и 9.5 (SD +/- 4.5) съответно за респондъри и нон-респондъри.



Фиг. 18 Стойности на ЦВН<sub>1</sub> общо за групата, при респондъри и не-респондъри

Предиктивната стойност на ЦВН<sub>1</sub> бе оценена посредством анализ на ROC крива, построена чрез бинарно означаване на отговора на обемен тест и изходната стойност на ЦВН при пациентите от изследваната група. Така получената ROC крива е представена на Фиг. 19.



Фиг. 19 ROC крива за ЦВН<sub>1</sub> и отговора на обемен тест

AUC	Std. Error <sup>a</sup>	Asymptotic Sig. <sup>b</sup> (p value)	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,646	,105	,189	,440	,852

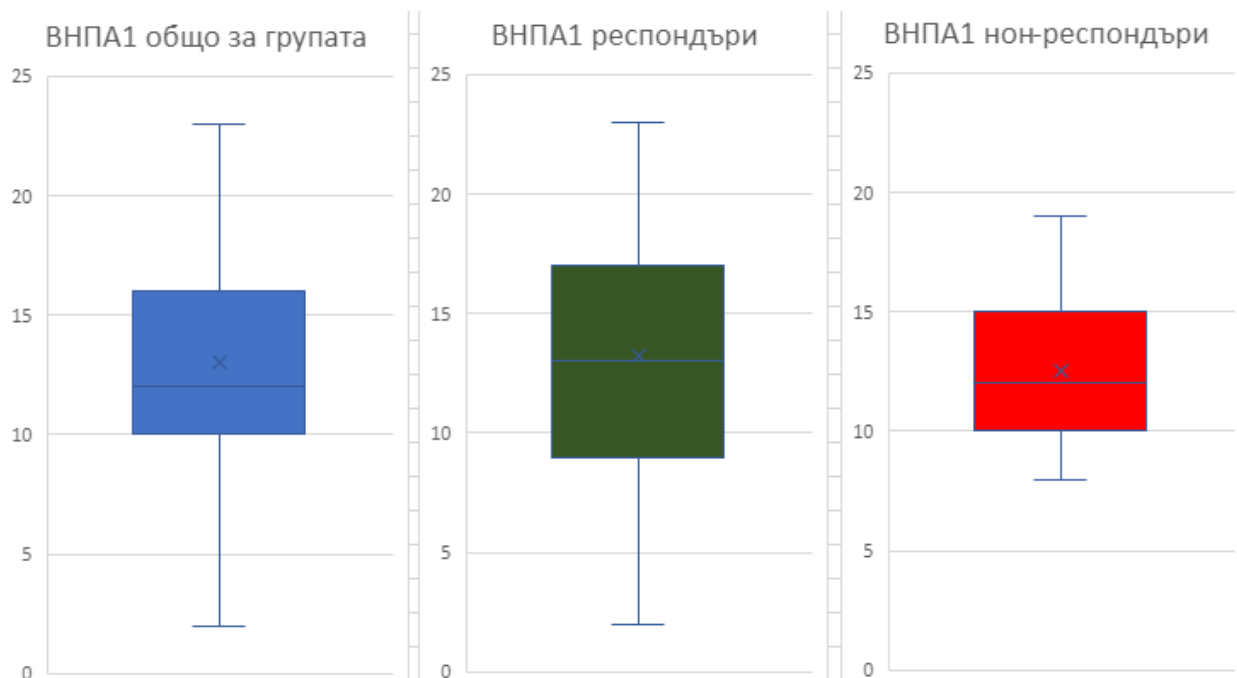
a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

Получената стойност на AUC ROC 0.65 показва ниска предиктивна стойност на показателя ЦВН за отговора на ОЗТ. Нещо повече, стойността на  $p$  0.19 не позволява отхвърляне на нулевата хипотеза, че  $AUC\ ROC = 0.5$ . Не може да се определи прагова стойност на ЦВН за диференциране на респондъри и не-респондъри.

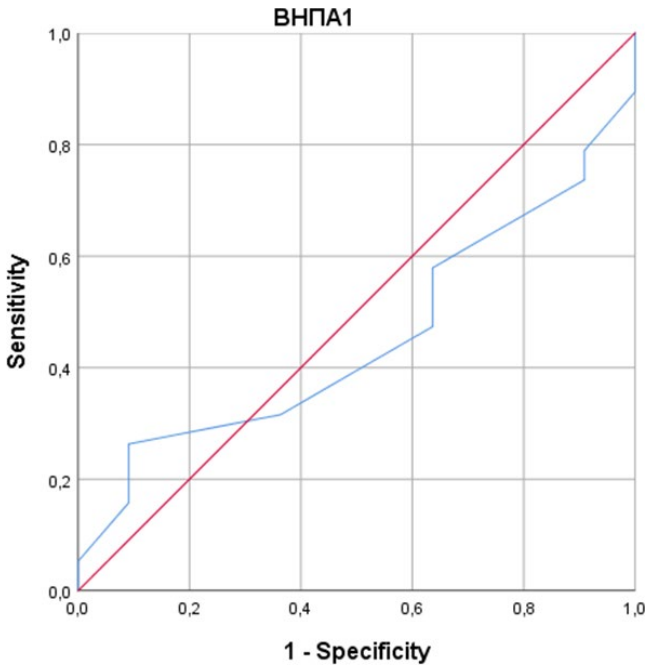
Предиктивна стойност на  $VHPA_1$

Стойностите на  $VHPA_1$  при респондъри и не-респондъри бяха сравнени чрез unpaired t-test for unequal variance, резултатът от който показва, че няма статистически значима разлика между средните стойности за двете групи. Средните стойности (means) за двете групи са 13.3 (SD +/- 5.1) и 12.5 (SD +/- 3.3) съответно за респондъри и не-респондъри.



Фиг. 20 Стойности на  $VHPA_1$  общо за групата, при респондъри и не-респондъри

$VHPA_1$  беше тествано като предиктор на отговора на ОЗТ аналогично на  $CVH_1$



Фиг. 21 ROC крива за ВНПА<sub>1</sub> и отговора на обемен тест

AUC	Std. Error <sup>a</sup>	Asymptotic Sig. <sup>b</sup> (p value)	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,452	,106	,667	,245	,660

a. Under the nonparametric assumption

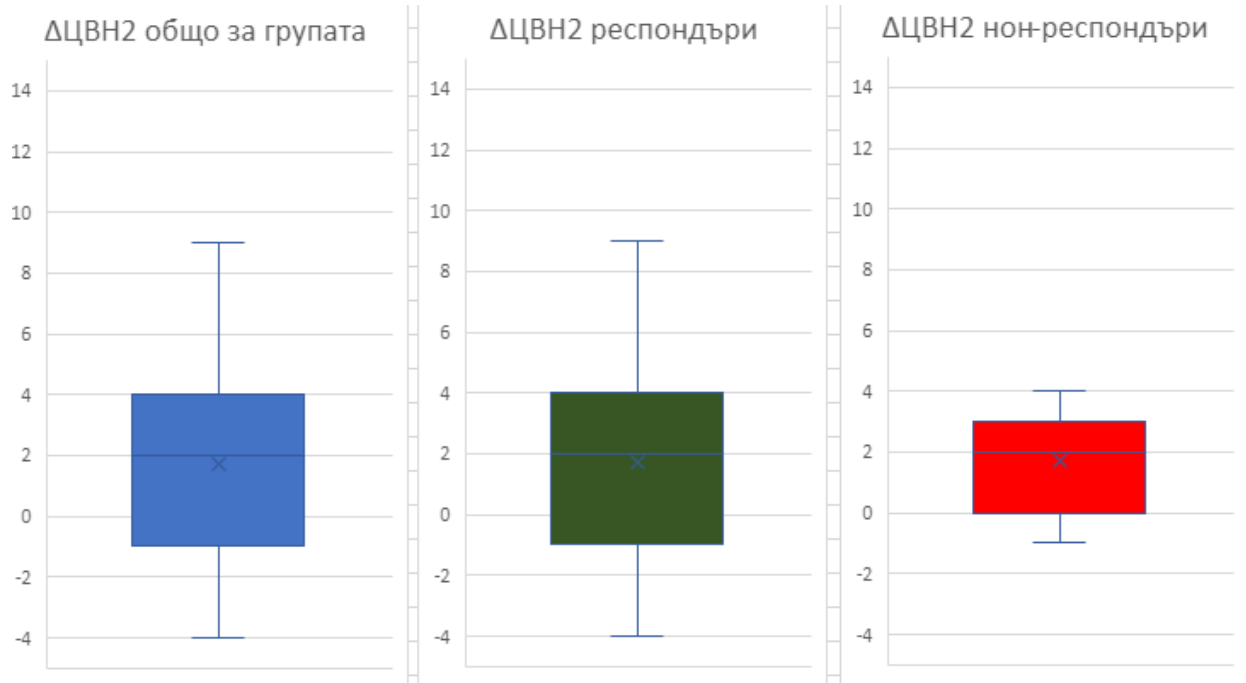
b. Null hypothesis: true area = 0.5

Получената стойност на AUC ROC 0.45 показва ниска предиктивна стойност на показателя ВНПА за отговора на ОЗТ, а стойността на  $p$  0.67 не позволява отхвърляне на нулевата хипотеза, че AUC ROC = 0.5. Не може да се определи прагова стойност на ВНПА за диференциране на респондъри и не-респондъри.

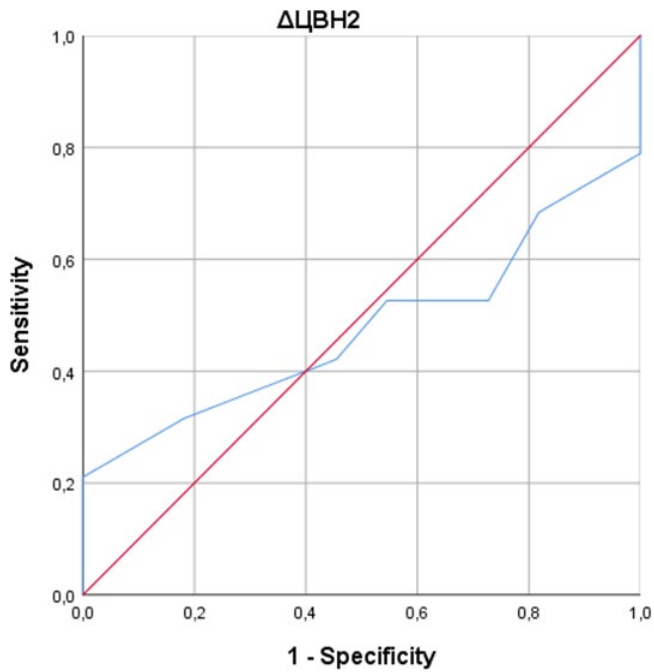
Предиктивна стойност на  $\Delta$ ЦВН<sub>2</sub>

Стойностите на  $\Delta$ ЦВН<sub>2</sub> при респондъри и не-респондъри бяха сравнени чрез unpaired t-test for unequal variance, резултатът от който показва, че няма статистически

значима разлика между средните стойности за двете групи. Средните стойности (means) за двете групи са 1.7 (SD +/- 3.8) и 1.7 (SD +/- 1.9) съответно за респондъри и не-респондъри.



Фиг. 22 Стойности на ΔЦВН<sub>2</sub> общо за групата, при респондъри и не-респондъри



Фиг. 23 ROC крива за ΔЦВН<sub>2</sub> и отговора на обемен тест

AUC	Std. Error <sup>a</sup>	Asymptotic Sig. <sup>b</sup> (p value)	Asymptotic	95%	Confidence
			Interval		
			Lower Bound	Upper Bound	
0,476	0,105	0,830	0,271	0,681	

a. Under the nonparametric assumption

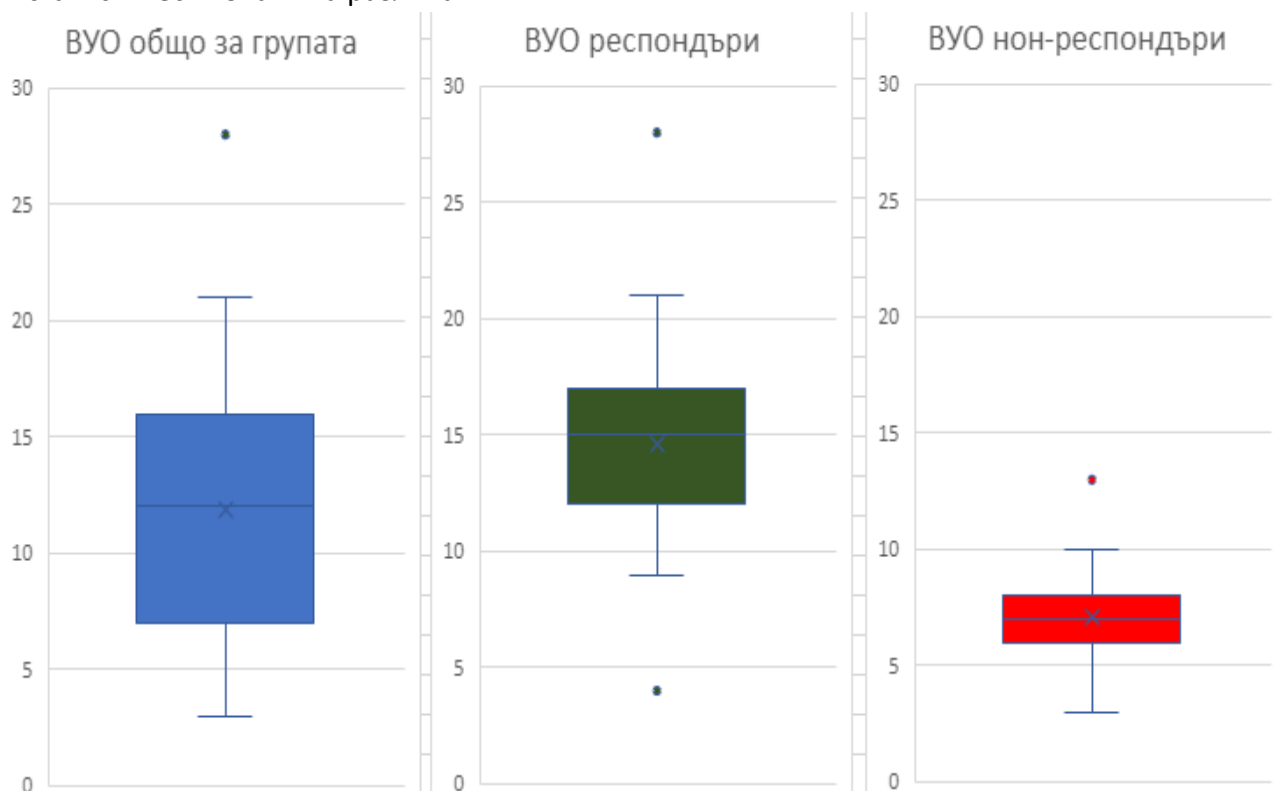
b. Null hypothesis: true area = 0.5

Предиктивната стойност на  $\Delta\text{ЦВН}_2$  бе оценена посредством анализ на ROC крива, построена чрез бинарно означаване на отговора на обемен тест и изходната стойност на  $\Delta\text{ЦВН}_2$  при пациентите от изследваната група. Така получената ROC крива е представена на Фиг. 23

Получената стойност на AUC ROC 0.48 показва ниска предиктивна стойност на показателя  $\Delta\text{ЦВН}_2$  за отговора на ОЗТ, а стойността на  $p$  0.83 не позволява отхвърляне на нулевата хипотеза, че  $\text{AUC ROC} = 0.5$ . Не може да се определи прагова стойност на  $\Delta\text{ЦВН}_2$  за диференциране на респондъри и нон-респондъри.

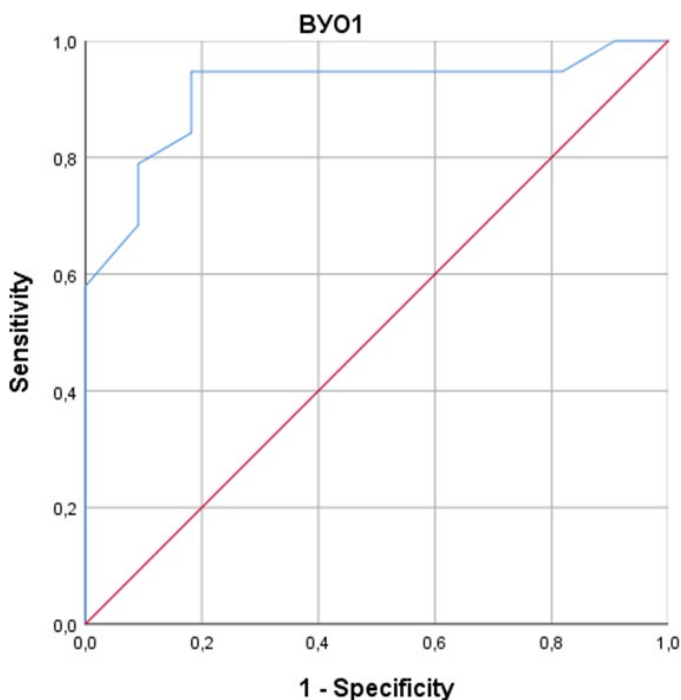
#### 6.4.5 Предиктивна стойност на ВУО

Стойностите на ВУО при респондъри и нон-респондъри бяха сравнени чрез unpaired t-test for unequal variances, според който средните стойности на двете групи имат статистически значима разлика.



Фиг. 24 Стойности на ВУО общо за групата, при респондъри и нон-респондъри

Средните стойности (means) на ВУО за респондъри и нон-респондъри са както следва: 14.6% (SD +/- 5.1) и 7.1% (SD +/- 2.7) (Фиг. 24)



Фиг. 25 ROC крива за ВУО<sub>1</sub> и отговора на ОЗТ

AUC	Std. Error <sup>a</sup>	Asymptotic Sig. <sup>b</sup> (p value)	Asymptotic	95%	Confidence
			Interval		
			Lower Bound		Upper Bound
0,914	0,055	0,000	0,806		1,000

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

Предиктивната стойност на ВУО бе оценена посредством анализ на ROC крива, построена чрез бинарно означаване на отговора на обемен тест и изходната стойност на ВУО при пациентите от изследваната група. Така получената ROC крива е представена на Фиг. 25

Така получената стойност на AUC ROC 0.91 показва висока предиктивна стойност на ВУО за отговора на ОЗТ. При  $p < 0.05$  може да се твърди, че AUC ROC се различава от 0.5 статистически значимо.

Чрез метода на максимален сбор от сензитивност и специфичност - 1 (Индекс на Youden) бе определена оптимална прагова стойност на ВУО от 8.5% (сензитивност: 95% ,

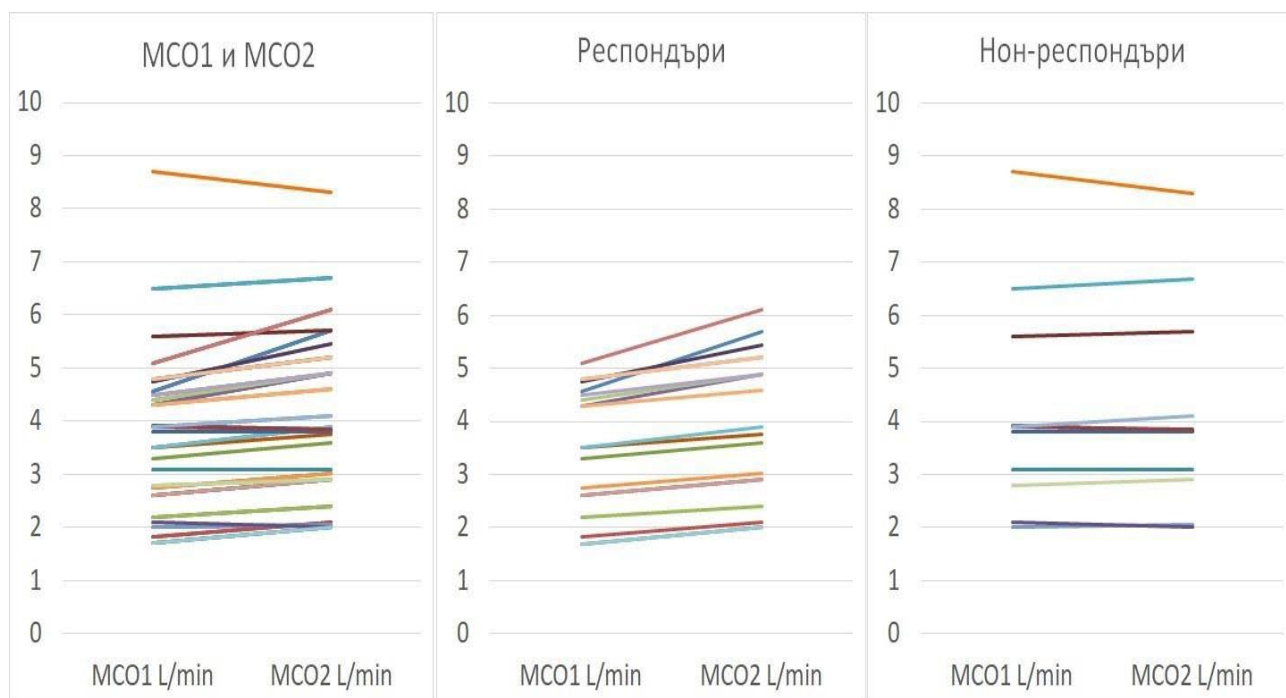
специфичност: 82%). Следователно при пациенти с ВУО поне 8.5% има висока вероятност за позитивен отговор на ОЗТ.

