

# VARIJACIJA UDARNOG VOLUMENA I TLAKA PULSA DOBRI SU POKAZATELJI HEMODINAMSKOG ODGOVORA NA NADOKNADU VOLUMENA U SEPSI

ŽELJKO DRVAR, MARIO PAVLEK, VILIM DRVAR<sup>1</sup>, BORIS TOMAŠEVIĆ, ROBERT BARONICA i MLADEN PERIĆ

*Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje i <sup>1</sup>Ustanova za hitnu medicinsku pomoć Zagreb, Zagreb, Hrvatska*

Tehnologijom LiDCOPlus™ ispitani smo vrijednost varijacije udarnog volumena (SVV - *Stroke Volume Variation*) i tlaka pulsa (PPV - *Pulse Pressure Variation*) u predviđanju odgovora na liječenje nadoknadom volumena u bolesnika sa sepsom nakon velikih abdominalnih kirurških zahvata. Ukupno je bilo 46 bolesnika (22 muškaraca u dobi od 46±6 godina, APACHE II zbroj 26±5; 24 žene u dobi od 41±6 godina, APACHE II zbroj 24±4). Sepsa je definirana prema međunarodnim kriterijima. Pozitivan odgovor na bolus 500 mL 6 % hidroksietil škroba smatrao se porast indeksa udarnog volumena (SVI - *Stroke Volume Index*) ≥15 %. Rezultati su uspoređeni Studentovim t-testom, korelacija Pearsonovim koeficijentom. Pozitivan odgovor primijećen je u 26 (57,4 %) bolesnika. Početne vrijednosti SVV korelirale su sa početnim vrijednostima PPV ( $r=0,92$ ,  $P<0,001$ ). SVV i PPV su bili značajno viši kod bolesnika s pozitivnim odgovorom. SVV: 14,4 ±3,3 vs. 7,1 ±3,1;  $P<0,001$ . PPV: 15,2±4,1 vs. 7,4±4,5;  $P<0,001$ . Nije bilo razlike između AUROC (*Area Under Receiver Operating Characteristic*) krivulja za SVV (0,96; 95 % *confidence interval* 0,859-0,996) i PPV (1,000; 95 % *confidence interval* 0,923-1,000). Optimalna vrijednost diskriminacijskog praga bila je 10 % za SVV (osjetljivost 96,15 %, specifičnost 100 %) i 12 % za PPV (osjetljivost 100 % i specifičnost 100 %). Rezultati upućuju da su SVV i PPV dobri pokazatelji hemodinamskog odgovora na nadoknadu tekućine u sepsi.

**Ključne riječi:** indeks udarnog volumena, varijacija udarnog volumena, varijacija tlaka pulsa, terapija volumenom, sepsa

**Adresa za dopisivanje:** Željko Drvar, dr. med.  
Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje  
KBC Zagreb  
Kišpatičeva 12,  
10000 Zagreb, Hrvatska  
Tel: 098 902 02 41  
E-pošta: zeljko.drvar@email.t-com.hr

## UVOD

Hemodinamika proučava fizikalne zakone gibanja krvi u ovisnom zatvorenom sustavu koji čine krvne žile i srčane komore. Isto tako, na temelju novih znanstvenih spoznaja grade se modeli koji sve plastičnije prikazuju sile iza gibanja krvi u sustavu koji je još 1628. opisao William Harvey (*“De motu cordis”*) (1,2). Osnovna svrha kardiovaskularnog sustava je isporuka kisika i hranjivih tvari stanicama, te istodobno distribucija produkata metabolizma stanice do mjesta gdje će se eliminirati. Svako stanje koje ima za posljedicu poremećaj homeostaze kardiovaskularnog sustava ugrožava život stanice (1). Takvo stanje je i sepsa.

Tijekom posljednjih desetljeća dogodio se značajan napredak u tehnologiji, koji je omogućio i razvoj hemodinamike, pa tako sada postoji niz uređaja za monitoring hemodinamskog statusa bolesnika, invazivnih i neinvazivnih. Cilj je monitoringa pravodobno otkriti promjene u kardiovaskularnom statusu bolesnika kako bi se odgovarajućom intervencijom spriječila, ili barem ublažila daljnja oštećenja metabolizma.

Sepsa je sustavni upalni odgovor organizma izazvan mikrobiološkim uzročnikom (3). Poznato je da u sepsi povećan minutni volmen nastaje kao odgovor na upalu i perifernu vazodilataciju uzrokovanu djelovanjem citokina i endotoksina. Razlikujemo tri oblika sepsa:

nekomplikirana sepsa, teška sepsa i septički šok (3). U teškoj sepsi i septičkom šoku izražena je hipotenzija koju se u prvom redu nastoji kompenzirati nadoknadom volumena a zatim vazoaktivnim lijekovima (3-5). Naime, iako je u sepsi dokazano da je vodeći problem nemogućnost utilizacije kisika zbog poremećaja u procesu oksidativne fosforilacije u membranskim kompleksima mitohondrija, važan utjecaj na metabolizam kisika ima i postojanje *shunt*-ova u mikrocirkulaciji kao posljedica djelovanja dušikovog oksida (NO) i proupalnih citokina (4-6).