#### Предиктивна стойност на мини-обемен тест

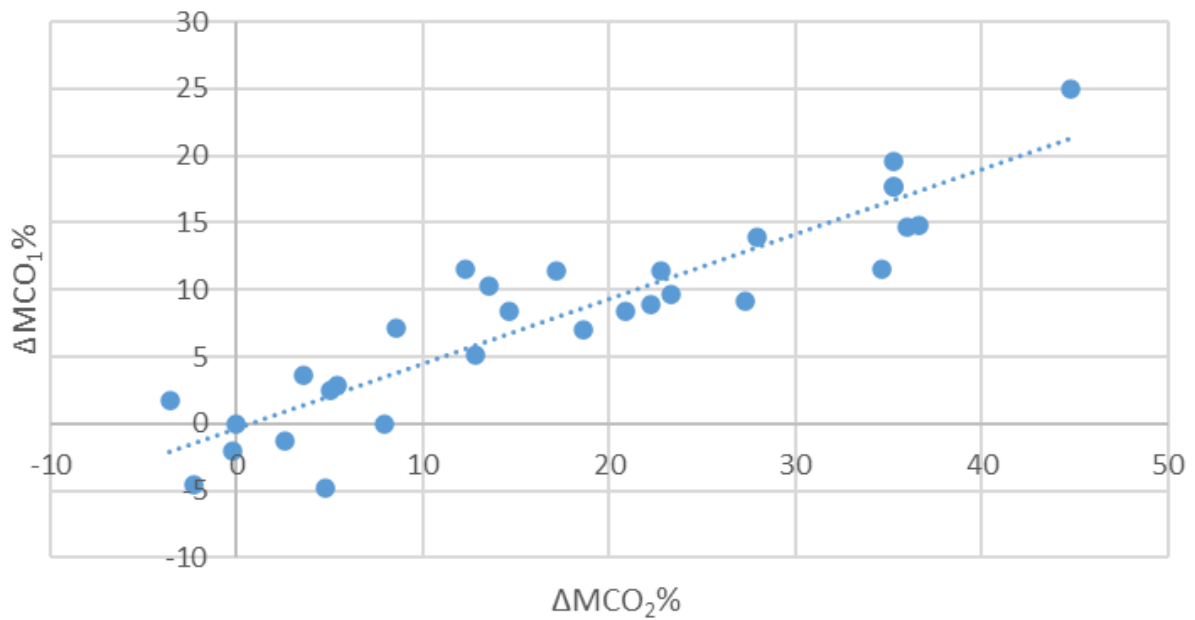
При анализа на данните след мини обемен тест се приложи тест за нормалност на Jarque-Bera на стойностите на  $\text{MCO}_2$ , който показва нормално разпределение на данните.

Приложи се student's t-test за доказване на разлика в стойностите на  $\text{MCO}_1$  и  $\text{MCO}_2$  за изследваната популация. Резултатите показаха наличие на статистически значима разлика в средните стойности за двата параметъра. Фиг. 26 показва стойностите на  $\text{MCO}$  преди и след мини обемен тест.

Анализ на корелацията между  $\Delta\text{MCO}_1$  и  $\Delta\text{MCO}_2$  показва корелационен коефициент ( $r$ ) 0.91. Графично корелацията между двете величини е представена на Фиг. 27.

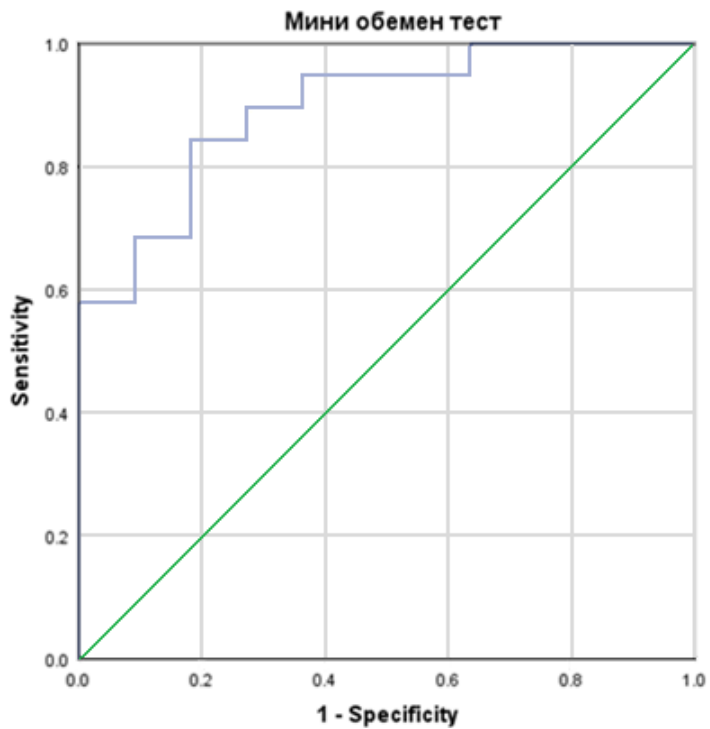


Фиг. 26  $\text{MCO}$  преди и след мини обемен тест



Фиг. 27 Корелация на разликата в стойностите на  $\Delta MCO_1$  и  $\Delta MCO_2$

Построи се ROC крива на базата на бинарен отговор на обемен тест с болус от 6 мл/кг и  $\Delta MCO_1$ . Последната е представена на Фиг. 28.



Фиг. 28 ROC крива на отговора на мини обемен тест и отговора на 6 мл/кг ОЗТ

AUC	Std. Error <sup>a</sup>	Asymptotic Sig. <sup>b</sup> (p value)	Asymptotic Interval	95% Confidence
			Lower Bound	Upper Bound
0.895	0.058	0.000	0.782	1.000

a. Under the nonparametric assumption

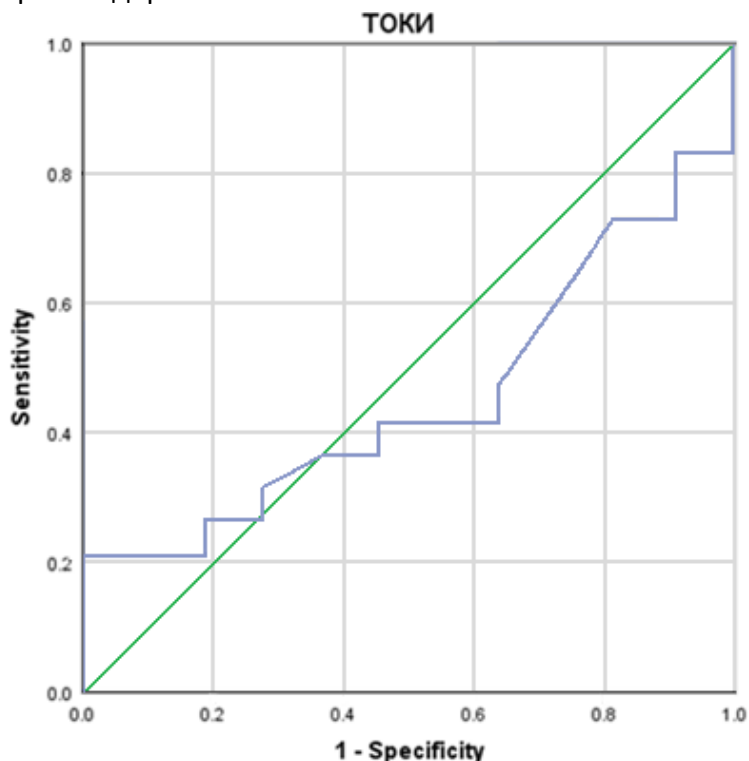
b. Null hypothesis: true area = 0.5

Така получената стойност на AUC ROC 0.90 показва висока предиктивна стойност на мини обемен тест за отговора на ОЗТ. При  $p < 0.05$  може да се твърди, че AUC ROC се различава от 0.5 статистически значимо.

Чрез метода на максимален сбор от сензитивност и специфичност - 1 (Индекс на Youden) бе определена оптимална прагова стойност за повишение на MCO след мини обемен тест от 7.7% (сензитивност: 84%, специфичност: 82%). Следователно при пациенти с повишение на MCO поне 7.7% след мини обемен тест има висока вероятност за позитивен отговор на ОЗТ.

Предиктивна стойност на ТОКИ

Стойностите на  $\Delta$ MCO-Vigileo при респондъри и нон-респондъри бяха сравнени чрез unpaired t-test for unequal variance, резултатът от който показва, че няма статистически значима разлика между средните стойности за двете групи. Средните стойности (means) за двете групи са 2.41 (SD +/- 6.95) и 3.10 (SD +/- 4.15) съответно за респондъри и нон-респондъри.



Фиг. 29 ROC крива на отговора на ТОКИ и отговора на ОЗТ

AUC	Std. Error <sup>a</sup>	Asymptotic Sig. <sup>b</sup> (p value)	Asymptotic	95%	Confidence
			Interval		
			Lower Bound	Upper Bound	
0.457	0.106	0.699	0.250	0.664	

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

ROC кривата за ТОКИ беше построена на базата на промяна в стойностите на MCO измерен посредством монитор Vigileo преди и след края на 15 секундна оклузия в края на издишването (Фиг. 29).

Получената AUC ROC 0.46 показва ниска предиктивна стойност на ТОКИ за отговора на ОЗТ. Стойността на  $p$  0.70 не позволява отхвърляне на нулевата хипотеза, че AUC ROC е 0.5. Не може да се определи прагова стойност на  $\Delta$  MCO Vigileo.

Анализ на получените ROC криви

Построените въз основа на експерименталните данни от проучването ROC криви бяха интерпретирани по показатели. На първо място беше взета под внимание стойността на “asymptotic significance” “ $p$ ”. Стойност на “ $p$ ” по-малка от 0.05 бе преценена като необходима за отхвърляне на нулевата хипотеза,  $H_0$ : “площта под кривата не се различава статистически значимо от 0.5” (хвърляне на монета). От получените ROC криви само две показаха  $p < 0.05$  - ROC кривите за ВУО и мини обемен тест.

На второ място бе взета под внимание площта под кривата AUC ROC. За ВУО и мини обемен тест тази стойност показва много добра предиктивна стойност (респективно 0.91 и 0.90). При останалите предиктори AUC ROC беше значително по-малка. AUC ROC за ЦВН<sub>1</sub>, ВНПА<sub>1</sub>,  $\Delta$ ЦВН<sub>2</sub>, ТОКИ показва ниска предиктивна стойност на изследвания параметър/тест. При тези показатели не може да се идентифицира прагова стойност на показателя предиктор.

Определяне на най-добър предиктор на отговорана ОЗТ при пациенти с ИАБП след сърдечна хирургия

Двата метода с много добра предиктивна стойност според получените резултати са ВУО и мини обемен тест. Те имат много близка площ под ROC кривата - 0.91 (95% CI 0.81 - 1.00) и 0.90 (95% CI 0.78 - 1.00) съответно.

Бинарните стойности на тестовете ВУО и мини обемен тест за съответните определени прагове за двата теста бяха подложени на сравнение чрез Student’s t-test, който показва липса на статистически значима разлика за средните стойности. Същото показва и сравнение по стойности “true positive” и “true negative”. Това обоснова заключението, че липсва статистически значима разлика между предиктивните стойности на двата теста за

предвиждане отговора на ОЗТ, въпреки експериментално определената малко по-висока стойност на AUC ROC за ВУО.

Сравнение на праговите стойности за ВУО и мини обемен тест показва еднаква специфичност, но по-висока сензитивност за ВУО (0.95 и 0.84 респективно). Поради тази причина се определи, че при праг от 8.5 за ВУО и 7.7% за повишение на МСО при мини обемен тест ВУО има по-добра предиктивна стойност.

## Глава 5 - Дискусия

Предложеното проучване анализира предиктори на отговора на ОЗТ от всички основни групи при пациенти с ИАБП в ранния период след сърдечна хирургия – статични, динамични показатели и функционални тестове. Нашите резултати показват ниска предиктивна стойност на статичните хемодинамични показатели и висока предиктивна стойност на динамичните показатели и функционални тестове. Тези данни потвърждават резултати от проучвания, цитирани в литературния обзор, които са проведени при други групи пациенти и в друг клиничен контекст. Изключение правят получените данни за ТОКИ, за който предиктивната стойност за отговора на ОЗТ е измерена като ниска, вероятно поради методологични недостатъци на експерименталния протокол.

При сравнение на резултатите от проучването с наличната литература трябва да се има предвид, че в литературния обзор, освен че няма данни за предикция на отговора на ОЗТ при пациенти с ИАБП, липсват проучвания при пациенти в такова тежко състояние, в каквото са изследваните в настоящото проучване пациенти. С особена тежест това важи за проучванията в полето на кардиохирургия, които почти без изключение са проведени при планови нискорискови операции, предимно коронарна хирургия. Пациентите при тези проучвания не са в състояние на циркулаторен шок.

### Обсъждане на материали и методи

Периодът за събиране на експериментални данни е определен с оглед на сравнително ниската честота на поставяне на ИАБП в болницата база на проучването, която в предишни периоди възлиза на между 5 и 10%. От друга страна се взе предвид минималния определен брой участници в проучването – тридесет души. От общия средногодишен брой операции с ЕКК в УМБАЛ „Света Екатерина“ се изчисли, че за приблизително година биха се събрали необходимият брой случаи.

Критериите за включване са внимателно прецизирани с цел спазване на изискванията за максимална предиктивна стойност на предикторите на отговора на ОЗТ и в частност, на най-„капризния“ от тях – ВУО. При преглед на ключови проучвания по темата

се избраха изложените в раздел „Материали и методи“ критерии.

Условието за затворен гръден кош продиктува редица методологични съображения - измерванията не могат да бъдат извършени преди затваряне на гръдния кош. Понеже определеният алгоритъм на измервания и интервенции бе оценен на продължителност около половин час, се прецени, че не е рационално да се извършва интраоперативно. Това би означавало в края на операцията след фиксиране на стернума да се забави извеждане на болния от операционна за да се правят измервания. По този начин се стигна до извода, че най-подходящото време за извършване на експерименталната част е след превеждане в реанимация, в периода от няколко часа, през които се поддържа седация.

Седация бе необходима за да се спазва друг важен критерий за валидност на ВУО – контролирана механична вентилация с липса на спонтанна дихателна активност. За оптимална предиктивна стойност на ВУО дихателният обем е необходимо да бъде един и същ при отделни вдишвания, по този начин се контролира за еднаквост на микроболусите кръвен обем към лява камера, индуцирани от раздуване на белите дробове в резултат на кардиопулмоналните хемодинамични взаимоотношения. Това е причина ВУО да не се използва при пациенти на спонтанно дишане, където дихателният обем неимоверно варира между дихателните цикли.

Още едно условие се прецени като критично за валидност на показателя ВУО – правилен сърдечен ритъм. При наличие на различни интервали време между сърдечните съкращения ударният обем се повлиява и това не позволява да се предвиди отговорът на ОЗТ чрез динамични хемодинамични показатели. Най-честото ритъмнорпроводно нарушение в периоперативния период при сърдечна хирургия е предсърдно мъждене. В практиката, дори при хронично предсърдно мъждене, след излизане от ЕКК и възстановяване на сърдечна дейност, много често се постига правилен сърдечен ритъм – синусов или с водач в предсърдията, който се запазва няколко часа до дни след операцията. Това е причината да няма пациенти с предсърдно мъждене, които да са изключени от проучването.

Друга причина, благоприятстваща набирането на пациенти е, че болните след ЕКК имат имплантирани интраоперативно електроди за временна електрокардиостимулация. Това позволява при неправилен сърдечен ритъм да се пейсира с едно- или двукухинна стимулация над собствената честота. Това не се наложи действително, понеже по протокол пациентите след сърдечна хирургия в базата на проучването се пейсират с 90-100 удара в минута в ранния следоперативен период. Така при всички разгледани пациенти се установи ритмична сърдечна дейност.

Към критериите за включване бе преценено да се добави и състояние на циркулаторен шок с критерии за тъканна хипоперфузия, като повишено ниво на серумен лактат или ниска смесена венозна сатурация, нисък сърдечен индекс, или ниско средно перфузионно или систолно артериално налягане. Причината за това е състоянието на циркулаторен шок да послужи като основание за приложение на ОЗТ, а не просто да се

инфузира обем индискриминативно. Междувпрочем това може да се изтъкне като недостатък на повечето проучвания върху отговора на ОЗТ от литературния обзор – при тях се инфузира ОЗТ при пациенти, които нямат индикации за това.

При набирането на пациенти се попадна на такъв, отговарящ на определените критерии за включване, но освен ИАБП интраоперативно беше имплантирана и система за вено-артериална екстракорпорална мембранна оксигенация (ЕКМО). Понеже сърцето ефективно бива байпасирано от ЕКМО се прецени такива пациенти да бъдат изключвани от проучването. В хода на събиране на данни бяха идентифицирани четирима такива пациенти.

Друг критерий за изключване – високостепенна трикуспидална регургитация - бе зададен с оглед получаване на меродавна стойност при измерване на МСО с пулмонална термодилуция. Поради естеството на техниката МСО измерен при високостепенна трикуспидална регургитация е фалшиво повишен заради удължаване на времето за преминаване на термалния индикатор, инжектиран за измерването през проксималния лумен на Сван-Ганц катетъра. Някои от включените в проучването пациенти бяха с високостепенна трикуспидална регургитация предоперативно, но тя бе коригирана в хода на оперативната интервенция. Поради това при никой от включените пациенти не се наблюдава високостепенна трикуспидална регургитация при контролното ехокардиографско изследване в първите часове след операцията.

Използваният алгоритъм на измервания и интервенции се прецизира с внимание, така че да бъдат спазени условията за добра предиктивна стойност на изследваните предиктори. Много от авторите на проучвания в литературния обзор извършват експериментални измервания по подобен начин с цел утилизирани на множество предиктори при една и съща изследвана група и сравнение на предиктивна стойност [47, 84, 95, 126, 135, 140].

Прецени се, че за предпочитане е да се избегне тестване на различни групи пациенти, които биха се различавали по своите характеристики. Вместо това се използва една група, при която се извършват начални измервания на хемодинамични величини, подложена е на интервенции в ред, в който не се пречи на валидността на изследваните предиктори, след което се измерват същите величини, които и в началото, за да се установи хемодинамичният ефект от прилагане на ОЗТ.

Алгоритъмът на измервания и интервенции най-обобщено изглежда така:

1. Отчитане на начални стойности на хемодинамични показатели – ЦВН, ВНПА, ВУО, МСО.
2. Извършване на ТОКИ.
3. Извършване на мини обемен тест.
4. Извършване на обемен тест.
5. Отчитане на финални стойности на хемодинамични показатели.

Относно извършването на ТОКИ в съображение влязоха някои теоретични допускания. При прилагане на оклузия в края на издишването на пациент на механична вентилация средното вътрегърдно налягане намалява, което причинява увеличение на венозното връщане. Така се индуцира своеобразен болус от собствен кръвен обем към сърцето и при измерване на МСО преди и след оклузията може да се оцени циркулаторният отговор на обем. Оклузията в края на издишването е кратковременна по обясними причини. При пациент в критично състояние бързо може да настъпи хиперкарбия, хипоксемия и асоциирано с това повишение на белодробния съдов тонус с опасност от хемодинамична декомпенсация.

Бързопреходен е и хемодинамичният отговор на ТОКИ. За да се засече очакваното повишение на МСО при ТОКИ се изисква методика за измерване на МСО в реално време. Използваният за оценка на отговора на ОЗТ метод с термодилуция трае по описаната методика няколко минути. Очакваната продължителност на промяна в МСО след ТОКИ е няколко секунди. По тази причина се реши, че не може да се разчита на термодилуция при ТОКИ. Прецени се, че тази бързопреходна промяна в МСО може да бъде отчетена чрез МСО, измерен в реално време по метода на анализ на артериалния пулсов контур. Системата Vigileo предлага такъв показател, наречен за целите на проучването МСО<sub>Vigileo</sub>. За отбелязване е, че това е некалибрирана към измерен чрез термодилуция МСО стойност.

Мини обемен тест се извърши с 2 мл/кг ОЗТ, инфузирана за 5 минути. Проучванията за мини обемен тест се бележат от значима хетерогенност в методиката за провеждане. Определеният обем се избра с цел да бъде влято значимо количество ОЗТ, освен това 2 мл/кг е сравнително често срещана доза при други проучвания в областта. Времетраенето на интервенцията се продиктува от необходимостта за мониторинг на хемодинамичния отговор с цел безопасност на пациентите и навременно прекратяване на инфузията при остро настъпила хемодинамична декомпенсация. При провеждане на експерименталната част на проучването нямаше такива регистрирани случаи.

Обемен тест се извърши с 4 мл/кг ОЗТ, инфузиран за 10 минути. Същите съображения като при мини обемен тест бяха взети под внимание. Дозата се определи на база на кумулативен обем ОЗТ от 6 мл/кг, който се прецени като достатъчен и сравним с други проучвания в областта. Основна грижа при провеждане на експерименталната част беше безопасно вливане на ОЗТ и стриктен мониторинг на избрани хемодинамични параметри.

Във връзка с извършването на обемен тест е важно да се разгледа физиологичният отговор на организма при обемно натоварване на циркулацията. Когато се приложи интравенозен обемен болус се увеличава общият вътресъдов обем. В зависимост от функционалното състояние на венозната съдова система съществуват следните възможности:

- 1) Увеличава се нестресираният венозен съдов обем, което не води до промяна във

венозното връщане към сърцето. МСО не се променя.

2) Увеличава се стресираният венозен обем. В този случай са възможни три сценария:

2.1) Ако сърцето се намира в състояние на “fluid responsiveness” или отговаря на обемно натоварване, повишеното венозно връщане ще се транслира в повишен сърдечен дебит. За да отговори на обемен болус сърцето трябва да има резерв на преднатоварване, т.е. и двете камери да се намират в стръмната част на кривата на Франк-Старлинг.

2.2) Ако дори една от сърдечните камери не е “fluid responsive” сърдечният дебит не се повишава и за сметка на това кръвният обем, който не може да се поеме от нея повишава пълнежото ѝ налягане. Ако дясна камера не отговаря на ОЗТ се увеличава ЦВН. При нарастващо ЦВН намалява органното перфузионно налягане и се индуцират отоци на тъканите. Ако лява камера не отговаря на ОЗТ се повишава налягането в малкия кръг на кръвообращение и се индуцира белодробен застои.

2.3) При значително обемно пренатоварване на неотговарящо на обем сърце в крайна сметка се повишава критично миокардният трансмурален градиент на налягане и сърдечната камера се дилатира. Остро настъпила камерна дилатация по закона на Лаплас води до остра систолна дисфункция, понижен контрактилитет и понижение на МСО. В следствие на междукамерните взаимоотношения камерният септум може да бъде изместен към контралатералната камера, което да доведе до остро ограничение в нейното пълнене и допълнително понижение на МСО.

Прилагането на ОЗТ при сърдечно оперирани пациенти трябва да е изключително внимателно поради гореизброените съображения. Това беше причината при експерименталния протокол да се мониторира стойности на ЦВН и на артериално налягане, с цел да се идентифицира рано хемодинамична декомпенсация. При настъпване на такава имаше готовност за стабилизиране на хемодинамиката чрез приложение на инотропни средства или вазодилататор по преценка.

След събиране на експерименталните данни за целите на проучването се направи определяне на редица резултатни величини. Изчисление на стойности на СПН е необходимо като критерий за състояние на циркулаторен шок. Изчисление на ССС и ИССС се продиктува от нуждата за диагноза на вида циркулаторно нарушение. Изчисление на ПСС и ИПСС е нужно като критерий за тежкостепенна пулмонална хипертония, което би поставило под въпрос предиктивната стойност на ВУО.

Обсъждане на характеристики на изследваната популация

Изследваната популация пациенти представлява близо 4% от всички оперирани с ЕКК в периода на изследването. Този резултат е близък до научни данни от световната литература. В едно проучване честотата на имплантиране на ИАБП възлиза на 3.9% от пациентите, подложени на коронарна хирургия [223].

Пациентите от изследваната група попадат в дела на най-високорисковите при сърдечна хирургия. Високите стойности на ASA и Euroscore, наличието на регионални нарушения в кинетиката на лява камера, както и високият клас ХСН и ХБН за групата служат да се подчертае този факт. Нуждата от имплантиране на ИАБП допълнително покачва постоперативния риск и най-вероятно може да обясни разликата между предвидената по ES и наблюдавана смъртност, респективно 22.8% и 50%. Необходимо е да се подчертае, че обичайно в клиниката, където е проведено проучването, се наблюдава по-ниска смъртност от предвидената с ES.

Преобладават пациенти с голяма по обем и сложност оперативна интервенция. При двама души операцията е едноклапна, при петима – два или три аортокоронарни байпаса. Останалите 23 души са подложени на операция с много голям обем и сложност. За сметка на това общата продължителност на ЕКК и клампажно време не са кореспондиращо високи за тежкото състояние на пациентите след операцията.

Всички изследани пациенти имат поне един признак на шоково състояние. Изследваната популация има високи стойности на серумен лактат (средна стойност 4.2 mmol/L), като две трети от изследваните пациенти имат стойност на серумния лактат над 3 mmol/L. Завишените стойности на лактат показват, че значителна част от пациентите са претърпяли период на тъкана хипоперфузия по време на сърдечната операция, а най-вероятно някои от тях се намират в състояние на персистираща тъканна хипоперфузия и в следоперативния период.

При по-голямата част от изследваните (73%) се наблюдават стойности на систолното артериално и на средното перфузионно налягане в норма. Стабилизирането на макроциркулацията се дължи на благоприятното влияние на имплантираната интраоперативно ИАБП. Дори при стабилизирана хемодинамика е видно, че при 60% от пациентите има ниска измерена стойност на сърдечен индекс.

При една трета от пациентите стойностите на ScvO<sub>2</sub> <50% , което също насочва към продължаваща тъканна хипоперфузия. Прави впечатление, че оксигенацията на артериална кръв е адекватна. Няма наличие на ниски стойности на парциално налягане на кислорода в артериална кръв, както и на ниско отношение PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>. Това има отношение към клиничната оценка на пациенти с ниска стойност на ScvO<sub>2</sub>. Една възможна причина за ниска венозна сатурация е артериална хипоксемия, а при липса на такава – тъканна хипоперфузия. Следователно пациентите с ниска венозна сатурация са правилно преценени като такива в състояние на циркулаторен шок.

Освен на имплантираната ИАБП, стабилизираното хемодинамично състояние на пациентите се осъществява и на цената на високи стойности на катехоламинава инфузия. Средният катехоламинов индекс за изследваната група възлиза на 16, което е изключително висока стойност, равняваща се за сравнение на инфузия с допамин средно с 16 мкг/кг при всички пациенти.

Интраоперативното поставяне на ИАБП се налага като спасителна терапия при трудно излизане от кардиопулмонален байпас в следствие на тежка сърдечна дисфункция, неповлияваща се от катехоламинава инфузия и ОЗТ [192, 199, 224, 225]. При тези пациенти често има наличие на тежка диастолна дисфункция и стънинг феномен, продължителността на операцията е голяма. Към тези фактори се добавя и тежък системен възпалителен отговор, синдром на пропускливите капиляри [226, 227], предразположение към развитие на отоци. Въпреки приложените интраоперативно вливания обемният статус на пациентите е различен, особено вътресъдовият обемен статус. Логичен е изводът, че кардиогенен и дистрибутивен шок, проявени в различна степен, са водещите патологични състояния в ранния постоперативен период на пациентите с ИАБП.

При преглед на стойностите от базовия сет хемодинамични измервания прави впечатление, че само един пациент е с хипердинамичен тип циркулация, с нисък ИПСС и висок СИ, характерни за дистрибутивен шок. Тринадесет пациенти имат хемодинамична констелация типична за кардиогенен шок с хиподебитен синдром, с висок ИПСС и значително понижен СИ  $< 2 \text{ L/min/m}^2$ . При останалите 16 души СИ е в норма, или леко понижен, със стойност между 2.2 и 2.0  $\text{L/min/m}^2$ , на фона на катехоламинава инфузия във високи дози. Следователно хемодинамичният профил е стабилизиран при малко над половината пациенти, при приблизително 40% има персистиращ нискодебитен синдром и само при един човек – хипердинамична хемодинамична констелация.

Тежкостепенна пулмонална хипертония, дефинирана като СрНПА  $\geq 35 \text{ mmHg}$  или ПСС  $\geq 6 \text{ Wood}$  единици ( $480 \text{ dyn/s/cm}^{-5}$ ), респективно ИПСС  $\geq 960 \text{ 480 dyn/s/cm}^{-5}/\text{m}^2$  не бе отчетена при нито един пациент от изследваната група. Няма пациенти с тежка трикуспидална регургитация, както и с екстремно високи стойности на ЦВН. Това може да има отношение към високата предиктивна стойност на ВУО, получена като резултат от проучването. При тежка деснокамерна дисфункция ВУО има занижена предиктивна стойност за отговора на ОЗТ. ВУО е показател, който изследва резерва от преднатоварване на лява камера, но при десностранна сърдечна недостатъчност трябва да се интерпретира с особено внимание, понеже лявата камера може действително да реагира на ОЗТ, но след обемен болус да не се получи очакваното повишение на МСО заради невъзможност на дясната камера да отговори на ОЗТ. Така при предикция на отговора на ОЗТ се покачва броят на фалшиво позитивни случаи.

Размерът на изследваната група (n=30) е сравним с водещи проучвания в областта. При 17 от 56 (30%) от проучванията в литературния обзор при некардиохирургични пациенти, изследваната група е по-малка от 30 души. Средният размер на групата при

цитираните проучвания е 39 души. При 18 от 33 (55%) от проучванията при кардиохирургични пациенти, цитирани в литературния обзор, изследваната група е по-малка от 30 души. Средният брой пациенти при цитираните кардиохирургични проучвания е 36. На тази база може да се изтъкне, че изследваният брой пациенти при настоящото проучване е малък, но достатъчен.

Честота на позитивен отговор на ОЗТ

Може да се спекулира по отношение на въпроса колко вероятно е пациентите с ИАБП в ранния следоперативен период да отговорят на ОЗТ. От една страна са налице фактори, които определят малка вероятност за позитивен отговор на вливания: систолна и диастолна миокардна дисфункция, катехоламинава инфузия, заради която вече е утилизиран обема от кръвните депа, значително количество интраоперативни вливания. Налични са дилатация или хипертрофия на сърдечните кухини в зависимост от основната сърдечна нокса, повлияващи миокардния кълмплайънс и кривата налягане-обем на сърдечните камери. От друга страна са налични фактори, като кръвозагуба, вазодилатация, капилярна лийк, и самата ИАБП като съвкупността от всичко това поставя успеха на емперично приложените вливания пред значително предизвикателство.

Честотата на позитивен отговор на ОЗТ бе измерена на 63%. Тази цифра кореспондира с наличните в литературата данни от други популации, които варират най-общо между 50% и 70% [108, 109]. В тази връзка може да се заключи, че при липса на специализирано оборудване за хемодинамичен мониторинг, в нискоресурсна среда, при липса на обучен персонал и други пречки за предикцията отговора на ОЗТ, емпиричното приложение на обемен болус води до значимо повишение на МСО при 63% от пациентите с ИАБП.

Използваната прагова стойност на МСО от 10% в настоящото проучване, макар и масово използвана, не присъства при всички проучвания в областта. В някои проучвания за диференциране на респондъри и нон-респондъри се използва праг по-нисък от 10% - 5%, 7% и т.н. Много автори използват праг на МСО от поне 15%. Ако при нашето проучване се използва прагова стойност на МСО от 15% за разграничаване на респондъри и нон-респондъри, както е при една част от проучванията в областта, се идентифицират 15 респондъри и 15 нон-респондъри, т.е. вероятност за позитивен отговор на ОЗТ 50% (както е описано в голяма част от статиите по темата). Въпреки това 10% повишение на МСО бе преценено като клинично значимо. Този праг присъства в концепцията на Marik et al. от първите изследвания, дефинирали "fluid responsiveness" с повишение на МСО с поне 10%. Освен това по-голямата част от проучванията в литературния обзор прилагат праг на МСО от 10%.

От получените данни прави впечатление, че след обемен болус от 6 мл/кг МСО бележи увеличение или няма промяна при 27 души. Само при трима пациенти е измерен минимален спад на МСО. При никой от пациентите не се наблюдава опасно завишение на ЦВН или значим спад на артериалното налягане. Следователно може да се каже, че приложение на обемен болус от 6 мл/кг за около 20 минути не причинява хемодинамична декомпенсация при пациенти в шок с имплантирана ИАБП.

Групите на респондъри и нон-респондъри нямат статистически значима разлика в предоперативните си характеристики, включително демографски показатели, показатели на периоперативен риск, интраоперативни характеристики и следоперативни стойности на клинични показатели. Единствените статистически значими разлики са в стойностите на телло и ВМІ, които могат да се отдадат на статистическа грешка. Наблюдава се и значима разлика в катехоламиновия индекс, при респондърите той е с 30% по-нисък в сравнение с нон-респондърите. Не може да се заключи обаче, че пациентите в групата на респондърите са в по-добро или по-леко състояние от нон-респондърите, понеже стойностите на системното налягане, МСО, лактат и венозна сатурация нямат статистически значима разлика.

Предиктивна стойност на ЦВН, ВНПА, ΔЦВН

Предиктивната стойност на ЦВН е определена като ниска с AUC ROC 0.65 (95% CI 0.44-0.85) и висока стойност на "p" (0.19) за ROC кривата. Това показва, че не може да се отхвърли нулевата хипотеза "площта под кривата е равна на 0.5". Според получените резултати няма статистически значима разлика между употребата на ЦВН и хвърляне на ези-тура като предиктор на отговора на ОЗТ. Този резултат е в унисон с получените при други популации пациенти данни. Три големи метаанализа по темата представят AUC ROC за ЦВН близка до 0.5 (0.54, 0.56 и 0.56) [40, 32, 39]. И трите метаанализа включват проучвания с много голям общ брой пациенти. Не е установена статистически значима разлика в изходните стойности на ЦВН при респондъри и нон-респондъри.

При анализ на отговора на ОЗТ при пациенти с маргинални стойности на ЦВН е видно, че при стойности <4 mmHg (четирима пациенти) се наблюдава изключително само позитивен отговор на ОЗТ. От друга страна единственият пациент с ЦВН над 18 mmHg е нон-респондър. Тези данни служат за потвърждение на мнението, дадено в статията на DeBacker et al. [50], че може да се очаква позитивен отговор на ОЗТ при много ниски стойности на ЦВН и респективно негативен отговор при много високи стойности.

Средна стойност на ЦВН за изследваната група е 9 mmHg, без статистически значима разлика между респондъри и нон-респондъри. Тази междинна стойност на ЦВН служи за потвърждение на проучвания от литературния обзор, според които междинни стойности на ЦВН преобладават при пациенти на интензивно лечение, а те са неинформативни по отношение на отговора на ОЗТ.

ЦВН е важен хемодинамичен показател, който не бива да се пренебрегва при менажиране на пациенти на интензивно лечение. Особено в полето на сърдечната хирургия ЦВН рутинно се следи в постоперативния период първоначално на всеки час, в последствие на два или три часа. Това служи за ранна детекция на постоперативни усложнения като сърдечна тампонада, напрегнат пневмоторакс. ЦВН е неизменен фактор в диагностиката на десностранна сърдечна недостатъчност. Въпреки че има голямо количество научни данни, че ЦВН е слаб предиктор на отговора на ОЗТ, авторите на настоящото проучване не биха предприели обемно натоварване на пациент с надпрагова ВУО или позитивен отговор на мини обемен тест и много висока стойност на ЦВН. Като показател на волевично състояние на циркулацията и като фактор за органна перфузия (СПН = СрАН – ЦВН) ЦВН е важно да бъде част от алгоритъм за поведение при пациенти както след сърдечна хирургия, така и на интензивно лечение изобщо.

Промени в изходната стойност на ЦВН след обемен тест се оказват ниско информативни за отговора на ОЗТ. Построената ROC крива с площ 0.48 (95% CI 0.27 - 0.68) е със стойност на "p" 0.83, следователно има 83% вероятност площта под кривата да е равна на 0.5. Подобен резултат по същество е представен и в проучване, цитирано в литературния обзор [12]. Прави впечатление, че при пациентите с голямо повишение на ЦВН след обемен тест (трима с  $\Delta$ ЦВН<sub>2</sub> над 6 mmHg) се наблюдава позитивен отговор на ОЗТ с над 20% повишение на сърдечния дебит. Обратното не се наблюдава обаче при ниско  $\Delta$ ЦВН<sub>2</sub>.

Авторите на настоящото проучване смятат, че макар и с ниска предиктивна стойност за отговора на ОЗТ, стойностите на ЦВН в динамика при проследяване на отговора на обем имат важно значение. Така например при пациент, който е подложен на болус ОЗТ, рязко покачване на стойностите на ЦВН по време на инфузия може да послужи за основание тя да бъде преждевременно прекратена. Това би означавало, че сърцето не може да акомодира повече кръвен обем и всяко покачване на общия циркулаторен обем води до повишение на пълнежното налягане на сърцето и до понижение на органното перфузионно налягане. Това би благоприятствало развитието на отоци и т.н.

Вклинено налягане в пулмоналната артерия, аналогично на ЦВН, има ROC крива с висока стойност на "p": 0.67. Измерената площ под кривата от 0.45 е близка до 0.56, докладвана от Keller et al. при кардиохирургични пациенти [68]. При много ниски стойности на ВНПА <3 mmHg (само при двама души) се наблюдава позитивен отговор на ОЗТ. Няма тенденция, обаче, за нисък отговор на ОЗТ при високите стойности над 18 mmHg.

ВНПА като статичен хемодинамичен показател и като сурогатен маркер за пълнежното налягане на лява камера има ниска предиктивна стойност за отговора на ОЗТ, доказана и при други популации пациенти, както свидетелстват данни от литературния обзор. Въпреки това ВНПА, по подобие на ЦВН, има важна роля при менажирането на пациенти след сърдечна хирургия. Особено важно е значението на високи стойности на ВНПА. Както и при ЦВН, много високи стойности на ВНПА свидетелстват за невъзможност на сърцето да акомодира венозния кръвен обем, връщат се към него. ВНПА е маркер и за диастолна

дисфункция на лява камера. Следователно, при пациент с високо ВНПА, данни за белодробен венозен застой, намален белодробен къмплайънс, макар и при наличие на данни за висока вероятност от позитивен отговор на ОЗТ, най-вероятно е разумно да се намали обемът на вливания.

## Предиктивна стойност на ТОКИ

Докато резултатите за статичните хемодинамични показатели имат потвърдителен характер на данните от множество клинични проучвания и метаанализи при други популации пациенти, получените при настоящото проучване данни за ТОКИ се различават от повечето публикации в областта. Изследванията, цитирани в литературния обзор имат за резултат средна AUC ROC (коригирана според броя на пациентите във всяко проучване) 0.88. От цитираните в литературния обзор 13 проучвания само три са негативни. Измерената при настоящото проучване AUC ROC от 0.46 с  $p = 0.7$  е от най-ниските, които могат да бъдат намерени в научната литература. Тази сравнително ниска стойност може да бъде обяснена с методологични особености на измерванията.

Проучванията върху ТОКИ използват най-често измерване на MCO базирано на калибриран анализ на пулсовия контур или ехографски измерена разлика в скоростта на кръвотока на изходния тракт на лява камера. Измерването на MCO при настоящото проучване е направено чрез некалибриран анализ на артериалния пулсов контур. Няколко научни труда описват неточни стойности на MCO измерени с некалибриран анализ на пулсовия контур при пациенти с алтерации на съдовия тонус и високи дози катехоламинава подкрепа [228, 229]. Възможно е измереният MCO с монитора Vigileo да не е бил верен. Друг недостатък на методологията е, че продължителността на експираторната оклузия е 15 секунди, докато интервалът за обновяване на стойността на ситемата Vigileo е 20 секунден [230, 231]. Обновената стойност е средна за изминалия интервал и не отразява моментната стойност на MCO в края на ТОКИ. Т.е. стойността на MCO, измерена веднага след края на ТОКИ рефлектира MCO и от преди началото на теста, както и в началото му, когато хемодинамичният ефект на експираторната оклузия не е изявен. Имайки предвид тези ограничения, може би по-подходящ метод за измерване на промени в MCO в рамките на ТОКИ е ехографско определяне на скоростта на кръвотока в изходния тракт на лява камера (LVOT VTI). MCO е равен на произведението от площта на изходния тракт на лява камера и LVOT VTI. Така се измерват разлики в УО на лява камера в реално време. Освен това има научни данни, че ехографското определяне на LVOT VTI има недостатъчна сензитивност за екзактно измерване на малките разлики във VTI, които има за резултат ТОКИ. Проучване на Jozwiak et al. показва, че трансторакална ехокардиография не може достоверно да засече промяна в LVOT VTI под 10% [232]. Алтернативно може да се използва система за езофагеален доплер. Други автори използват ехографски величини от доплерово изследване на кръвотока през големи артериални съдове, което също дава

възможност за отчитане на разлики в реално време. Има значение, че ехографските методи имат по-малка точност в сравнение с метода на термодилуция.

Като добър метод за измерване на МСО по време на ТОКИ може да се изтъкне транспулмонална или пулмонална термодилуция с калибриран анализ на артериалния пулсов контур – което дава добра възможност за точно отчитане на разлики в МСО в реално време. Алтернативно, може да се използва еднократно впръскване на термален индикатор вместо пет поредни, както е в протокола на настоящото проучване. Това от своя страна може да намали точността на измерване на МСО, но дава възможност за бързо измерване в рамките на 10-15 секунди.

Най-общо може да се каже, че поради значителната прецизност и таймингът за измерването на МСО, изискващи се за достоверно провеждане на ТОКИ, това е сравнително труден тест за клинична употреба.

Проучванията върху ТОКИ се бележат от голяма хетерогенност. В едни случаи ТОКИ се извършва за 15 секунди, в други за 20, в трети за 30 секунди. Оклюзия в края на издишването с различна продължителност може да се очаква да генерира и различна промяна в МСО.

#### Предиктивна стойност на ВУО

Измерената предиктивна стойност на ВУО е висока. Площ под ROC кривата от 0.91 (95% CI 0.81 - 1.00) с  $p < 0.05$  е стойност, която клони към по-високите, измерени при други популации пациенти.

За сравнение Zhang et al. докладват AUC ROC 0.84 [89]. AUC ROC 0.90 е докладвана от Sanchez et al. при техния систематичен обзор и метаанализ на пациенти в интензивно отделение, въпреки, че техните пациенти са вентилирани с нисък дихателен обем [90]. Може да се дискутира, дали не бива да се очаква по-висока предиктивна стойност на ВУО при пациенти, вентилирани с конвенционален дихателен обем. При изследваните пациенти след кардиохирургия, поради присъщите им хемодинамични специфики и проблеми, има наличие на фактори, допринасящи за по-ниска предиктивна стойност на динамичните хемодинамични параметри в сравнение с пациенти в общата популация. Такива са висок катехоламинов индекс, шоково състояние, контрактилна слабост.

Изчисли се средната ROC AUC за проучванията извън сърдечната хирургия, включени в литературния обзор, коригирана според броя пациенти във всяко проучване. Получената стойност на AUC ROC възлезе на 0.78. При внимателен анализ се изключиха проучванията на Angappan et al. и Huang et al., про които пациентите са вентилирани с нисък дихателен обем. Повторно изчисление на разкри AUC ROC 0.85 за пациенти при несърдечна хирургия.

Проучванията в сърдечната хирургия имат за резултат AUC ROC между 0.76 [12] и 0.97 [109]. - median AUC ROC = 0.87.

Изчисли се средната ROC AUC за проучванията върху кардиохирургични пациенти, включени в литературния обзор, коригирана според броя пациенти във всяко проучване. Резултатът беше площ под кривата 0.90. Тази стойност е много близка до резултата от настоящото проучване. Това показва, че при поставяне на ИАБП на стендбай за една минута предиктивната стойност на ВУО е сравнима с тази при пациенти обект на сърдечна хирургия, при които не е имплантиран интрааортен контрапулсатор.

Различен е прагът на МСО, който се използва за разграничаване на респондъри и нон-респондъри. При едни студии той е 10%, при други 15%. Не може да се демонстрира ясна зависимост между установената от авторите площ под кривата за ВУО и използваната прагова стойност на МСО.

За целите на сравнителния анализ се построи и ROC крива за предиктивната стойност на ВУО<sub>1</sub> за повишение на МСО с поне 15% след обемен тест с 6 мл/кг ОЗТ. Получената AUC ROC възлезе на 0.88 (95% CI 0.74 - 1.00) и  $p < 0.05$ . Като най-добра прагова стойност на ВУО с най-висок индекс на Youden бе определена 11% (сензитивност 0.87, специфичност 0.80) Въпреки това в настоящото проучване бе избрана прагова стойност на повишение на МСО от 10%. Причината за това е клиничната значимост на такова повишение на МСО. За сравнение това е приблизително коронарният кръвоток необходим за две сърца.

Резултатите ни показват най-добра прагова стойност на ВУО 8.5% при сензитивност 0.95 и специфичност 0.82. Това означава, че ВУО идентифицира 95% от пациентите с повишение на МСО поне 10% и 82% от пациентите, които нямат повишение на МСО поне 10%.

$$\text{Сензитивност} = \text{TP}/(\text{TP}+\text{FN})$$

$$\text{Специфичност} = \text{TN}/(\text{TN}+\text{FP})$$

Във връзка с анализа на резултати от проучвания в литературния обзор следва да се направят уточнения за методологията на някои от цитираните научни трудове. Относно проучването на Ibarra et al. върху предиктивната стойност на ВУО трябва да се подчертае, че сравнително ниската AUC ROC 0.72 може да се обясни с ниският дихателен обем при изследваните пациенти (6 ml/kg PBW). ВУО има максимална предиктивна стойност при вентилация с конвенционален дихателен обем 8 мл/кг, понеже при по-малък обем се изтласква и по-малък обемен болус от белодробното съдово русло към лява камера. Аналогични доводи могат да се приложат към проучването на Angarap et al., което дава ROC AUC 0.72, за да се подчертае важността на дихателния обем при предикция на отговора на ОЗТ чрез динамични хемодинамични показатели [95]. Myatra et al., които описват AUC ROC 0.92 при пациенти, вентилирани с 8 мл/кг PBW дихателен обем изследват и група, вентилирана с 6 мл/кг, при която AUC ROC възлиза едва на 0.56 [101].

В проучването на Huang et al. пациентите също се вентилират протективно с дихателен обем 6.4 мл/кг PBW [96]. Нещо повече, резултантната ROC AUC от 0.61, при която не може да се изведе прагова стойност на ВУО за диференциране на респондъри и нон-респондъри, представлява надир на предиктивната стойност на ВУО от всички включени в литературния обзор проучвания. Като вероятна причина може да се изтъкне освен протективната апаратна вентилация и характеристиките на изследваната група, която е с ARDS и понижен кълмлайънс на дихателната система. При ниски стойности на кълмлайънс на дихателната система ВУО е с понижена предиктивна стойност понеже не може да се постигне достатъчно голям дихателен обем, който да изтласка кръвен обем от белодробната съдова мрежа към лява камера и да се индуцира респираторна вариация на ударния обем.

При проучването на Trepte et al. , което цитира ROC AUC 0.72 за предикция на отговора на ОЗТ чрез ВУО, се използва сравнително голям обем ОЗТ за обемен тест – три болуса, всеки по 300 мл [100]. Въпреки това предиктивната стойност на ВУО е оценена като ниска. Прави впечатление, че в частта материали и методи не е описано дали по време на трикратните болуси ОЗТ или по време на хемодинамичните измервания е имало хирургична стимулация, понеже това е един фактор, който може да промени хемодинамичният профил на пациентите. Например ако по време на измерването на МСО хирургична дейност причини рязко повишаване или намаляване на артериалното налягане това би компроментирало достоверността на измерването. Важно условие при проучванията за отговор на ОЗТ е да се осигурят условия за стабилност на циркулацията по време на необходимите интервенции и измервания. Пример за добра методология на измерванията е трудът на Preisman et al., които демонстрират AUC ROC 0.87 (95% CI 0.79–0.96) за ВУО > 11.5% при 18 пациенти след индукция в анестезия и в края на планова сърдечна хирургия. [104]. Авторите описват извършване на измерванията 15 мин след увода в анестезия и изчакване до настъпване на хемодинамична стабилност за поне 5 мин. Специално е подчертано, че хирургичните стимули са отложени за периода след хемодинамичните измервания.

Rex et al. при тяхното проучване върху кардиохирургични пациенти докладват освен цитираната ROC AUC 0.88%, която е от пациенти с ФИ >50%, AUC ROC 0.76 при друга група пациенти с ФИ <35% [12]. В тяхната публикация не е описано дали изследваните пациенти, особено тези с ниска ФИ, имат съпътстваща патология на дясна камера, което е често срещано при напреднала систолна дисфункция на лява камера и може да обясни резултатите. Друга възможна причина е статистическо отклонение поради малкия размер на изследваната група (n=15). Проучването на Wiesenack et al., което показва нисък корелационен коефициент (r=0.17) между ВУО и позитивен отговор на ОЗТ, също има малък размер на групата (n=20) [102]. Освен това авторите не вземат под внимание флукуации на сърдечния минутен обем, типични за началото на анестезия. Показателно е, че две години по-късно същият колектив публикува проучване с , при което се използва по-нова версия на системата PICCO (Pulsion, Munich, Germany). Тя е снабдена с по-прецизен софтуер за анализ на ВУО и избягване на артефакти. Данните показват статистически значима

корелация на ВУО и промени в сърдечния индекс ( $r=0.66$ ,  $p<0.05$ ) въпреки по-ниския дихателен обем на пациентите (7мл/кг vs. 10 мл/кг за предишното изследване) [103].

При преглед на изследванията върху ВУО от литературния обзор прави впечатление значителна хетерогенност в резултатите. Въпреки че преобладават проучванията, показващи висока предиктивна стойност на ВУО за отговора на ОЗТ, измерените стойности на AUC ROC са в границите 0.61 – 0.98. Това се дължи на хетерогенност в методиката на проучванията, различни са устройствата, с които се определя ВУО, характеристиките на групите изследвани пациенти, както и интервенцията върху преднатоварването. По отношение на методиката за изчисление на ВУО устройствата за мониторинг на различните производители се различават по формулата на изчисление на ударен обем от артериалния пулсов контур. Те се различават най-вече в компонентата отговорна за определяне на съдово съпротивление чрез редица допускания и биометрични характеристики, които се задават при стартиране на уреда. Що се отнася до обемното натоварване при някои студии пациентите се поставят в Тренделенбург или в позиция с пасивно повдигане на краката като заместител на обемен тест, при други се влива известно количество ОЗТ, която също е различна по обем. При едни проучвания се използва фиксиран обем за всички пациенти (от 250 до 1000 мл), при други инфузираното количество се определя в мл/кг тегло, при трети мл/м<sup>2</sup> BSA. При такива разлики в протокола на експериментите не е учудващо, че резултатите са също различни. Въпреки това най-често в литературата се среща обемно натоварване с около 500 мл за приблизително 20 минути. В настоящото проучване се разчита на кумулативен обем на ОЗТ от 6 мл/кг – 2 мл/кг като мини обемен тест и още 4 мл/кг като последваща инфузия. Индексирането към телесната маса представлява по-точно дозиране на ОЗТ отколкото прилагане на фиксиран обем инфузия за всички.

Значима хетерогенност е видна и при методите за мониториране на МСО. Често се среща мониториране посредством термодилуция (пулмонална или транспулмонална) – техниката е златен стандарт за определяне на МСО. В значителна част от изследванията МСО се определя също чрез ехографски методи, или чрез изчисление на МСО посредством измерване на напречното сечение на изходния тракт на лява камера и определяне на VTI, или чрез доплер показатели за скорост на кръвотока в различни артериални съдове – аортата, феморална или радиална артерия, каротидна артерия и т.н. Ехографските методи макар и неинвазивни и лесно приложими имат по-малка точност от термодилуционните, освен това грешката при измерването на ехографски показатели е +/- 5%, което е от порядъка на вариацията на ударния обем и е възможно да повлияе негативно на резултатите от проучването. При част от изследванията са използвани уреди за гръден биореактанс, основаващи се на изчисление на МСО посредством променящо то се съпротивление на гръдната клетка на електрически ток и при различно количество кръв протичаща през него. Тези методи показват най-малка точност, въпреки че са и с най-малка степен на инвазивност. Затова при идентифициране на проучванията в литературния обзор предимство е дадено на такива, при които МСО се измерва чрез термодилуция. Това е методът на избор и при представеното в дисертационния труд проучване, което се налага

от тежестта на състоянието на пациентите, обективността на термодилуционния метод и наличието на вече поставен Сван-Ганц катетър интраоперативно според протокола за имплантиране на ИАБП. Друг важен аспект, по който се различават набелязаните изследвания, е дефиницията за респондери. При едни изследвания това са пациенти с повишение на МСО от поне 10% след обемен тест, при други са такива с поне 15% повишение, при едно проучва е този праг е поставен на 5% повишение на МСО. Всички тези различия в разгледаните проучвания дават повод резултатите да се интерпретират с внимание.

Следва да се отбележи, че ВУО е показател, който бива използван погрешно изключително често в клиничната практика. Битува разбирането, че висока ВУО е патологична проява на хиповолемия и много често се интерпретира като нужда от приложение на ОЗТ. Тази практика не е оправдана и води до прекомерно натоварване с ОЗТ, както и до критики към употребата на ВУО за предикция на отговора на вливания.

По-оправдано е да се каже, че ВУО над праговата стойност за позитивен отговор на ОЗТ отразява състояние на нормоволемия, както е при здрави доброволци. Това означава, че сърцето има резерв от преднатоварване и би реагирало с повишение на МСО на обемен болус. Надпрагова стойност на ВУО в никакъв случай не дава повод да се приложи ОЗТ сама по себе си. Преценката дали е нужно да се инфузира обем се диктува от съображения, свързани с адекватност на кислородната доставка към тъканите и данни за загуба на голям циркулаторен обем. Все пак наистина много високи стойности на ВУО от порядъка на 20% и повече насочват към наличие на хиповолемия.

От друга страна подпрагови стойности на ВУО дават добро основание да се въздържим от обемно натоварване на циркулацията. Ниски стойности на ВУО се свързват с позиция на сърцето в плоската част на кривата на Франк-Старкинг, т.е. ниска вероятност за позитивен отговор на ОЗТ. Това състояние на циркулацията е патологично и насочва към диагноза на хиперволемия. Сърцето не може да повиши МСО в отговор на обемно натоварване. Голяма е вероятността за повишение на пълнещите налягания на сърцето и следователно се повишава вероятността за белодробна конгестия, оток на спланхникуса и т.н. – всички негативни ефекти от пренатоварване с ОЗТ.

ВУО е много добър хемодинамичен индекс, приложим лесно в ежедневната практика. Разбира се, като необходимо условие се изисква добро разбиране на сърдечносъдовата физиология. Така се избягва неправилна интерпретация на показанията на ВУО, както и на другите динамични хемодинамични показатели.

Предиктивна стойност на мини обемен тест

Мини обемен тест демонстрира висока предиктивна стойност за отговора на ОЗТ с AUC ROC 0.90 (95% CI 0.78 - 1.00) и  $p < 0.05$ .

Площта под ROC кривата за мини обемен тест се движи между 0.83 и 0.97 при различни автори [152, 154], median AUC ROC = 0.90.

Изчисли се средната стойност на AUC ROC за проучвания в общата популация за мини обемен тест, коригирана за броя пациенти във всяко проучване. Резултатът показва AUC ROC 0.93. Тази стойност е сравнима с получената при настоящото проучване 0.90. Фактът, че е малко по-висока може да се обясни с по-високата скорост на инфузия на мини-обемния болус, най-често 1-2 минути.

За отбелязване е, че при кардиохирургични пациенти са на лице само две проучвания за мини обемен тест като предиктор на отговора на ОЗТ [157, 158]. При тях средната площ под ROC кривата, коригирана спрямо броя пациенти в проучванията е 0.87, което е сравнимо с получената при настоящото изследване стойност 0.90.

С оглед на размера на изследваните групи при двете споменати проучвания (n=21 и при двете) представеното в дисертационния труд проучване е най-голямото в областта на сърдечната хирургия, засягащо мини обемен тест.

Определената като най-добра прагова стойност за повишение на МСО след мини обемен тест от 7.7% е близка до получената от Guinot et al. 7% [150] и е най-високата от всички проучвания, включени в литературния обзор. В преобладаващата част научни сведения прагът за повишение на МСО е 5-6%. Тази висока стойност (7.7%) може да бъде обяснена с тежкото състояние на изследваните пациенти, висока честота на левокамерна дисфункция предоперативно и директна миокардна увреда, нанесена при сърдечната операция.

Прагова стойност на мини обемен тест от 7.7% е с изчислена сензитивност 0.84 и специфичност 0.82. Следователно повишение на МСО от поне 7.7% след мини обемен тест предвижда позитивен отговор на ОЗТ при 84% от пациентите. При пациенти с повишение на МСО под 7.7% се предвижда негативен отговор на ОЗТ при 82% от случаите.

Едно ограничение на настоящото проучване е свързано с начина за определяне на предиктивна стойност на мини обемен тест. Според алгоритъма за измервания и интервенции е определено да се извърши измерване на базова стойност на МСО, мини обемен тест с 2 мл/кг ОЗТ, второ измерване на МСО, обемен тест с 4 мл/кг и финално измерване на МСО. Изчислената разлика между първо и второ и между първо и трето измерване на МСО се използва за дефиниране на респонъри. Описаната методика допуска статистическа неточност. Проучване на Enevoldsen разкрива, че така получените резултати може да не са достоверни [233]. Авторите препоръчват освен една стойност на МСО в края на мини обемния тест да се измери и още една преди началото на обемния тест. След това трябва да се използва разликата между първа и втора стойност на МСО относно отговора на мини обемен тест и разлика между трета и четвърта стойност на МСО относно отговора на обемен тест. В противен случай фалшиво се покачва предиктивната стойност на мини обемен тест. Този методологичен недостатък на проучването беше идентифициран след прилагане на експерименталния протокол, след като вече бяха събрани необходимите данни от участниците и може да се обвърже с високата определена предиктивна стойност на мини

обемен тест.

Функционалните тестове на циркулацията представляват интервенция върху сърдечното преднатоварване, която дава възможност при мониториране на МСО да се определи отговора на ОЗТ. При включените в литературния обзор проучвания, по подобие на тези върху динамични показатели, се наблюдава голяма хетерогенност в експерименталната методика. Така например мини обемният тест се провежда посредством вариращ по обем болус ОЗТ, приложен за различно време. При едни проучвания се инфузира 50 мл разтвор, при други 100 – до 150 мл, при трети 2 мл/кг или индексирано към BSA количество. Времетраенето на инфузията е от няколко секунди до няколко минути, най-дългото инфузионно време, което се намери при набелязаните студии беше 10 минути. Едно от проучванията – на Biais et al. проучва отговора освен на мини обемен тест и своеобразен „микро“ обемен тест. Тяхното изследване показва AUC ROC 0.83 (0.75–0.92) и 0.95 (0.90–0.99) за обемен болус съответно 50 и 100 мл и прагови стойности на УО съответно 2 и 6% [153]. Различната методика за провеждане на мини обемен тест обяснява разликите между резултатите от литературния обзор и настоящото проучване.

Определяне на най-добър предиктор на отговорана ОЗТ при пациенти с ИАБП след сърдечна хирургия

Двата метода с много добра предиктивна стойност според получените резултати са ВУО и мини обемен тест. Предиктивната стойност на двата теста бе оценена като много близка, малко по-добра за ВУО, най-вече по отношение на сензитивността на метода.

ВУО е по-лесно приложим предиктор в клиничната практика, понеже не се изисква мониторинг на сърдечния минутен обем. Необходимо е само мониториране на инвазивно артериално налягане.

Въпреки това трябва да се подчертае, че мини обемният тест е приложим при по-широк контингент пациенти, поради възможността да се използва при пациенти с ритъмни нарушения, с отворен гръден кош, с наличие на спонтанни дихателни усилия, на спонтанно дишане и т.н. Следователно, в ранния постоперативен период, при контролирана механична вентилация, дълбоко седирани пациенти с правилен ритъм може би ВУО е по-точният метод за предикция отговора на ОЗТ, докато мини обемният тест е по-надежден при пациенти с ИАБП, при които строгите критерии за ВУО не са изпълнени.

Предимства на проучването

Предложеното проучване има определени предимства. Това е първото изследване

на отговора на ОЗТ при пациенти с ИАБП.

Това е първото проучване в България, фокусирано върху предикторите на отговора на ОЗТ ВУО и мини обемен тест.

Методологията на проучването (и в частност алгоритъмът за измервания и интервенции) е прецизирана с цел адекватно измерване на предиктивна стойност на изследваните параметри.

Друго предимство на проучването е, че МСО е измерен посредством пулмонална термодилиуция – златен стандарт за измерване.

Ограничения на проучването

Настоящото проучване има редица ограничения. На първо място размерът на изследваната група ( $n=30$ ), въпреки че е сравним с голяма част от другите изследвания за “fluid responsiveness” в научната литература, е малък и е предпоставка за статистическо отклонение. Той се дължи най-вече на ниската честота на имплантиране на ИАБП в институцията, където е проведено изследването (4%).

Представеното проучване е едноцентрово и е възможно фактори, влияещи на клиничната практика в центъра на провеждане, да са повлияли на резултатите.

Настоящото проучване не обхваща някои валидирани методи за предикция на отговора на ОЗТ като ВПН и тест с ППК.

Компроментирането на ТОКИ може да бъде свързано с невъзможност за бързо и точно измерване на МСО в реално време.

Поради особености на методиката на изчисление на предиктивна стойност на мини обемен тест получената стойност може да е фалшиво завишена [233].

Особености при проучвания от литературния обзор

При проучванията върху предиктивна стойност на ВПН се наблюдават определени особености, които е добре да бъдат взети под внимание при интерпретация на резултатите. Метаанализът на Sanchez et al. например, включващ проучвания върху пациенти на механична вентилация с нисък дихателен обем, дава за резултат ниска ROC AUC 0.65 [90]. Същият колектив публикува нов метаанализ на следващата година, при който се анализират също проучвания върху пациенти на механична вентилация с нисък дихателен обем, но за разлика от предходното, тук резултатът е значително по-висока ROC AUC 0.82 [116]. Разликата е в почти двойно по-големият брой пациенти включени във втория научен труд – 1352 срещу 777 от първото проучване. Така става ясно, че проучването с по-голяма достоверност вероятно е второто.

Преглед на резултатите от проучванията при ВУО и ВПН показва, че вероятно ВУО се влияе в голяма степен от наличието на протективна вентилация с нисък дихателен обем. Това също е вярно за ВПН, но в по-малка степен. Въпреки че би следвало да се очаква подобна зависимост, от проучванията в литературния обзор е видно, че дори при нисък дихателен обем предиктивната стойност на ВПН се запазва сравнително добра, и най-вече по-добра от ВУО, където в едно проучване стойностите на AUC ROC при две групи пациенти с 6 и 8 мл/кг дихателен обем са респективно 0.56 и 0.92 [101]. За сравнение при подобно проучване на De Backer et al. резултатите показват AUC ROC 0.71 за изследваната група с дихателен обем <8 мл/кг и AUC ROC 0.89 за групата с дихателен обем поне 8 мл/кг [117].

Едно от описаните изследвания показва интересна зависимост на ВПН и кълмплайънс на дихателната система. Monnet et al. проучват отговора на ОЗТ при 54 пациенти на механична вентилация с циркулаторен шок в интензивно отделение. Пациентите са разделени на групи с нормален и с нисък кълмплайънс на дихателната система. Интервенцията представлява инфузия на 500 мл физиологичен разтвор. Данните показват AUC ROC 0.98 за пациентите с нормален кълмплайънс и праг на ВПН 12% и 0.69 за пациентите с нисък кълмплайънс и праг на ВПН 4% [125]. Същият колектив публикува данни от 47 пациенти на механична вентилация и циркулаторен шок в интензивно отделение. Пациентите са подложени на обемна експанзия с 500 мл физиологичен разтвор. Анализ на данните извежда AUC ROC 0.89 (95% CI 0.77–1.01) за ВПН с праг 10% и 0.98 (95% CI 0.95–1.01) в комбинация с ТОКИ за повишение на МСО с поне 15% [126]. Това е едно от проучванията, които комбинират два теста за предикция на отговора на ОЗТ с цел повишение на предиктивната стойност. Друго такова е проучването на Lakhai et al., които изследват отговора на тест с ППК при 102 пациенти в септичен шок. Анализ на резултатите показва AUC ROC 0.89 (0.81–0.94) за повишение на МСО с поне 7% по време на ППК като предиктор на повишение на МСО с поне 10% след обемен тест. Интересно е, че комбинация с повишение на ЦВН с поне 2 mmHg увеличава значително предиктивната стойност на МСО по време на ППК (AUC of 0.98), както и на понижаване на пулсовото налягане с 9% по време на ППК (AUC ROC 0.91) [169].

Внимание заслужава видът интервенция върху сърдечното преднатоварване. Hofer et al. провеждат изследване на отговора на ОЗТ при 40 пациенти след сърдечна операция. Интервенцията е промяна на позицията на тялото от 30° Фовлер в 30° Тренделенбург. Анализ на резултатите показва AUC ROC 0.718 (95% CI 0.578 - 0.898) за ВПН над 15.4% и повишение на МСО от поне 15%. Сравнително ниската предиктивна стойност на ВПН е обяснена от авторите хипотетично като влияние на позицията на тялото върху съдовия тонус, който е едната основна детерминанта на пулсовото налягане [106].

Използваното устройство за мониториране на ВПН има значение за резултатите, както е показано в едно проучване на Ganter et al. Те извършват сравнителен анализ на различни системи за мониториране на ВПН при 30 кардиохирургични пациенти. Те използват устройствата PiCCOplus (ВПНPiCCO), LiDCOrapid (ВПНLiDCO), Philips Intellivue (ВПНPhilips). Данните им показват AUC ROC 0.92 (95% CI 0.81 - 1.00) за Philips Intellivue, AUC

ROC 0.88 (95% CI 0.61 -0.95) за PiCCOplus и AUC ROC 0.89 (95% CI 0.78 - 0.99) за LiDCOrapid. Праговите стойности на ВПН са както следва 14.5%, 16.5% и 14% за всяка от трите системи. [111].

От идентифицираните от обзора статии преобладават резултати с висока предиктивна стойност на ВПН. Въпреки хетерогенността на резултатите, по подобие на тези при ВУО, проучванията за ВПН дават AUC ROC в диапазона 0.65 – 0.99. Броят на проучванията за ВПН е най-голям от този за ВУО и за функционални тестове. Броят на проучвания с резултат висока предиктивна стойност на ВПН също е по-голям. По отношение брой на проучванията - тези за ВУО, включени в литературния обзор, са два метаанализа, 12 статии при некардиохирургични и 13 статии при кардиохирургични пациенти срещу 4 метаанализа, 16 статии при некардиохирургични и 19 при кардиохирургични пациенти за ВПН.

Сравнение на динамични показатели и функционални тестове като предиктори на отговора на ОЗТ налага извода, че първите са значително по-добре валидирани. Проучванията върху ВУО и ВПН са значително по-голям брой от тези за мини обемен тест, ТОКИ и ППК. Това може би се дължи на по-голямата давност на клинична употреба на динамичните хемодинамични показатели, навлезли в клиничната практика около десет години преди функционалните тестове. Функционалните тестове се радват на по-голям интерес в последните години, за разлика от динамичните показатели, които се смятат за сравнително добре проучени. В по-нови проучвания, включващи ВПН и ВУО, авторите използват тези показатели като референтни методи за сравнение с други по-малко добре валидирани предиктори.

Изследванията върху тест с ППК се бележат от значими разлики в методиката на провеждане на теста. При някои проучвания се започва от позиция с повдигната на 45 градуса горна половина на тялото, а при други – от хоризонтално положение. Това има за резултат различно количество автотрансфузиран обем кръв. Количеството инфузирана ОЗТ е от ключово значение за интерпретиране на резултати.

Поради по-малкият брой научни сведения за функционални тестове в сравнение със статичните и динамични хемодинамични показатели в литературния обзор се включиха и проучвания, при които отговорът на ОЗТ се проследява не с определяне на МСО по метода на термодилуция, а с алтернативни методи като ехографски измерена вариация на скоростта на кръвотока в различни артериални съдове, трансторакален биореактанс и други. Тези методи имат по-малка точност в сравнение с термодилуцията.

Преглед на проучванията върху мини обемен тест и тест с ППК показва, че немалка част от научните сведения са от пациенти на спонтанно дишане. Това е значима разлика с изследваната при настоящото проучване популация, която е на механична вентилация и служи да подчертае, че сравнение между проучванията трябва да се прави с особено внимание.

Интересна тенденция се забелязва при част от проучванията върху тест с ППК. Monge García et al. публикуват проучване при 37 пациенти в шок. Освен че данните им показват AUC ROC 0.97 (CI 95%: 0.85 to 0.99) за повишение на MCO с поне 12% по време на ППК, авторите доказват добра корелация на повишението на MCO при ППК с повишение на стойностите на etCO<sub>2</sub> по време на ППК ( $r^2 = 0.71$ ), както и на повишението в MCO след обемен тест и повишение на etCO<sub>2</sub> по време на ППК ( $r^2 = 0.55$ ). Според даните на това изследване повишение на etCO<sub>2</sub> с поне 5% по време на ППК предвижда отговора на ОЗТ с AUC ROC 0.94 (CI 95%: 0.82 to 0.99) [171]. Следователно един вероятен метод за контролиране на отговора на ОЗТ е мониториране на разлики в стойностите на etCO<sub>2</sub>. Xiao et al. изследват 48 пациенти в септичен шок. Резултатите им показват AUC ROC 0.85 (95% CI 0.74-0.93) за поне 10% увеличение на MCO по време на теста. Авторите доказват и добра предиктивна стойност и на повишение с поне 5% на etCO<sub>2</sub> по време на ППК с AUC ROC 0.85 (95% CI 0.74-0.93) [152]. Този метод може да бъде от значение, когато е невъзможно, непрактично или по някаква причина затруднено мониториране на MCO.

#### Нови методи за предикция на отговора на ОЗТ

Науката в областта не спира да се развива и не липсват публикации за нови методи за предикция на отговора на ОЗТ, базирани на респираторна вариация на величини, сурогатни на ВУО. Става дума за показатели, определяни най-често ехокардиографски, като VTI на LVOT, респираторна вариация на аортния кръвоток, респираторна вариация на каротиден или брахиален кръвоток и др. [234, 235, 236]. Ехографските методи са неинвазивни, но за сметка на това страдат от недостатъци, типични за ехографията. Така например понякога изображението е компроментирано от артефакти, а при недостатъчна компетенция на клинициста може лесно да се направят неточни измервания с голяма степен на грешка.

Налични са научни данни и за други методи на предикция отговора на ОЗТ, базирани на величини, косвено отразяващи респираторна ВУО. [237]. Най-обещаващ е може би методът с “tidal volume challenge”. Пациент на протективна вентилация бива транзиторно вентилиран с конвенционален дихателен обем, при което се търси определено повишение в стойността на ВПН (3.5%) или ВУО (2.5%) [101].

На лице е и пилотно проучване, показващо добра предиктивна стойност на промени на ВПН при тест с ППК, което избягва нуждата от мониториране на MCO. Авторите докладват AUC ROC 0.92 (95% confidence interval [95% CI], 0.88-0.95;  $P < 0.001$ ), но при много широка “сива зона” на прагова стойност на ВПН (4.8% - 22.6%) [238].

По-новите методи за предикция на отговора на ОЗТ не са добре валидирани, най-често са налични само пилотни проучвания, чиито резултати все още не са потвърдени от други автори.

Обещаващ показател за предикция на отговора на ОЗТ е промяна на стойностите на  $\text{ETCO}_2$  по време на тест с ППК. Поредица от проучвания показват много добра предиктивна стойност на повишение на  $\text{ETCO}_2$  за отговора на ОЗТ при тест с ППК [152, 171, 175] - AUC ROC 0.85 - 0.94. Изглежда, че промени на стойността на въглеродния диоксид в края на издишване корелират добре с МСО и могат до известна степен да заместят директното му измерване. Това има важно значение, особено за предикция на отговора на ОЗТ в лимитирана откъм ресурси среда.

Предикция на отговора на ОЗТ при пациенти с COVID - 19

Пандемията от COVID – 19 постави здравните системи по целия свят на ръба на възможностите им. Предизвикателство от такъв мащаб отвори нови перспективи за проучване в полето на предикцията на отговора на ОЗТ. Пациентите с тежък COVID, разгърнали ARDS, септичен шок, кардиомиопатия или друго критично нарушение на виталните функции заляха интензивните отделения. Тези пациенти са с висок риск от настъпване на усложнения, свързани с прекомерно или недостатъчно количество вливания. Недостатъчен и недобре обучен персонал бе поставен на предна линия в борбата с вируса. Всичко това доведе до търсене на най-простите, лесни за приложение в ограничена на ресурси среда, евтини и без необходимост от висококомпетентен персонал методи за предикция на отговора на ОЗТ. Въпреки че теоретично всички методи за предвиждане на отговора на вливане са валидни при пациентите с COVID – 19, някои специфични съображения имат значение в избора на най-подходяща стратегия.

Hasanin et al. публикуват обзор на методите за предикция на отговора на ОЗТ, подходящи за пациентите в COVID – 19 интензивното отделение. Според тях най-меродавни са динамичните хемодинамични показатели, поради липсата на необходимост от измерване на МСО при приложението им, както и функционален тест с позициониране в Тренделенбург в замяна на обемния тест [239].

Може би най-лесно е използването на ЦВН като скрининг показател за вероятността от позитивен отговор на ОЗТ. Много ниска стойност на ЦВН от порядъка на 0-2 mmHg или много висока стойност като такава над 20 mmHg може да бъде отправна точка в ресусцитацията на пациента с тежък COVID – 19.

Ехокардиографското изследване има важна роля особено в началните етапи на ресусцитация, когато е важно да бъдат диагностицирани кардиоваскуларни усложнения. Пациентите с лош отговор в началото на ресусцитацията е необходимо да бъдат прегледани ехокардиографски. В едно проучване на Michard et al. ехокардиографията установява хипердинамична циркулация (43%), хиповолемия (22%), левокамерна дисфункция (21%) и

деснокамерна дилатация (20%) при пациенти с COVID – 19 и шоково състояние. [240]. Назначаването на ехографско изследване на сърцето следва да съблюдава наличността на компетентен кардиолог и на ехограф, за предпочитане предоставен за нуждите само на COVID – 19 отделението с цел ограничаване риска от контаминация на незаразени пациенти.

Неотдавна публикуван труд на Beurton et al. подчертава значението на перфузионния индекс от плетизмографската крива на обикновен пулсоксиметър [241]. Плетизмографският сигнал има пулсатилна и непулсатилна компонента, отношението между двете може да бъде ориентир за промени в сърдечния дебит, макар и не с прецизност, доказана при динамичните хемодинамични показатели например. Въпреки това перфузионният индекс е лесен за измерване показател и не изисква сложна апаратура и ресурси. Този показател се изчислява от повечето съвременни пулсоксиметри. В комбинация с динамичен функционален тест като Тренделенбург или ППК перфузионният индекс може да даде информация за шанса за позитивен отговор на ОЗТ.

Shi et al. изразяват мнение, че прилагането на вливания при пациентите с COVID – 19 трябва да се предшества от внимателна преценка на отношението полза/риск от интервенцията [242].

Добър избор при пациентите с COVID – 19 е може би тестът с ППК, като вместо сърдечен дебит се измерва промяна в стойностите на въглеродния диоксид в края на издишването. Това е показател, валидиран при редица проучвания [152, 171, 175].

Като обобщение, COVID – 19 пациентите представляват предизвикателство за клинициста. По отношение на предвиждането на отговора на ОЗТ следва да се адаптира индивидуален подход, включително мониторинг на ЦВН, както и динамичен хемодинамичен показател или функционален хемодинамичен тест по избор на лекуващия лекар, съобразно с наличния персонал и апаратура.

Показатели с широка валидност и лесно приложение

Ако трябва да се обсъди показател, валиден не само при пациенти с ИАБП и не само при сърдечна хирургия, където хемодинамичният мониторинг е с висока степен на инвазивност, а неинвазивен показател, валиден при голяма група пациенти, то в съображение може да влезе показателят PVI (Plethysmography variability index). Това е може би най-лесно приложимият начин за предикция на отговора на ОЗТ в операционна по време на обща анестезия. Изчислява се чрез софтуер, анализиращ информацията, доставена от обикновен пулсоксиметър. Основа на изчисленията е величината перфузионен индекс, която представлява пулсатилната компонента от плетизмографската пулсова крива. Както пулсовото налягане и перфузионният индекс има респираторна

вариация в резултат на кардиопулмоналните хемодинамични взаимоотношения. PVI е динамичен хемодинамичен показател от групата на ВПН и ВУО. По подобие на тях е валиден при пациенти на механична вентилация с правилен сърдечен ритъм. Предиктивната стойност на PVI възлиза на 0.82 според два големи метаанализа на научни проучвания [244, 245]. Производителят Masimo (Irvine, CA) предлага пациентен монитор, изчисляващ PVI. За момента PVI е патент само на тази фирма.

С навлизането на ехографските методи в анестезиологичната практика се бележи интерес към показателя респираторна вариация на долна празна вена за предвиждане на отговора на ОЗТ. При механична вентилация с позитивно налягане дихателните екскурзии изтласкват диафрагмата към коремната кухина и причиняват инспираторен пик в абдоминалното налягане. Това повишение на налягането се отразява на диаметъра на долна празна вена и понижава предиктивната стойност на показателя респираторна вариация на долна празна вена. В резултат предиктивната стойност на този показател се оценява като ниска до умерено висока от редица проучвания и възлиза според различни автори на AUC ROC 0.71 [246], 0.79 [247], 0.86 [248]. Особеност на респираторната вариабилност на долна празна вена е, че не се налага пациентът да е подложен на механична вентилация. Няма статистически значима разлика в предиктивната стойност при пациенти на механична вентилация и такива на спонтанно дишане [248]. В този контекст предикция на отговора на ОЗТ е възможна чрез изследване на вариация на долна празна вена при пациенти на спонтанно дишане с умерено висока предиктивна стойност на показателя. При пациенти на механична вентилация са налични по-високоинформативни предиктори.

## Глава 6 - Заключение

### Изводи

Въз основа на получените резултати и анализ на данни се направиха следните изводи:

1. Честотата на позитивен отговор на ОЗТ при пациентите с ИАБП в ранния период след сърдечна хирургия е 63%.
2. Статичните хемодинамични показатели ЦВН, ВНПА и промени на ЦВН имат ниска предиктивна стойност за отговора на ОЗТ при пациентите с ИАБП в ранния период след сърдечна хирургия.

3. Динамичният показател ВУО има висока предиктивна стойност за отговора на ОЗТ при пациентите с ИАБП в ранния период след сърдечна хирургия. Най-информативна прагова стойност за диференциране на респондъри и нон респондъри е 8.5% (сензитивност: 95%, специфичност: 82%)

4. Мини обемен тест има висока предиктивна стойност за отговора на ОЗТ при пациентите с ИАБП в ранния период след сърдечна хирургия. Най-информативна прагова стойност за диференциране на респондъри и нон респондъри е 7.7% повишение на МСО (сензитивност: 84%, специфичност: 82%)

5. ТОКИ при настоящото проучване има ниска предиктивна стойност за отговора на ОЗТ, най-вероятно поради методологични особености и недостатъци на използвания протокол. Екзактното мониторирането на МСО в реално време при ТОКИ е много трудно в клиничната практика.

6. Най-добър предиктор на отговора на ОЗТ при пациентите с ИАБП в ранния период след сърдечна хирургия е ВУО с прагова стойност 8.5%.

Приноси

Приноси с оригинален характер

1. За първи път се описва честота на позитивен отговор на ОЗТ при пациенти с ИАБП.
2. За първи път се прави оценка на предиктивна стойност на хемодинамични параметри и тестове при пациенти с ИАБП по отношение отговора на ОЗТ.
3. За първи път динамичен хемодинамичен показател се използва за предикция на отговора на ОЗТ при пациенти с ИАБП след поставяне на контрапулсатора на стендбай за 1 минута.
4. Представен е алгоритъм за поведение при пациентите с ИАБП в условията на циркулаторен шок.
5. За първи път в България се прави проучване на отговора на ОЗТ с употреба на ВУО и мини обемен тест при пациенти с ИАБП.

Приноси с потвърдителен характер

1. Потвърждава се ниска предиктивна стойност на статични хемодинамични показатели (ЦВН, ΔЦВН, ВНПА), доказана при други популации пациенти.

2. Потвърждава се висока предиктивна стойност на динамичният хемодинамичен показател ВУО, описана при други популации пациенти.

3. Потвърждава се висока предиктивна стойност на мини обемен тест, описана при други популации пациенти.

## Препоръки

Въз основа на проучените данни от световната научна литература и резултатите от настоящото проучване се извеждат следните препоръки за клиничната практика:

1. Предлагаме употреба на „тригер – показатели“ за инициране на алгоритъм за обемен болус към циркулацията (повишен лактат, хипотензия, ниско ниво на венозна сатурация и т.н.)
2. Препоръчваме внимателна преценка на толеранса на пациента към вливания и отношението полза/риск от обемен болус в клиничния контекст, не само базирано на предикция на отговора на ОЗТ (преценка на риска от влошаване на респираторната функция, настъпване на хемодилуция и т.н.) [243].
3. Препоръчваме рутинно прилагане на предикция на отговора на ОЗТ при пациенти с имплантирана ИАБП\*
  - a. Предлагаме употреба на динамичен хемодинамичен показател за предикция на ОЗТ, когато е удачно.
  - b. Предлагаме употреба на мини обемен тест при пациенти, при които не са изпълнени условията за предикция чрез динамични хемодинамични показатели.

\* освен при спешни ситуации с очевидна нужда от масивно вливане на ОЗТ (тежка хеморагия, начална фаза на септичен шок, тежка дехидратация и др.

## Препоръки за бъдещи научни изследвания:

От литературния обзор е видно, че проучванията в областта на предикция на отговора на ОЗТ са реализирани при относително малък брой пациенти и имат значителна хетерогенност помежду си. Това прави трудно извеждане на дефинитивни заключения и при поседвалите метаанализи. Има нужда от мащабни, мултицентрови проучвания на отговора на ОЗТ при пациенти обект хирургия и интензивно лечение. Нужно е да се произведат международни препоръки за стандартизиране на подхода за предикция на отговора на ОЗТ.

Има необходимост от проучвания на предикцията на отговора на ОЗТ в различен контекст, например – кога да се прекрати продължителната бъбречнозаместителна терапия при пациенти с хиперволемиа.

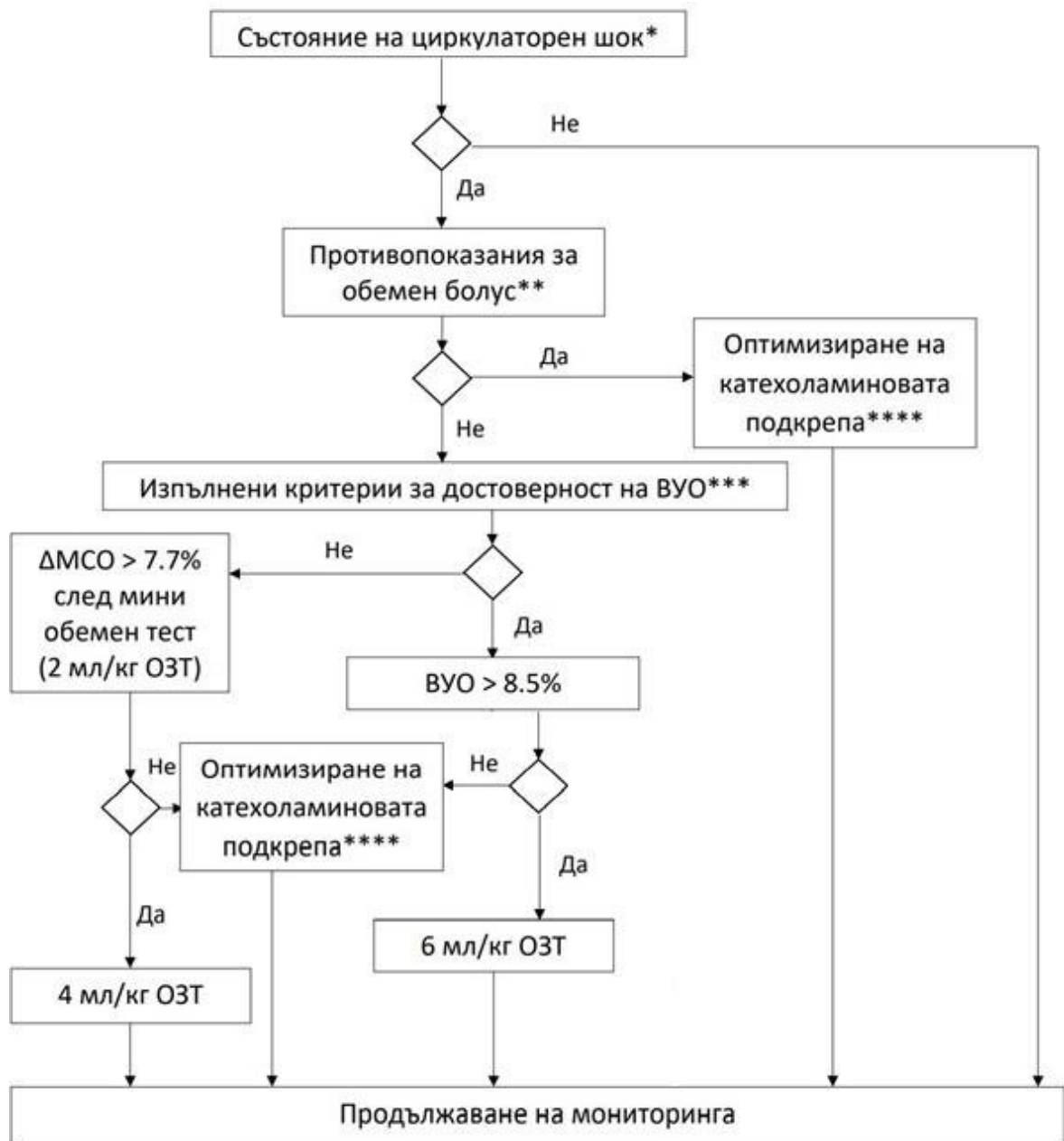
Наблюдават се насочени усилия за проучване на толеранса на пациента към ОЗТ (fluid tolerance) като естествено продължение на темата за fluid responsiveness. В това научно поле сведенията са от последните няколко години и са наистина оскъдни до момента.

Друга насока за бъдещи проучвания може да бъде въпросът за въвеждане на нови методи за предикция отговора на ОЗТ с по добра предиктивна стойност и по-лесно приложими в ежедневната практика от утвърдените до момента. Важно развитие в областта би било изобретяването на устройства за предикция на ОЗТ, които са по-достъпни от настоящите. Необходимо е идентифициране на сурогатни показатели на сърдечния дебит, които могат да се използват за точно проследяване на отговора на вливания, без необходимост от специализирано оборудване с висока степен на инвазивност.

## Алгоритъм за поведение при пациенти с ИАБП

На основание на получените резултати се изготви алгоритъм за поведение по отношение на прилагането на ОЗТ при пациентите с ИАБП след сърдечна хирургия.

Фиг. 30 Алгоритъм за поведение при пациенти с ИАБП в ранния период след сърдечна хирургия



\*Наличие на поне едно от изброените

- САН < 90 mmHg
- СПН < 60 mmHg
- $S_{cvO_2}$  < 50%
- Lact > 3 mmol/L
- СИ < 2.2 L/min/m<sup>2</sup>

\*\*Противопоказания за обемен болус

- Критично ниско ниво на оксигенация (PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg)
- Много високо ЦВН или ВНПА (> 18 mmHg)
- Други по клинична преценка полза/риск (значително завишен кумулативен баланс на течности, хемодилуция, постоперативен паралитичен илеус и др.)

\*\*\*Критерии за достоверност на ВУО

- контролирана механична вентилация
- липса на спонтанни дихателни усилия
- дихателен обем 8 мл/кг
- правилен сърдечен ритъм
- затворен гръден кош

\*\*\*\* И отбременяване на циркулацията по преценка (диуретици, БЗТ, вазодилататори)

Списък с научни публикации във връзка с дисертационния труд

1. Enev R., Abedinov F., Bakalova N., Atanasova M., Chilingirova N., and Krastev P., 2023, "Stroke Volume Variation is a Good Predictor of Fluid Responsiveness in Cardiac Surgery Patients with Implanted Intra-aortic Balloon Pump", C. R. Acad. Bulg. Sci. , 76:4, 612–621. - импакт фактор 0.329

2. Enev R.; Mini Fluid Challenge for Prediction of Fluid Responsiveness in Patients with Intra-Aortic Balloon Pump after Cardiac Surgery; 2021; Sys Rev Pharm, 12:11: 611-614, E-ISSN 0976-2779 P-ISSN 0975-8453

3. Enev E., Krastev P., Abedinov F.; Prediction of fluid responsiveness: a review, Biotechnology & Biotechnological equipment; 2021; 35:1, 1147–1155 - импакт фактор 1.762

## Библиография

1. Rolando Claire-Del Granado and Ravindra L. Mehta. Fluid overload in the ICU: evaluation and management. *BMC Nephrology* BMC series – open, inclusive and trusted 2016;17:109
2. Maitland K1, Kiguli S, Opoka RO. Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N Engl J Med*. 2011 Jun 30;364(26):2483-95.
3. Michard F, Teboul JL. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest*. 2002 Jun;121(6):2000-8
4. Hill B, Smith C. Central venous pressure monitoring in critical care settings. *Br J Nurs*. 2021 Feb 25;30(4):230-236
5. Weigl W, Adamski J, Onichimowski D, Nowakowski P, Wagner B. Methods of assessing fluid responsiveness in septic shock patients: a narrative review. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2022;54(2):175-183
6. Bennett VA, Aya HD, Cecconi M. Evaluation of cardiac function using heart-lung interactions. *Ann Transl Med*. 2018 Sep;6(18):356
7. Vincent JL, Weil MH. Fluid challenge revisited. *Crit Care Med*. 2006 May;34(5):1333-7
8. Hasanin A. Fluid responsiveness in acute circulatory failure. *J Intensive Care*. 2015 Nov 19;3:50
9. Gavelli F, Teboul JL, Monnet X. The end-expiratory occlusion test: please, let me hold your breath! *Crit Care*. 2019 Aug 7;23(1):274
10. Brown RM, Semler MW. Fluid Management in Sepsis. *J Intensive Care Med*. 2019 May;34(5):364-373
11. Reuter, D. A., Felbinger, T. W., Schmidt, C., Kilger, E., Goedje, O., Lamm, P., & Goetz, A. E. (2002). Stroke volume variations for assessment of cardiac responsiveness to volume loading in mechanically ventilated patients after cardiac surgery. *Intensive Care Medicine*, 28(4), 392–398
12. Reuter DA, Kirchner A, Felbinger TW, Weis FC, Kilger E, Lamm P, Goetz AE. Usefulness of left ventricular stroke volume variation to assess fluid responsiveness in patients with reduced cardiac function. *Crit Care Med*. 2003 May;31(5):1399-1404.
13. Rex S, Brose S, Metzelder S, Hüneke R, Schälte G, Autschbach R, Rossaint R, Buhre W. Prediction of fluid responsiveness in patients during cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2004 Dec;93(6):782-8
14. Piccioni, F., Bernasconi, F., Tramontano, G.T.A. et al. A systematic review of pulse pressure variation and stroke volume variation to predict fluid responsiveness during cardiac and thoracic surgery. *J Clin Monit Comput* 31, 677–684 (2017)
15. Li C, Lin FQ, Fu SK, et al. Stroke volume variation for prediction of fluid responsiveness in patients undergoing gastrointestinal surgery. *Int J Med Sci*. 2013;10(2):148-155. doi:10.7150/ijms.5293
16. Sharman A. Where to publish. *Ann R Coll Surg Engl*. 2015 Jul;97(5):329-32
17. Kashani K, Omer T, Shaw AD. The Intensivist's Perspective of Shock, Volume Management, and Hemodynamic Monitoring. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022 May;17(5):706-716
18. Miller TE, Myles PS. Perioperative Fluid Therapy for Major Surgery. *Anesthesiology*. 2019 May;130(5):825-832
19. Jalil BA, Cavallazzi R. Predicting fluid responsiveness: A review of literature and a guide for the clinician. *Am J Emerg Med*. 2018 Nov;36(11):2093-2102
20. 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 Sep;37(9):2642-7
21. Argaiz ER, Rola P, Haycock KH, Verbrugge FH. Fluid management in acute kidney injury: from evaluating fluid responsiveness towards assessment of fluid tolerance. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2022 Nov 2;11(10):786-793
22. De Backer D, Aissaoui N, Cecconi M, Chew MS, Denault A, Hajjar L, Hernandez G, Messina A, Myatra SN, Ostermann M, Pinsky MR, Teboul JL, Vignon P, Vincent JL, Monnet X. How can assessing hemodynamics help to assess volume status? *Intensive Care Med*. 2022 Oct;48(10):1482-1494.

23. Russell A, Rivers EP, Giri PC, Jaehne AK, Nguyen HB. A Physiologic Approach to Hemodynamic Monitoring and Optimizing Oxygen Delivery in Shock Resuscitation. *J Clin Med*. 2020 Jun 30;9(7):2052
24. Starling E. H. *The fluids of the body*, W.T. Keener and Co., Chicago, 1909
25. Boldt J, Lenz M, Kumle B, Papsdorf M: Volume replacement strategies on intensive care units: results from a postal survey. *Intensive Care Med* 1998, 24:147–151
26. Rhodes A et al.. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med*. 2017 Mar;45(3):486-552
27. Farcy D, Jain A, Dalley M, Scalea T. Pitfalls in using central venous pressure as a marker of fluid responsiveness. *Emerg Med*. 2016;48(1):18-28.
28. Figg KK, Nemergut EC. Error in central venous pressure measurement. *Anesth Analg*. 2009 Apr;108(4):1209-11. doi: 10.1213/ane.0b013e318196482c
29. Magder S. Central venous pressure: A useful but not so simple measurement. *Crit Care Med*. 2006 Aug;34(8):2224-7. doi: 10.1097/01.CCM.0000227646.98423.98.
30. Roger C, Muller L, Riou B, Molinari N, Louart B, Kerbrat H, Teboul JL, Lefrant JY. Comparison of different techniques of central venous pressure measurement in mechanically ventilated critically ill patients. *Br J Anaesth*. 2017 Feb;118(2):223-231.
31. JAL Pittman et al, Arterial and Central Venous Pressure Monitoring, *Int Anesthesiol Clin*. 2004 Winter;42(1):13-30.
32. 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 Jul;134(1):172-8
33. Magder S, De Varennes B. Clinical death and the measurement of stressed vascular volume. *Crit Care Med*. 1998 Jun;26(6):1061-4
34. Weyland A, Grüne F. Cardiac preload and central venous pressure. *Anaesthesist*. 2009;58(5):506–512.
35. Kumar A, Anel R, Bunnell E, Habet K, Zanotti S, Marshall S, Neumann A, Ali A, Cheang M, Kavinsky C, Parrillo JE. Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects. *Crit Care Med*. 2004 Mar;32(3):691-9.
36. Guyton AC, Jones C, Coleman T. 1973. *Circulatory physiology: cardiac output and its regulation*. 2nd ed. Philadelphia (PA): W.B. Saunders Co.; p. 430–431.
37. Tansey EA, Montgomery LEA, Quinn JG, et al. Understanding basic vein physiology and venous blood pressure through simple physical assessments. *Adv Physiol Educ*. 2019;43(3):423–429.
38. Hofer CK, Furrer L, Matter-Ensner S, et al.: Volumetric preload measurement by thermodilution: a comparison with transoesophageal echocardiography. *Br J Anaesth* 2005, 94:748–755.
39. 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 Mar;42(3):324-332.
40. 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 Jul;41(7):1774-81.
41. 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 Jan;35(1):64-8.
42. Westphal GA, Silva E, Caldeira Filho M, Roman Gonçalves AR, Poli-de-Figueiredo LF. Variation in amplitude of central venous pressure curve induced by respiration is a useful tool to reveal fluid responsiveness in postcardiac surgery patients. *Shock*. 2006 Aug;26(2):140-5.
43. Magder SA, Georgiadis G, Tuck C (1992) Respiratory variations in right atrial pressure predict response to fluid challenge. *J Crit Care* 7:76–85.
44. Cherpanath, T. G. V., Geerts, B. F., Maas, J. J., de Wilde, R. B. P., Groeneveld, A. B., & Jansen, J. R. (2016). Ventilator-induced central venous pressure variation can predict fluid responsiveness in post-operative cardiac surgery patients. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 60(10), 1395–1403

45. Geerts BF, Aarts LP, Groeneveld AB, Jansen JR. Predicting cardiac output responses to passive leg raising by a PEEP-induced increase in central venous pressure, in cardiac surgery patients. *Br J Anaesth.* 2011 Aug;107(2):150-6.
46. Vallier, S., Bouchet, JB., Desebbe, O. et al. Slope analysis for the prediction of fluid responsiveness by a stepwise PEEP elevation recruitment maneuver in mechanically ventilated patients. *BMC Anesthesiol* 22, 4 (2022).
47. Kim N, Shim JK, Choi HG, Kim MK, Kim JY, Kwak YL. Comparison of positive end-expiratory pressure-induced increase in central venous pressure and passive leg raising to predict fluid responsiveness in patients with atrial fibrillation. *Br J Anaesth.* 2016 Mar;116(3):350-6. doi: 10.1093/bja/aev359.
48. Mallat J. Positive end-expiratory pressure-induced increase in central venous pressure to predict fluid responsiveness: don't forget the peripheral venous circulation! *Br J Anaesth.* 2016 Sep;117(3):397-9.
49. Cecconi M, Aya HD. Central venous pressure cannot predict fluid-responsiveness. *Evid Based Med.* 2014 Apr;19(2):63.
50. Daniel De Backer and Jean-Louis Vincent. Should we measure the central venous pressure to guide fluid management? Ten answers to 10 questions. *Critical Care* 2018 22:43
51. Marik P, Lemson J. Fluid responsiveness: an evolution of our understanding. *Br J Anaesth.* 2014;112(4):620–622
52. Biais M, Ehrmann S, Mari A, Conte B, Mahjoub Y, Desebbe O, Pottecher J, Lakhali K, Benzekri-Lefevre D, Molinari N, Boulain T, Lefrant JY, Muller L; AzuRea Group. Clinical relevance of pulse pressure variations for predicting fluid responsiveness in mechanically ventilated intensive care unit patients: the grey zone approach. *Crit Care.* 2014 Nov 4;18(6):587.1
53. Tolson OW. Should central venous pressure be used to guide critical care management? *Br J Hosp Med (Lond).* 2022 Oct 2;83(10):1-3
54. Enger EL. Pulmonary artery wedge pressure--when it's valid, when it's not. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 1989 Sep;1(3):603-18 Bellamy MC.
55. Hellems HK et al. Pulmonary capillary pressure in animals estimated by venous and arterial catheterization. *Am J Physiol* 1948; 155:98-105
56. Hellems HK et al. Pulmonary "capillary" pressure in man. *J Appl Physiol* 1949; 2:24-9
57. Swan HJ, Ganz W, Forrester J, Marcus H, Diamond G, Chonette D. Catheterization of the heart in man with the use of a flow-directed balloon-tipped catheter. *N Engl J Med.* 1970; 283: 447
58. Robin ED. The cult of the Swan-Ganz catheter. Overuse and abuse of pulmonary flow catheters. *Ann Intern Med.* 1985 Sep;103(3):445-9.
59. Chatterjee K. The Swan-Ganz catheters: past, present, and future. A viewpoint. *Circulation.* 2009 Jan 6;119(1):147-52.
60. Weed HG. Pulmonary "capillary" wedge pressure not the pressure in the pulmonary capillaries. *Chest.* 1991 Oct;100(4):1138-40
61. Rambihar VS, Fallen EL, Cairns JA. Pulmonary veno-occlusive disease: antemortem diagnosis from roentgenographic and hemodynamic findings. *Can Med Assoc J* 1979; 120:1519-22
62. Lipman J. Pitfalls in the interpretation of pulmonary capillary wedge pressure. *S Afr Med J.* 1985 Feb 2;67(5):174-7.
63. Kern MJ, Deligonul U. Interpretation of cardiac pathophysiology from pressure waveform analysis: the left-sided V wave. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1991 Jul;23(3):211-8. doi: 10.1002/ccd.1810230316.
64. Lichtenstein D. A., et al. A-lines and B-lines: lung ultrasound as a bedside tool for predicting pulmonary artery occlusion pressure in the critically ill. *Chest,* 2009, 136.4: 1014-1020
65. Jolliet P, Chevrolet JC. Mesure de la pression d'occlusion de l'artère pulmonaire ("Wedge") par cathéter de Swan-Ganz: quelques pièges [Measurement of pulmonary artery occlusion (wedge) pressure using the Swan-Ganz catheter: various pitfalls]. *Schweiz Med Wochenschr.* 1992 Sep 19;122(38):1394-401
66. Enger EL. Pulmonary artery wedge pressure--when it's valid, when it's not. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 1989 Sep;1(3):603-18

67. Vahdatpour, C., Collins, D., & Goldberg, S. (2019). Cardiogenic Shock. *Journal of the American Heart Association*, 8(8), e011991
68. Keller G, Sinavsky K, Desebbe O, Lehot JJ. Combination of continuous pulse pressure variation monitoring and cardiac filling pressure to predict fluid responsiveness. *J Clin Monit Comput*. 2012 Dec;26(6):401-5
69. Tavernier B, Makhotine O, Lebuffe G, Dupont J, Scherpereel P. Systolic pressure variation as a guide to fluid therapy in patients with sepsis-induced hypotension. *Anesthesiology*. 1998 Dec;89(6):1313-21
70. De Backer D, Cecconi M, Chew MS, Hajjar L, Monnet X, Ospina-Tascón GA, Ostermann M, Pinsky MR, Vincent JL. A plea for personalization of the hemodynamic management of septic shock. *Crit Care*. 2022 Dec 1;26(1):372
71. Morgan BC et al. Hemodynamic effects of intermittent positive pressure respiration, *Anesthesiology*, 1966, 27:584-590
72. Perel A, Pizov R, Coté S. Systolic blood pressure variation is a sensitive indicator of hypovolemia in ventilated dogs subjected to graded hemorrhage. *Anesthesiology*. 1987 Oct;67(4):498-502
73. Cavallaro F, Sandroni C, Antonelli M. Functional hemodynamic monitoring and dynamic indices of fluid responsiveness. *Minerva Anestesiol*. 2008 Apr;74(4):123-35
74. Monnet X, Marik PE, Teboul JL. Prediction of fluid responsiveness: an update. *Ann Intensive Care*. 2016 Dec;6(1):111
75. Wyffels PA, Sergeant P, Wouters PF. The value of pulse pressure and stroke volume variation as predictors of fluid responsiveness during open chest surgery. *Anaesthesia*. 2010 Jul;65(7):704-9
76. de Waal EE, Rex S, Kruitwagen CL, Kalkman CJ, Buhre WF. Dynamic preload indicators fail to predict fluid responsiveness in open-chest conditions. *Crit Care Med*. 2009 Feb;37(2):510-5
77. Myatra, S., Monnet, X. & Teboul, JL. Use of 'tidal volume challenge' to improve the reliability of pulse pressure variation. *Crit Care*, 2017, 21, 60
78. Chen YH, Lai YJ, Huang CY, Lin HL, Huang CC. Effects of positive end-expiratory pressure on the predictability of fluid responsiveness in acute respiratory distress syndrome patients. *Sci Rep*. 2021 May 13;11(1):10186
79. Enev R., Abedinov F., Bakalova N., Atanasova M., Chilingirova N., Krastev P., Stroke volume variation is a good predictor of fluid responsiveness in cardiac surgery patients with implanted intra-aortic balloon pump, *Comptes rendus de l'Académie bulgare des Sciences*, приета за печат с протокол номер 6/30.06.2020 г.
80. Michard, F., Chemla, D., & Teboul, J.-L. (2015). Applicability of pulse pressure variation: how many shades of grey? *Critical Care*, 19(1)
81. Cannesson M. The "grey zone" or how to avoid the binary constraint of decision-making. *Can J Anaesth*. 2015;62(11):1139–1142
82. Min JJ, Gil NS, Lee JH, et al. Predictor of fluid responsiveness in the 'grey zone': augmented pulse pressure variation through a temporary increase in tidal volume. *BJA: Br J Anaesth*. 2017;119(1):50–56
83. Perel A, Pizov R, Coté S. Respiratory variations in the arterial pressure during mechanical ventilation reflect volume status and fluid responsiveness. *Intensive Care Med*. 2014 Jun;40(6):798-807
84. Reuter DA, Felbinger TW, Kilger E, Schmidt C, Lamm P, Goetz AE. Optimizing fluid therapy in mechanically ventilated patients after cardiac surgery by on-line monitoring of left ventricular stroke volume variations. Comparison with aortic systolic pressure variations. *Br J Anaesth*. 2002 Jan;88(1):124-6. doi: 10.1093/bja/88.1.124. PMID: 11881866
85. Kramer, A., Zygun, D., Hawes, H., Easton, P., & Ferland, A. (2004). Pulse Pressure Variation Predicts Fluid Responsiveness Following Coronary Artery Bypass Surgery. *Chest*, 126(5), 1563–1568
86. Berkenstadt H, Margalit N, Hadani M, Friedman Z, Segal E, Villa Y, Perel A. Stroke volume variation as a predictor of fluid responsiveness in patients undergoing brain surgery. *Anesth Analg*. 2001 Apr;92(4):984-9
87. Litton E, Morgan M. The PiCCO Monitor: A Review. *Anaesthesia and Intensive Care*. 2012;40(3):393-408), (Hofer C.K., Zollinger A. (2012) *Vigileo/FloTrac*. In: Vincent JL., Hall J.B. (eds) *Encyclopedia of Intensive Care Medicine*. Springer, Berlin, Heidelberg
88. Sanders M, Servaas S, Slagt C. Accuracy and precision of non-invasive cardiac output monitoring by electrical cardiometry: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Monit Comput*. 2020;34(3):433-460

89. Zhang, Zhongheng, et al "Accuracy of stroke volume variation in predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis." *Journal of anesthesia* 25.6 (2011): 904-916
90. Alvarado Sánchez JI, Caicedo Ruiz JD, Diaztagle Fernández JJ, Amaya Zuñiga WF, Ospina-Tascón GA, Cruz Martínez LE. Predictors of fluid responsiveness in critically ill patients mechanically ventilated at low tidal volumes: systematic review and meta-analysis. *Ann Intensive Care*. 2021 Feb 8;11(1):28
91. Marx G, Cope T, McCrossan L, Swaraj S, Cowan C, Mostafa SM, Wenstone R, Leuwer M. Assessing fluid responsiveness by stroke volume variation in mechanically ventilated patients with severe sepsis. *Eur J Anaesthesiol*. 2004 Feb;21(2):132-8
92. Khwannimit, Bodin; Bhurayanontachai, Rungsun Prediction of fluid responsiveness in septic shock patients, *European Journal of Anaesthesiology*, 2012,29(2): 64-69
93. Drvar Ž, Pavlek M, Drvar V, Tomašević B, Baronica R, Perić M. Varijacija Udarnog Volumena i Tlaka Pulsa Dobri su Pokazatelji Hemodinamskog Odgovora na Nadoknadu Volumena u Sepsu. *Acta Medica Croat*. 2013;67 (5):407–14
94. Ibarra-Estrada MÁ, López-Pulgarín JA, Mijangos-Méndez JC, Díaz-Gómez JL, Aguirre-Avalos G. Respiratory variation in carotid peak systolic velocity predicts volume responsiveness in mechanically ventilated patients with septic shock: a prospective cohort study. *Crit Ultrasound J*. 2015 Dec;7(1):29
95. Angappan S, Parida S, Vasudevan A, Badhe AS. The comparison of stroke volume variation with central venous pressure in predicting fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Indian J Crit Care Med*. 2015 Jul;19(7):394-400
96. Huang, C.-C., Fu, J.-Y., Hu, H.-C., Kao, K.-C., Chen, N.-H., Hsieh, M.-J., & Tsai, Y.-H. (2008). Prediction of fluid responsiveness in acute respiratory distress syndrome patients ventilated with low tidal volume and high positive end-expiratory pressure\*. *Critical Care Medicine*, 36(10), 2810–2816
97. Biais, M., Nouette-Gaulain, K., Cottenceau, V., Revel, P., & Sztark, F. (2008). Uncalibrated pulse contour-derived stroke volume variation predicts fluid responsiveness in mechanically ventilated patients undergoing liver transplantation. *British Journal of Anaesthesia*, 101(6), 761–768
98. Derichard A, Robin E, Tavernier B, Costecalde M, Fleyfel M, Onimus J, Lebuffe G, Chambon JP, Vallet B. Automated pulse pressure and stroke volume variations from radial artery: evaluation during major abdominal surgery. *Br J Anaesth*. 2009 Nov;103(5):678-84
99. Chin JH, Lee EH, Hwang GS, Hwang JH, Choi WJ. Prediction of Fluid Responsiveness Using Dynamic Preload Indices in Patients Undergoing Robot-Assisted Surgery with Pneumoperitoneum in the Trendelenburg Position. *Anaesthesia and Intensive Care*. 2013;41(4):515-522
100. Trepte CJC, Eichhorn V, Haas SA, Stahl K, Schmid F, Nitzschke R, et al. Comparison of an automated respiratory systolic variation test with dynamic preload indicators to predict fluid responsiveness after major surgery. *Br J Anaesth*. 2013;111 (5):736–42
101. Myatra, S. N., Prabu, N. R., Divatia, J. V., Monnet, X., Kulkarni, A. P., & Teboul, J.-L. (2017). The Changes in Pulse Pressure Variation or Stroke Volume Variation After a “Tidal Volume Challenge” Reliably Predict Fluid Responsiveness During Low Tidal Volume Ventilation\*. *Critical Care Medicine*, 45(3), 415–421
102. Wiesenack, C., Prasser, C., R??dig, G., & Keyl, and C. (2003). Stroke Volume Variation as an Indicator of Fluid Responsiveness Using Pulse Contour Analysis in Mechanically Ventilated Patients. *Anesthesia & Analgesia*, 1254–1257
103. Wiesenack, C., Fiegl, C., Keyser, A., Prasser, C., & Keyl, C. (2005). Assessment of fluid responsiveness in mechanically ventilated cardiac surgical patients. *European Journal of Anaesthesiology*, 22(9), 658–665
104. Preisman, S., Kogan, S., Berkenstadt, H., & Perel, A. (2005). Predicting fluid responsiveness in patients undergoing cardiac surgery: functional haemodynamic parameters including the Respiratory Systolic Variation Test and static preload indicators †. *British Journal of Anaesthesia*, 95(6), 746–755
105. Hofer, C. K., Müller, S. M., Furrer, L., Klaghofer, R., Genoni, M., & Zollinger, A. (2005). Stroke Volume and Pulse Pressure Variation for Prediction of Fluid Responsiveness in Patients Under oing Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting. *Chest*, 128(2), 848–854

106. Hofer CK, Senn A, Weibel L, Zollinger A. Assessment of stroke volume variation for prediction of fluid responsiveness using the modified FloTrac and PiCCOplus system. *Crit Care*. 2008;12(3):R82
107. Cannesson, Maxime MD; Musard, Henri MD; Desebbe, Olivier MD; Boucau, Cécile MD; Simon, Rémi MD; Hénaïne, Roland MD; Lehot, Jean-Jacques MD, PhD The Ability of Stroke Volume Variations Obtained with Vigileo/FloTrac System to Monitor Fluid Responsiveness in Mechanically Ventilated Patients, *Anesthesia & Analgesia*, 2009, 108(2) :513-517
108. Kang WS, Kim SH, Kim SY, Oh CS, Lee SA, Kim JS. The influence of positive end-expiratory pressure on stroke volume variation in patients undergoing cardiac surgery: An observational study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148 (6):3139–45
109. Ma GG, Hao GW, Yang XM, Zhu DM, Liu L, Liu H, Tu GW, Luo Z. Internal jugular vein variability predicts fluid responsiveness in cardiac surgical patients with mechanical ventilation. *Ann Intensive Care*. 2018 Jan 16;8(1):6
110. Hofer CK, Geisen M, Hartnack S, Dzemali O, Ganter MT, Zollinger A. Reliability of Passive Leg Raising, Stroke Volume Variation and Pulse Pressure Variation to Predict Fluid Responsiveness During Weaning From Mechanical Ventilation After Cardiac Surgery: A Prospective, Observational Study. *Turk J Anaesthesiol Reanim*. 2018 Apr;46(2):108-115.
111. Ganter MT, Geisen M, Hartnack S, Dzemali O, Hofer CK. Prediction of fluid responsiveness in mechanically ventilated cardiac surgical patients: the performance of seven different functional hemodynamic parameters. *BMC Anesthesiol*. 2018 May 22;18(1):55
112. Jardin, F., J. C. Farcot, P. Gueret, J. F. Prost, Y. Ozier, and J. P. Bourdarias. 1983. Cyclic changes in arterial pulse during respiratory support. *Circulation* 68:266–274
113. Gouvea G, Gouvea FG. Measurement of systolic pressure variation on a Datex AS/3 monitor. *Anesth Analg*. 2005;100:1864
114. Michard, F., Boussat, S., Chemla, D., Anguel, N., Mercat, A., Lecarpentier, Y., ... Teboul, J.-L. (2000). Relation between Respiratory Changes in Arterial Pulse Pressure and Fluid Responsiveness in Septic Patients with Acute Circulatory Failure. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 162(1), 134–138
115. Yang, X., & Du, B. (2014). Does pulse pressure variation predict fluid responsiveness in critically ill patients? A systematic review and meta-analysis. *Critical Care*, 18(6)
116. Alvarado Sánchez JI, Caicedo Ruiz JD, Diaztagle Fernández JJ, Ospina-Tascón GA, Cruz Martínez LE. Use of Pulse Pressure Variation as Predictor of Fluid Responsiveness in Patients Ventilated With Low Tidal Volume: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*. 2020 Jan 24;14:1179548420901518
117. De Backer, D., Heenen, S., Piagnerelli, M., Koch, M., & Vincent, J.-L. (2005). Pulse pressure variations to predict fluid responsiveness: influence of tidal volume. *Intensive Care Medicine*, 31(4), 517–523
118. Feissel, M., Badie, J., Merlani, P. G., Faller, J.-P., & Bendjelid, K. (2005). Pre-ejection period variations predict the fluid responsiveness of septic ventilated patients. *Critical Care Medicine*, 33(11), E2534
119. Feissel, M., Teboul, J.-L., Merlani, P., Badie, J., Faller, J.-P., & Bendjelid, K. (2007). Plethysmographic dynamic indices predict fluid responsiveness in septic ventilated patients. *Intensive Care Medicine*, 33(6), 993–999
120. Charron, Cyril MD; Fessenmeyer, Christine MD; Cosson, Claudine PhD; Mazoit, Jean-Xavier MD, PhD; Hebert, Jean-Louis MD, PhD; Benhamou, Dan MD; Edouard, Alain R. MD, PhD The Influence of Tidal Volume on the Dynamic Variables of Fluid Responsiveness in Critically Ill Patients, *Anesthesia & Analgesia*: 2006, 102 (5) 1511-1517
121. Natalini G, Rosano A, Taranto M, Faggian B, Vittorielli E, Bernardini A. Arterial versus plethysmographic dynamic indices to test responsiveness for testing fluid administration in hypotensive patients: a clinical trial. *Anesth Analg*. 2006 Dec;103(6):1478-84
122. Monge García, M. I., Gil Cano, A., & Díaz Monrové, J. C. (2009). Brachial artery peak velocity variation to predict fluid responsiveness in mechanically ventilated patients. *Critical Care*, 13(5), R142

123. Loupec T, Nanadoumgar H, Frasca D, Petitpas F, Laksiri L, Baudouin D, Debaene B, Dahyot-Fizelier C, Mimoz O. Pleth variability index predicts fluid responsiveness in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2011 Feb;39(2):294-9
124. Cecconi M, Monti G, Hamilton MA, Puntis M, Dawson D, Tuccillo ML, Della Rocca G, Grounds RM, Rhodes A. Efficacy of functional hemodynamic parameters in predicting fluid responsiveness with pulse power analysis in surgical patients. *Minerva Anesthesiol.* 2012 May;78(5):527-33
125. Monnet X, Bleibtreu A, Ferré A, Dres M, Gharbi R, Richard C, Teboul JL. Passive leg-raising and end-expiratory occlusion tests perform better than pulse pressure variation in patients with low respiratory system compliance. *Crit Care Med.* 2012 Jan;40(1):152-7
126. Monnet X, Dres M, Ferré A, Le Teuff G, Jozwiak M, Bleibtreu A, Le Deley MC, Chemla D, Richard C, Teboul JL. Prediction of fluid responsiveness by a continuous non-invasive assessment of arterial pressure in critically ill patients: comparison with four other dynamic indices. *Br J Anaesth.* 2012 Sep;109(3):330-8
127. Solus-Biguenet, H., Fleyfel, M., Tavernier, B., Kipnis, E., Onimus, J., Robin, E., ... Vallet, B. (2006). Non-invasive prediction of fluid responsiveness during major hepatic surgery . *British Journal of Anaesthesia*, 97(6), 808–816
128. Biais M, Cottenceau V, Stecken L, Jean M, Ottolenghi L, Rouillet S, Quinart A, Sztark F. Evaluation of stroke volume variations obtained with the pressure recording analytic method. *Crit Care Med.* 2012 Apr;40(4):1186-91
129. Lee, J.-H., Kim, J.-T., Yoon, S. Z., Lim, Y.-J., Jeon, Y., Bahk, J.-H., & Kim, C. S. (2007). Evaluation of corrected flow time in oesophageal Doppler as a predictor of fluid responsiveness. *British Journal of Anaesthesia*, 99(3), 343–348
130. Wyffels, P. A. H., Durnez, P.-J., Helderweirt, J., Stockman, W. M. A., & De Kegel, D. (2007). Ventilation-Induced Plethysmographic Variations Predict Fluid Responsiveness in Ventilated Postoperative Cardiac Surgery Patients. *Anesthesia & Analgesia*, 105(2), 448–452
131. Cannesson M, Attof Y, Rosamel P, Desebbe O, Joseph P, Metton O, Bastien O, Lehot JJ. Respiratory variations in pulse oximetry plethysmographic waveform amplitude to predict fluid responsiveness in the operating room. *Anesthesiology.* 2007 Jun;106(6):1105-11
132. Cannesson M, Sliker J, Desebbe O, Bauer C, Chiari P, Hénaine R, Lehot JJ. The ability of a novel algorithm for automatic estimation of the respiratory variations in arterial pulse pressure to monitor fluid responsiveness in the operating room. *Anesth Analg.* 2008 Apr;106(4):1195-200
133. Cannesson, M., Desebbe, O., Rosamel, P., Delannoy, B., Robin, J., Bastien, O., & Lehot, J.-J. (2008). Pleth variability index to monitor the respiratory variations in the pulse oximeter plethysmographic waveform amplitude and predict fluid responsiveness in the operating theatre. *British Journal of Anaesthesia*, 101(2), 200–206
134. Auler JO Jr, Galas F, Hajjar L, Santos L, Carvalho T, Michard F. Online monitoring of pulse pressure variation to guide fluid therapy after cardiac surgery. *Anesth Analg.* 2008 Apr;106(4):1201-6
135. Belloni, L., Pisano, A., Natale, A., Piccirillo, M. R., Piazza, L., Ismeno, G., & De Martino, G. (2008). Assessment of Fluid-Responsiveness Parameters for Off-Pump Coronary Artery Bypass Surgery: A Comparison Among LiDCO, Transesophageal Echochardiography, and Pulmonary Artery Catheter. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 22(2), 243–248
136. Vistisen ST, Struijk JJ, Larsson A. Automated pre-ejection period variation indexed to tidal volume predicts fluid responsiveness after cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009 Apr;53(4):534-42
137. Fellahi, J.-L., Fischer, M.-O., Rebet, O., Massetti, M., Gérard, J.-L., & Hanouz, J.-L. (2012). A Comparison of Endotracheal Bioimpedance Cardiography and Transpulmonary Thermodilution in Cardiac Surgery Patients. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 26(2), 217–222
138. Yazigi A, Khoury E, Hlais S, Madi-Jebara S, Haddad F, Hayek G, Jabbour K. Pulse pressure variation predicts fluid responsiveness in elderly patients after coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2012 Jun;26(3):387-90

139. Fischer MO, Coucoravas J, Truong J, Zhu L, Gérard JL, Hanouz JL, Fellahi JL. Assessment of changes in cardiac index and fluid responsiveness: a comparison of Nexfin and transpulmonary thermodilution. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2013 Jul;57(6):704-12
140. Fischer MO, Pelissier A, Bohadana D, Gérard JL, Hanouz JL, Fellahi JL. Prediction of responsiveness to an intravenous fluid challenge in patients after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a comparison between arterial pulse pressure variation and digital plethysmographic variability index. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2013 Dec;27(6):1087-93
141. Song Y, Kwak YL, Song JW, Kim YJ, Shim JK. Respiriophasic carotid artery peak velocity variation as a predictor of fluid responsiveness in mechanically ventilated patients with coronary artery disease. *Br J Anaesth*. 2014 Jul;113(1):61-6. doi: 10.1093/bja/aeu057
142. Messina A, Longhini F, Coppo C, Pagni A, Lungu R, Ronco C, Cattaneo MA, Dore S, Sotgiu G, Navalesi P. Use of the Fluid Challenge in Critically Ill Adult Patients: A Systematic Review. *Anesth Analg*. 2017 Nov;125(5):1532-1543
143. Messina, A., Calabrò, L., Pugliese, L. et al. Fluid challenge in critically ill patients receiving haemodynamic monitoring: a systematic review and comparison of two decades. *Crit Care* 26, 186 (2022)
144. Messina, Antonio PhD; Pelaia, Corrado MD; Bruni, Andrea MD; Garofalo, Eugenio MD; Bonicolini, Eleonora MD; Longhini, Federico MD; Dellara, Erica MD; Sadari, Laura BSc; Romagnoli, Stefano MD; Sotgiu, Giovanni MD, FERS; Cecconi, Maurizio MD, FRCA, FICM; Navalesi, Paolo MD, FERS. Fluid Challenge During Anesthesia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesthesia & Analgesia*: December 2018 - Volume 127 - Issue 6 - p 1353-1364
145. Cecconi M, Parsons AK, Rhodes A. What is a fluid challenge? *Curr Opin Crit Care*. 2011 Jun;17(3):290-5
146. Carsetti, Andrea; Cecconi, Maurizio; Rhodes, Andrew. Fluid bolus therapy: monitoring and predicting fluid responsiveness. *Current Opinion in Critical Care*: October 2015 - Volume 21 - Issue 5 - p 388-394
147. Vincent, JL., Cecconi, M. & De Backer, D. The fluid challenge. *Crit Care* 24, 703 (2020)
148. Muller L, Toumi M, Bousquet PJ, Riu-Poulenc B, Louart G, Candela D, Zoric L, Suehs C, de La Coussaye JE, Molinari N, Lefrant JY; AzuRéa Group. An increase in aortic blood flow after an infusion of 100 ml colloid over 1 minute can predict fluid responsiveness: the mini-fluid challenge study. *Anesthesiology*. 2011 Sep;115(3):541-7
149. Messina A, Dell'Anna A, Baggiani M, Torrini F, Maresca GM, Bennett V, Sadari L, Sotgiu G, Antonelli M, Cecconi M. Functional hemodynamic tests: a systematic review and a metanalysis on the reliability of the end-expiratory occlusion test and of the mini-fluid challenge in predicting fluid responsiveness. *Crit Care*. 2019 Jul 29;23(1):264
150. Guinot, Pierre-Grégoire; Bernard, Eugénie; Defrancq, Fanny; Petiot, Sandra; Majoub, Yazine; Dupont, Herve; Lorne, Emmanuel. Mini-fluid challenge predicts fluid responsiveness during spontaneous breathing under spinal anaesthesia: An observational study. *European Journal of Anaesthesiology*: September 2015 - Volume 32 - Issue 9 - p 645-649
151. Wu, Y., Zhou, S., Zhou, Z. et al. A 10-second fluid challenge guided by transthoracic echocardiography can predict fluid responsiveness. *Crit Care* 18, R108 (2014)
152. Xiao-ting, W., Hua, Z., Da-wei Liu, Hong-min, Z., Huai-wu, H., Yun, L., & Wen-zhao, C. (2015). Changes in end-tidal CO<sub>2</sub> could predict fluid responsiveness in the passive leg raising test but not in the mini-fluid challenge test: A prospective and observational study. *Journal of Critical Care*, 30(5), 1061–1066
153. Biais M, de Courson H, Lanchon R, Pereira B, Bardonneau G, Griton M, Sesay M, Nouette-Gaulain K. Mini-fluid Challenge of 100 ml of Crystalloid Predicts Fluid Responsiveness in the Operating Room. *Anesthesiology*. 2017 Sep;127(3):450-456
154. Ali A, Dorman Y, Abdullah T, Yasa C, Orhan-Sungur M, Akinci IO, Ergin-Ozcan P. Ability of mini-fluid challenge to predict fluid responsiveness in obese patients undergoing surgery in the prone position. *Minerva Anestesiol*. 2019 Sep;85(9):981-988
155. Messina A, Lionetti G, Foti L, Bellotti E, Marcomini N, Cammarota G, Bennett V, Sadari L, Sotgiu G, Della Corte F, Protti A, Monge García MI, Romagnoli S, Cecconi M. Mini fluid challenge and End-expiratory

- occlusion test to assess fluid responsiveness in the operating room (MANEUVER study): A multicentre cohort study. *Eur J Anaesthesiol.* 2021 Apr 1;38(4):422-431
156. Lee CT, Lee TS, Chiu CT, Teng HC, Cheng HL, Wu CY. Mini-fluid challenge test predicts stroke volume and arterial pressure fluid responsiveness during spine surgery in prone position: A STARD-compliant diagnostic accuracy study. *Medicine (Baltimore).* 2020 Feb;99(6):e19031
  157. Geerts, B., De Wilde, R., Maas, J. et al. Mini-fluid challenge: how much fluid and what parameter to use?. *Crit Care* 17 (Suppl 2), P204 (2013)
  158. Smorenberg A, Cherpanath TGV, Geerts BF, de Wilde RBP, Jansen JRC, Maas JJ, Groeneveld ABJ. A mini-fluid challenge of 150mL predicts fluid responsiveness using ModelflowR pulse contour cardiac output directly after cardiac surgery. *J Clin Anesth.* 2018 May;46:17-22
  159. He HW, Liu DW. Passive Leg Raising in Intensive Care Medicine. *Chin Med J (Engl).* 2016 Jul 20;129(14):1755-8
  160. Cavallaro F, Sandroni C, Marano C, La Torre G, Mannocci A, De Waure C, Bello G, Maviglia R, Antonelli M. Diagnostic accuracy of passive leg raising for prediction of fluid responsiveness in adults: systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Intensive Care Med.* 2010 Sep;36(9):1475-83
  161. Monnet X, Marik P, Teboul JL. Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2016 Dec;42(12):1935-1947
  162. Cherpanath TG, Hirsch A, Geerts BF, Lagrand WK, Leeflang MM, Schultz MJ, Groeneveld AB. Predicting Fluid Responsiveness by Passive Leg Raising: A Systematic Review and Meta-Analysis of 23 Clinical Trials. *Crit Care Med.* 2016 May;44(5):981-91
  163. Monnet, X., Rienzo, M., Osman, D., Anguel, N., Richard, C., Pinsky, M. R., & Teboul, J.-L. (2006). Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill. *Critical Care Medicine*, 34(5), 1402–1407
  164. Lamia B, Ochagavia A, Monnet X, Chemla D, Richard C, Teboul JL. Echocardiographic prediction of volume responsiveness in critically ill patients with spontaneously breathing activity. *Intensive Care Med.* 2007 Jul;33(7):1125-1132
  165. Maizel J, Airapetian N, Lorne E, Tribouilloy C, Massy Z, Slama M. Diagnosis of central hypovolemia by using passive leg raising. *Intensive Care Med.* 2007 Jul;33(7):1133-1138
  166. Monnet X, Osman D, Ridet 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 Mar;37(3):951-6
  167. Thiel SW, Kollef MH, Isakow W. Non-invasive stroke volume measurement and passive leg raising predict volume responsiveness in medical ICU patients: an observational cohort study. *Crit Care.* 2009;13(4):R111
  168. Biais M, Vidil L, Sarrabay P, Cottenceau V, Revel P, Sztark F. Changes in stroke volume induced by passive leg raising in spontaneously breathing patients: comparison between echocardiography and Vigileo/FloTrac device. *Crit Care.* 2009;13(6):R195
  169. Lakhal K, Ehrmann S, Runge I, Benzekri-Lefèvre D, Legras A, Dequin PF, Mercier E, Wolff M, Régnier B, Boulain T. Central venous pressure measurements improve the accuracy of leg raising-induced change in pulse pressure to predict fluid responsiveness. *Intensive Care Med.* 2010 Jun;36(6):940-8
  170. Dong ZZ, Fang Q, Zheng X, Shi H. Passive leg raising as an indicator of fluid responsiveness in patients with severe sepsis. *World J Emerg Med.* 2012;3(3):191-6
  171. Monge García MI, Gil Cano A, Gracia Romero M, Monterroso Pintado R, Pérez Madueño V, Díaz Monrové JC. Non-invasive assessment of fluid responsiveness by changes in partial end-tidal CO<sub>2</sub> pressure during a passive leg-raising maneuver. *Ann Intensive Care.* 2012 Mar 26;2:9
  172. Beurton A, Teboul JL, Gavelli F, Gonzalez FA, Giroto V, Galarza L, Anguel N, Richard C, Monnet X. The effects of passive leg raising may be detected by the plethysmographic oxygen saturation signal in critically ill patients. *Crit Care.* 2019 Jan 18;23(1):19
  173. Fellahi JL, Fischer MO, Dalbera A, Massetti M, Gérard JL, Hanouz JL. Can endotracheal bioimpedance cardiography assess hemodynamic response to passive leg raising following cardiac surgery? *Ann Intensive Care.* 2012 Jul 11;2(1):26

174. Sobczyk D, Nycz K, Andruszkiewicz P, Wierzbicki K, Stapor M. Ultrasonographic caval indices do not significantly contribute to predicting fluid responsiveness immediately after coronary artery bypass grafting when compared to passive leg raising. *Cardiovasc Ultrasound*. 2016 Jun 8;14(1):23
175. Yao T, Wu W, Zheng X, Fang Q. [The value of end-tidal carbon dioxide partial pressure combined passive leg raising test on volume responsiveness assessment in shocked patients post cardiac operation]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2016 Mar;28(5):391-5. Chinese
176. Si X, Song X, Lin Q, Nie Y, Zhang G, Xu H, Chen M, Wu J, Guan X. Does End-Expiratory Occlusion Test Predict Fluid Responsiveness in Mechanically Ventilated Patients? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Shock*. 2020 Dec;54(6):751-760
177. Gavelli F, Shi R, Teboul JL, Azzolina D, Monnet X. The end-expiratory occlusion test for detecting preload responsiveness: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intensive Care*. 2020 May 24;10(1):65
178. Silva S, Jozwiak M, Teboul JL, Persichini R, Richard C, Monnet X. End-expiratory occlusion test predicts preload responsiveness independently of positive end-expiratory pressure during acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2013 Jul;41(7):1692-701
179. Guinot PG, Godart J, de Broca B, Bernard E, Lorne E, Dupont H. End-expiratory occlusion manoeuvre does not accurately predict fluid responsiveness in the operating theatre. *Br J Anaesth*. 2014 Jun;112(6):1050-4
180. Jozwiak M, Depret F, Teboul JL, Alphonsine JE, Lai C, Richard C, Monnet X. Predicting Fluid Responsiveness in Critically Ill Patients by Using Combined End-Expiratory and End-Inspiratory Occlusions With Echocardiography. *Crit Care Med*. 2017 Nov;45(11):e1131-e1138
181. Yonis H, Bitker L, Aublanc M, Perinel Ragey S, Riad Z, Lissonde F, Louf-Durier A, Debord S, Gobert F, Taponnier R, Guérin C, Richard JC. Change in cardiac output during Trendelenburg maneuver is a reliable predictor of fluid responsiveness in patients with acute respiratory distress syndrome in the prone position under protective ventilation. *Crit Care*. 2017 Dec 5;21(1):295
182. Biais M, Larghi M, Henriot J, de Courson H, Sesay M, Nouette-Gaulain K. End-Expiratory Occlusion Test Predicts Fluid Responsiveness in Patients With Protective Ventilation in the Operating Room. *Anesth Analg*. 2017 Dec;125(6):1889-1895
183. Georges D, de Courson H, Lanchon R, Sesay M, Nouette-Gaulain K, Biais M. End-expiratory occlusion maneuver to predict fluid responsiveness in the intensive care unit: an echocardiographic study. *Crit Care*. 2018 Feb 8;22(1):32
184. Dépret F, Jozwiak M, Teboul JL, Alphonsine JE, Richard C, Monnet X. Esophageal Doppler Can Predict Fluid Responsiveness Through End-Expiratory and End-Inspiratory Occlusion Tests. *Crit Care Med*. 2019 Feb;47(2):e96-e102
185. Messina, Antonio; Montagnini, Claudia; Cammarota, Gianmaria; De Rosa, Silvia; Giuliani, Fabiana; Muratore, Lara; Della Corte, Francesco; Navalesi, Paolo; Cecconi, Maurizio. Tidal volume challenge to predict fluid responsiveness in the operating room: An observational study. *European Journal of Anaesthesiology*: August 2019 - Volume 36 - Issue 8 - p 583-591
186. Xu LY, Tu GW, Cang J, Hou JY, Yu Y, Luo Z, Guo KF. End-expiratory occlusion test predicts fluid responsiveness in cardiac surgical patients in the operating theatre. *Ann Transl Med*. 2019 Jul;7(14):315
187. 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 Oct 28;18(5):584
188. Bednarczyk JM, Fridfinnson JA, Kumar A, Blanchard L, Rabbani R, Bell D, Funk D, Turgeon AF, Abou-Setta AM, Zarychanski R. Incorporating Dynamic Assessment of Fluid Responsiveness Into Goal-Directed Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med*. 2017 Sep;45(9):1538-1545
189. Dave C, Shen J, Chaudhuri D, Herritt B, Fernando SM, Reardon PM, Tanuseputro P, Thavorn K, Neilipovitz D, Rosenberg E, Kubelik D, Kyeremanteng K. Dynamic Assessment of Fluid Responsiveness in Surgical ICU Patients Through Stroke Volume Variation is Associated With Decreased Length of Stay and Costs: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Intensive Care Med*. 2020 Jan;35(1):14-23

190. Deng QW, Tan WC, Zhao BC, Wen SH, Shen JT, Xu M. Is goal-directed fluid therapy based on dynamic variables alone sufficient to improve clinical outcomes among patients undergoing surgery? A meta-analysis. *Crit Care*. 2018 Nov 14;22(1):298
191. Azadian M, Win S, Abdipour A, Kim CK, Nguyen HB. Mortality Benefit From the Passive Leg Raise Maneuver in Guiding Resuscitation of Septic Shock Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Intensive Care Med*. 2022 May;37(5):611-617
192. Parissis H, Graham V, Lampridis S, Lau M, Hooks G, Mhandu PC. IABP: history-evolution-pathophysiology-indications: what we need to know. *J Cardiothorac Surg*. 2016 Aug 4;11(1):122.
193. Nichols AB, Pohost GM, Gold HK, et al. Left ventricular function during intraaortic balloon pumping assessed by multigated cardiac blood pool imaging. *Circulation*. 1978;58(3 Pt 2):176-83.
194. Schreuder JJ, Maisano F, Donelli A, Jansen JR, Hanlon P, Boveland J, et al. Beat-to-beat effects of intraaortic balloon pump timing on left ventricular performance in patients with low ejection fraction. *Ann Thorac Surg*. 2005;79(3):872-80.
195. Baskett RJ, Ghali WA, Maitland A, Hirsch GM. The intraaortic balloon pump in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2002 Oct;74(4):1276-87.
196. González LS, Chaney MA. Intraaortic Balloon Pump Counterpulsation, Part I: History, Technical Aspects, Physiologic Effects, Contraindications, Medical Applications/Outcomes. *Anesth Analg*. 2020 Sep;131(3):776-791
197. González LS, Chaney MA. Balloon Pump Counterpulsation Part II: Perioperative Hemodynamic Support and New Directions. *Anesth Analg*. 2020 Sep;131(3):792-807
198. Bignami E, Tritapepe L, Pasin L, Meroni R, Corno L, Testa V, Landoni G, Guarracino F, Zangrillo A. A survey on the use of intra-aortic balloon pump in cardiac surgery. *Ann Card Anaesth*. 2012 Oct-Dec;15(4):274-7.
199. Clauss RH, Birtwell WC, Albertal G, et al. Assisted circulation I. The arterial counterpulsator. *J Cardiovasc Surg*. 1961;41:447-58.
200. Mouloupoulos SD, Topaz S, Kolff WJ. Diastolic balloon pumping (with carbon dioxide) in the aorta- a mechanical assistance to the failing heart. *Am Heart J*. 1962;63:669-75
201. Buckley MJ, Lenbanch RC, Kastor JA, et al. Hemodynamic evaluation of intraaortic balloon pumping in man. *Circulation*. 1970;41(5 Suppl):II130-6
202. DUNKMAN, W. BRUCE, et al. "Clinical and hemodynamic results of intraaortic balloon pumping and surgery for cardiogenic shock." *Circulation* 46.3 (1972): 465-477.
203. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, Richardt G, Hennersdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Fuhrmann J, Böhm M, Ebel H, Schneider S, Schuler G, Werdan K; IABP-SHOCK II Trial Investigators. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 2012 Oct 4;367(14):1287-96
204. O'Neill WW, Kleiman NS, Moses J, Henriques JP, Dixon S, Massaro J, Palacios I, Maini B, Mulukutla S, Dzavík V, Popma J, Douglas PS, Ohman M. A prospective, randomized clinical trial of hemodynamic support with Impella 2.5 versus intra-aortic balloon pump in patients undergoing high-risk percutaneous coronary intervention: the PROTECT II study. *Circulation*. 2012 Oct 2;126(14):1717-27
205. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, de Waha A, Richardt G, Hennersdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Lauer B, Böhm M, Ebel H, Schneider S, Werdan K, Schuler G; Intraaortic Balloon Pump in cardiogenic shock II (IABP-SHOCK II) trial investigators. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. *Lancet*. 2013 Nov 16;382(9905):1638-45
206. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey Jr DE, Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127:e362-425
207. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the task force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery

- (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) *Eur Heart J*, 35 (2014), pp. 2541-2619
208. Sanaiha Y, Ziaieian B, Antonios JW, Kavianpour B, Anousheh R, Benharash P. Intraaortic Balloon Pump vs Peripheral Ventricular Assist Device Use in the United States. *Ann Thorac Surg*. 2020 Dec;110(6):1997-2005.
  209. Hou D, Yang F, Hou X. Clinical application of intra-aortic balloon counterpulsation in high-risk patients undergoing cardiac surgery. *Perfusion*. 2018 Apr;33(3):178-184
  210. Pilarczyk K, Boening A, Jakob H, Langebartels G, Markewitz A, Haake N, Heringlake M, Trummer G. Preoperative intra-aortic counterpulsation in high-risk patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials†. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016 Jan;49(1):5-17
  211. Yarham G, Clements A, Morris C, Cumberland T, Bryan M, Oliver M, Burrows H, Mulholland J. Fiber-optic intra-aortic balloon therapy and its role within cardiac surgery. *Perfusion*. 2013 Mar;28(2):97-102
  212. Poirier Y, Voisine P, Plourde G, Rimac G, Barria Perez A, Costerousse O, Bertrand OF. Efficacy and safety of preoperative intra-aortic balloon pump use in patients undergoing cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2016 Mar 15;207:67-79
  213. Bauer, A., Boening, A., von der Brelie, M., Eichler, I., Gohrbandt, B., Groesdonk, H., ... Pilarczyk, K. (2015). S3-Leitlinie „Einsatz der intraaortalen Ballongegenpulsation in der Herzchirurgie“. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*, 63(S 02), S131–S196
  214. Gelsomino, S., Johnson, D.M. & Lorusso, R. Intra-aortic balloon pump: is the tide turning?. *Crit Care* 22, 345 (2018) .
  215. Deppe AC, Weber C, Liakopoulos OJ, Zeriuoh M, Slottosch I, Scherner M, Kuhn EW, Choi YH, Wahlers T. Preoperative intra-aortic balloon pump use in high-risk patients prior to coronary artery bypass graft surgery decreases the risk for morbidity and mortality-A meta-analysis of 9,212 patients. *J Card Surg*. 2017 Mar;32(3):177-185
  216. Yang F, Wang J, Hou D, Xing J, Liu F, Xing Z chen, et al. Preoperative intra-aortic balloon pump improves the clinical outcomes of off-pump coronary artery bypass grafting in left ventricular dysfunction patients. *Sci Rep*. 2016;6:27645
  217. Ouazani Chahdi H, Berbach L, Boivin-Proulx LA, Hillani A, Noiseux N, Matteau A, Mansour S, Gobeil F, Nauche B, Jolicoeur EM, Potter BJ. Percutaneous Mechanical Circulatory Support in Post-Myocardial Infarction Cardiogenic Shock: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2022 Oct;38(10):1525-1538
  218. Deghan Manshadi S, Eisenberg N, Montbriand J, Luk A, Roche-Nagle G. Vascular Complications With Intra-aortic Balloon Pump (IABP): Experience From a Large Canadian Metropolitan Centre. *CJC Open*. 2022 Aug 19;4(11):989-993
  219. Heuts S, Lorusso R, di Mauro M, Jiritano F, Scrofani R, Antona C, Dato GA, Centofanti P, Ferrarese S, Matteucci M, Miceli A, Glauber M, Vizzardi E, Sponga S, Vendramin I, Garatti A, de Vincentiis C, De Bonis M, Pieri M, Troise G, Tomba MD, Serraino GF; GIROC-investigators. Sheathless Versus Sheathed Intra-Aortic Balloon Pump Implantation in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Am J Cardiol*. 2022 Dec 12;189:86-92
  220. Imamura T, Juricek C, Nguyen A, Chung B, Rodgers D, Sayer G, Sarswat N, Kim G, Raikhelkar J, Ota T, Song T, Onsanger D, Burkhoff D, Jeevanandam V, Uriel N. Predictors of Hemodynamic Improvement and Stabilization Following Intraaortic Balloon Pump Implantation in Patients With Advanced Heart Failure. *J Invasive Cardiol*. 2018 Feb;30(2):56-61. Epub 2018 Jan 15. PMID: 29335384; PMCID: PMC5862635.
  221. Teboul, J.-L., Besbes, M., Andrivet[, P., Axler, O., Douguet, D., Zelter, M., ... Brun-Buisson, C. (1992). A bedside index assessing the reliability of pulmonary artery occlusion pressure measurements during mechanical ventilation with positive end-expiratory pressure. *Journal of Critical Care*, 7(1), 22–29. doi:10.1016/0883-9441(92)90005-r
  222. Negida A, Fahim NK, Negida Y. Sample Size Calculation Guide - Part 4: How to Calculate the Sample Size for a Diagnostic Test Accuracy Study based on Sensitivity, Specificity, and the Area Under the ROC Curve. *Adv J Emerg Med*. 2019 May 19;3(3):e33

223. Ahmad I, Islam MU, Rehman MU, Khan B. Frequency of intra-aortic balloon pump insertion and associated factors in coronary artery bypass Grafting in a tertiary care hospital. *Pak J Med Sci*. 2021 Mar-Apr;37(2):393-397.
224. Krishna M, Zacharowski K. Principles of intra-aortic balloon pump counterpulsation. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*. 2009;9(1):24–8.
225. Gelsomino S, Renzulli A, Rubino A, et al. Effects of 1:1, 1:2, 1:3 intra-aortic balloon counterpulsation/heart support on coronary haemodynamics and cardiac contractile efficiency in an animal model of myocardial ischaemia/ reperfusion. *Eur J Cardiothoracic Surg*. 2012;42(2):325–32.
226. Hamada Y, Kawachi K, Tsunooka N, Nakamura Y, Takano S, Imagawa H. Capillary leakage in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2004 Sep;12(3):193-7.
227. Su, J. , Zhang, Y. and Hu, W. (2015) The Current Opinions of Capillary Leak Syndrome. *Open Journal of Clinical Diagnostics*, 5, 14-19.
228. Biancofiore G, Critchley LA, Lee A, Bindi L, Bisà M, Esposito M, Meacci L, Mozzo R, DeSimone P, Urbani L, Filipponi F. Evaluation of an uncalibrated arterial pulse contour cardiac output monitoring system in cirrhotic patients undergoing liver surgery. *Br J Anaesth*. 2009 Jan;102(1):47-54. doi: 10.1093/bja/aen343
229. Broch O, Renner J, Höcker J, Gruenewald M, Meybohm P, Schöttler J, Steinfath M, Bein B. Uncalibrated pulse power analysis fails to reliably measure cardiac output in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Crit Care*. 2011;15(1):R76. doi: 10.1186/cc10065. Epub 2011 Feb 28
230. Auler JO Jr, Torres ML, Cardoso MM, Tebaldi TC, Schmidt AP, Kondo MM, Zugaib M. Clinical evaluation of the flotrac/Vigileo system for continuous cardiac output monitoring in patients undergoing regional anesthesia for elective cesarean section: a pilot study. *Clinics (Sao Paulo)*. 2010 Jun;65(8):793-8
231. <https://edwardsprod.blob.core.windows.net/media/Default/devices/monitoring/hemodynamic%20monitoring/flotractalgorithmwhitepaper.pdf>
232. Jozwiak M, Mercado P, Teboul JL, Benmalek A, Gimenez J, Dépret F, Richard C, Monnet X. What is the lowest change in cardiac output that transthoracic echocardiography can detect? *Crit Care*. 2019 Apr 11;23(1):116
233. Enevoldsen J, Scheeren TWL, Berg JM, Vistisen ST. Existing fluid responsiveness studies using the mini-fluid challenge may be misleading: Methodological considerations and simulations. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2022 Jan;66(1):17-24.
234. Horejsek J, Kunstyr J, Michalek P, Porizka M. Novel Methods for Predicting Fluid Responsiveness in Critically Ill Patients-A Narrative Review. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Feb 16;12(2):513.
235. Singla D, Gupta B, Varshney P, Mangla M, Walikar BN, Jamir T. Role of carotid corrected flow time and peak velocity variation in predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis. *Korean J Anesthesiol*. 2022 Nov 15.
236. Spiliotaki E, Saranteas T, Moschovaki N, Panagouli K, Pistioli E, Kitsinelis V, Briasoulis P, Papadimos T. Inferior vena cava ultrasonography in the assessment of intravascular volume status and fluid responsiveness in the emergency department and intensive care unit: A critical analysis review. *J Clin Ultrasound*. 2022 Jun;50(5):733-744)
237. Shi R, Monnet X, Teboul JL. Parameters of fluid responsiveness. *Curr Opin Crit Care*. 2020 Jun;26(3):319-326.
238. Mallat J, Fischer MO, Granier M, Vinsonneau C, Jonard M, Mahjoub Y, Baghdadi FA, Préau S, Poher F, Rebet O, Bouhemad B, Lemyze M, Marzouk M, Besnier E, Hamed F, Rahman N, Abou-Arab O, Guinot PG. Passive leg raising-induced changes in pulse pressure variation to assess fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a multicentre prospective observational study. *Br J Anaesth*. 2022 Sep;129(3):308-316.
239. Hasanin A, Mostafa M. Evaluation of fluid responsiveness during COVID-19 pandemic: what are the remaining choices? *J Anesth*. 2020 Oct;34(5):758-764.
240. Michard F, Malbrain M, Martin G, et al. Haemodynamic monitoring and management in COVID-19 intensive care patients: an international survey. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2020;39(5):563–569.
241. Beurton A, Teboul JL, Gavelli F, et al. The effects of passive leg raising may be detected by the plethysmographic oxygen saturation signal in critically ill patients. *Crit Care*. 2019;23(1):19.

242. Shi, R., Monnet, X., Teboul, JL. (2022). Fluid Management in COVID-19 ICU Patients. In: Vincent, JL. (eds) Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2022. Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine. Springer, Cham.
243. van Eijk LT, Servaas S, Slagt C, Malagon I. Predicting fluid responsiveness: Does it answer the right question? *Eur J Anaesthesiol.* 2021 May 1;38(5):449-451
244. Desgranges FP, Bouvet L, Pereira de Souza Neto E, Evain JN, Terrisse H, Joosten A, Desebbe O. Non-invasive measurement of digital plethysmographic variability index to predict fluid responsiveness in mechanically ventilated children: A systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2023 Jun;42(3):101194.
245. Liu T, Xu C, Wang M, Niu Z, Qi D. Reliability of pleth variability index in predicting preload responsiveness of mechanically ventilated patients under various conditions: a systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol.* 2019 May 8;19(1):67.
246. Orso D, Paoli I, Piani T, Cilenti FL, Cristiani L, Guglielmo N. Accuracy of Ultrasonographic Measurements of Inferior Vena Cava to Determine Fluid Responsiveness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Intensive Care Med.* 2020 Apr;35(4):354-363.
247. Long E, Oakley E, Duke T, Babl FE; Paediatric Research in Emergency Departments International Collaborative (PREDICT). Does Respiratory Variation in Inferior Vena Cava Diameter Predict Fluid Responsiveness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Shock.* 2017 May;47(5):550-559.
248. Kim DW, Chung S, Kang WS, Kim J. Diagnostic Accuracy of Ultrasonographic Respiratory Variation in the Inferior Vena Cava, Subclavian Vein, Internal Jugular Vein, and Femoral Vein Diameter to Predict Fluid Responsiveness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel).* 2021 Dec 27;12(1):49.

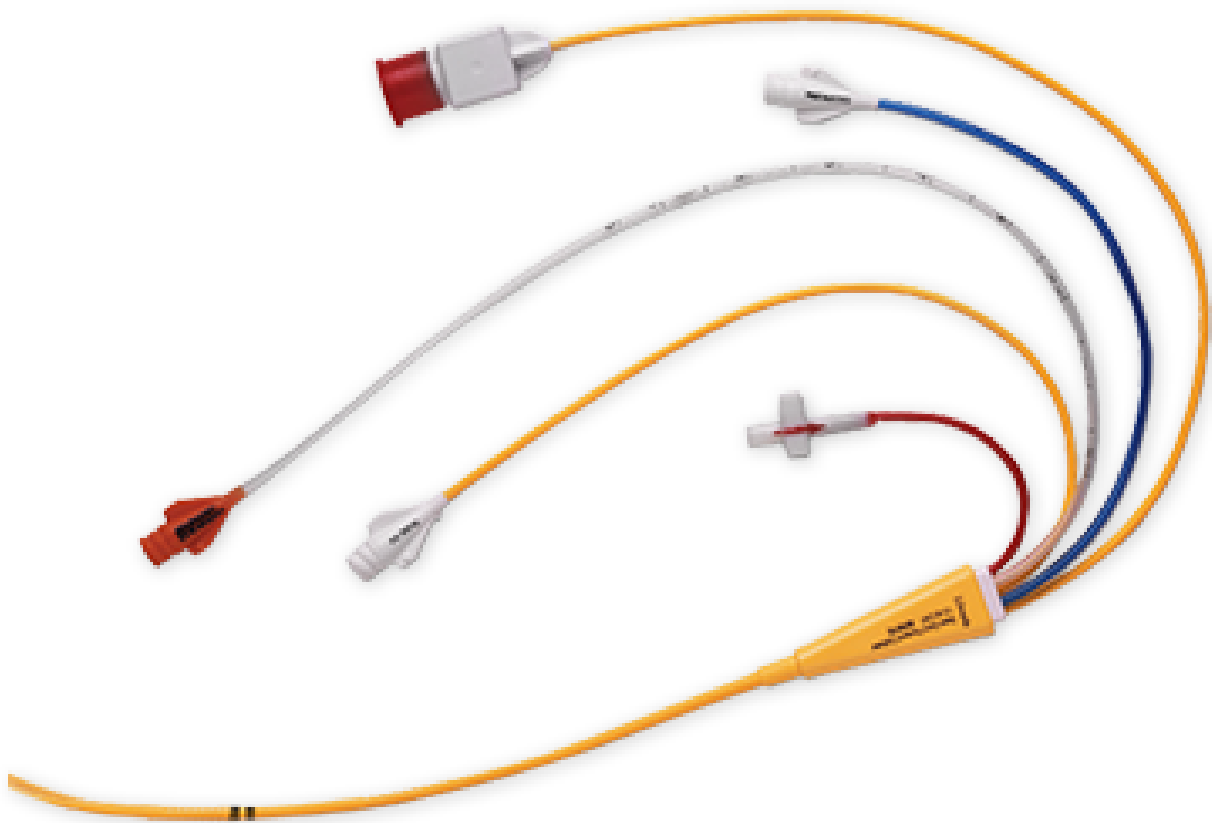
Приложение - използвана апаратура

При провеждане на представеното клинично проучване беше използвана апаратура за разширен хемодинамичен мониторинг.

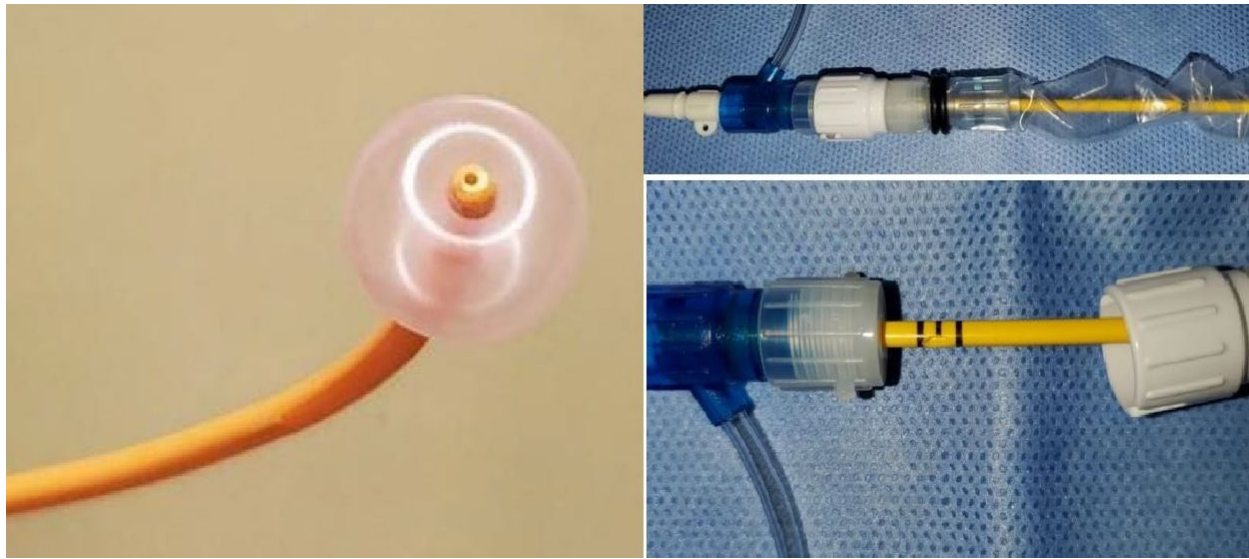
#### 14.1 Сван-Ганц катетър за дясна сърдечна катетеризация

Използва се петлуменен 7.5 F Сван-Ганц катетър на Edwards Lifesciences модел VIP™. Петте порта са както следва: три инфузионни порта

- проксимален (син) - за инжектиране на разтвор, предвиден за пулмонална термодилуция. Температурата на инжектирания разтвор се отчита с проксимален датчик за температура
- междинен (бял) - за инфузия на медикаменти
- дистален (жълт) - за отчитане на налягане в пулмоналната артерия
  
- лумен с дистален температурен датчик - за отчитане на пулмоналната термодилуция
- лумен свързан с въздушния балон на върха на катетъра - за раздуване и изпускане на балона при позициониране в пулмоналната артерия



Фиг. 31 Сван-Ганц катетър VIP™ на Edwards Lifesciences



Фиг. 32 Фрагменти от Сван-ганц катетъра

А. Балон, изпълнен с въздух, на върха на Сван-Ганц катетъра

Б. Интродюсер INTRO-FLEX 8.5 F на Edwards Lifesciences с поставен в стерилен ръкав Сван-Ганц катетър.

Сван-Ганц катетърът бе въведен през интродюсер INTRO-FLEX 8.5 F на Edwards Lifesciences, поставен по техниката на Селдингер. Сван-Ганц катетърът се постави в стерилен ръкав, наличен в опаковката на интродюсера.

За пулмонална термодилуция се използваха вградените монитори към интензивните легла, с които болницата разполага. Те са Fukuda Denshi модел DYNASCOPE DS-8500. Разполагат със софтуер за измерване на MCO чрез пулмонална термодилуция, както и с функция за автоматично отчитане на ВНПА.



Фиг. 33 Монитор DYNASCOPE DS-8500 (Fukuda Denshi)

## 14.2 Монитор Vigileo

За измерване на показателя ВУО, както и за измерване на МСО по време на ТОКИ беше използвана системата Vigileo модел МНМ1Е на Edwards Lifesciences. Мониторът получава данни за артериалния пулсов контур от артериална канюла посредством FloTrack сензорът на същата фирма.



Фиг. 34 Монитор Vigileo MPM1E (Edwards Lifesciences)



Фиг. 35 FloTrack сензор (Edwards Lifesciences) за съчленяване към артериална канюла

### 14.3 Интрааортна балонна помпа

При пациентите от изследваната група бе имплантиран интраоперативно интрааортен балонен контрапулсатор на Maquet Datascore модел CS300 с възможност за измерване на интрааортното кръвно налягане и тригериране на балона по налягане.



Фиг. 36 ИАБП Maquet Datascope CS300

Машината за интрааортна контрапулсация се свързва със сет за интрааортна контрапулсация, който включва 7.5 F интраортен катетър с балон и датчик за налягане. Той се поставя стандартно на феморално място през интродюсер 8.5 F, включен в сета.



Фиг. 37 Сет за поставяне на ИАБП (Maquet)