Tumor nekrotizirajući čimbenik- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ; *tumor necrosis factor- $\alpha$* ), interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ; interleukin-1 $\beta$ ) i interleukin-6 (IL-6; interleukin-6) izlučuju stanice imunskog sustava, ali i gotovo sve stanice unutar miokarda koje sadrže jezgru, uključujući kardiomiocite (7,8). TNF- $\alpha$  djeluje vežući se na receptore niske aktivnosti (TNFR 1) i receptore visoke aktivnosti (TNFR 2). Oba receptora nalaze se na membrani kardiomiocita (7,8). Štetni učinci TNF- $\alpha$  ostvaruju se aktivacijom TNFR 1, što ima za posljedicu negativan inotropni učinak preko aktivacije neutralne sfingomijelinaze, kao i apoptozu kardiomiocita (7,8). Aktivacija TNFR 2 štiti miocite od hipoksičnog stresa i ishemijskog oštećenja, bez učinka na kontrakciju stanica. TNF- $\alpha$  aktivira metaloproteinaze koje razgrađuju ekstracelularni matriks (disrupcija kolagena tip 1), povećava aktivnost lipoproteinske lipaze i interferira s metabolizmom inzulina (8). IL-1 $\beta$  i IL-6 također uzrokuju neposredni negativno inotropni učinak (8). Proupalni citokini u sepsi uzrokuju remodeliranje lijevog ventrikula (LV) zahvaćajući miocitne i nemiocitne komponente srca (7,8). Mehanizmi remodeliranja LV su: promjena u biologiji miocita, promjene u ekstracelularnom matriksu i progresivni gubitak miocita (7,8). Posljedica je sistolička i dijastolička disfunkcija LV i poremećaj hemodinamskog statusa bolesnika.

Do sada je razvijen niz sustava i uređaja za monitoriranje hemodinamskog statusa, iako zlatni standard za sada još uvijek drži Swan-Ganzov kateter iz 1970. godine (9).

Danas je pozornost istraživača usmjerena prema dinamičkim pokazateljima kardiovaskularnog statusa (varijacija udarnog volumena i varijacija tlaka pulsa), koji pokazuju funkciju volumena/tlaka kontinuirano u vremenu, za razliku od statičkih pokazatelja (srednji venski tlak, srednji arterijski tlak, tlak u plućnoj arteriji i okluzijski tlak plućne arterije) koji pokazuju sliku kardiovaskularnog statusa u pojedinom vremenskom intervalu (10). Osim bolje ilustracije hemodinamskog statusa od novih se metoda očekuje da budu manje invazivne, jednostavnije za upotrebu te da poboljšaju ishod liječenja.

Varijacija udarnog volumena (SVV - *Stroke Volume Variation*) i varijacija tlaka pulsa (PPV - *Pulse Pressure Variation*) dobivene su upotrebom LiDCO tehnologije. U osnovi, radi se o promatranju interakcije kardiovaskularnog i dišnog sustava, tj. varijacije udarnog volumena i tlaka pulsa u jednom respiracijskom ciklusu (jednadžba 1. i 2.), te se na temelju dobivenih mjerenja pretpostavlja kako će pacijent reagirati na nadoknadu volumena.

Vrijednosti varijacije udarnog volumena veće od 10 % i tlaka pulsa veće od 13 % indikativne su za pozitivan odgovor na davanje tekućine (11,12).

## CILJ

Cilj ovog istraživanja je ispitati vrijednost varijacije udarnog volumena i tlaka pulsa kao dinamičkih pokazatelja predopterećenja srca u predviđanju odgovora na liječenje nadoknadom tekućine u bolesnika sa sepsom nakon velikih abdominalnih kirurških zahvata.

## METODE

Prospektivnom opservacijskom studijom, provedenom od rujna 2009. do prosinca 2011. godine u Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC-a Zagreb, bilo je obuhvaćeno 46 bolesnika u sepsi nakon velikih abdominalnih kirurških zahvata (22 muškarca u dobi od 46 $\pm$ 6 godina, APACHE II zbroj 26 $\pm$ 5; 24 žene u dobi od 41 $\pm$ 6 godina, APACHE II zbroj 24 $\pm$ 4). Svi su bolesnici potpisali informirani pristanak. Dijagnoza sepse postavljena je prema međunarodno definiranim kriterijima, temeljenima na kliničkim znakovima i laboratorijskim nalazima (3). U tablici 1. prikazani su mikroorganizmi izolirani iz hemokultura bolesnika obiju skupina, kao i primijenjeni antibiotik prema antibiogramu. Isključni kriteriji navedeni su u tablici 2.

Poslije prijma u Jedinicu intenzivnog liječenja, a nakon učinjenog kirurškog zahvata, bolesnici su i dalje bili orotrahealno intubirani, mehanički ventilirani.

Za sedaciju bolesnika korišten je midazolam u dozi 0,05-0,15 mg/kg/h. Analgezija je održavana sufentanilom u dozi 0,2-0,6  $\mu$ g/kg. Oba su lijeka primijenjena intravenski, kontinuirano preko perfuzora. Cirkulacijski nestabilni bolesnici imali su vazoaktivnu potporu arterenolom (1,2  $\mu$ g/kg/min) i izračunati su SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) zbrojevi. Doza arterenola i postavke ventilatora bile su tijekom razdoblja istraživanja konstantne.

Tablica 1.

Prikaz mikroorganizama izoliranih iz hemokultura obiju skupina bolesnika (VR i VNR) i primijenjeni antibiotici prema antibiogramu.

| Mikroorganizam izoliran iz hemokulture | Broj izolata |     | Primijenjeni antibiotici prema antibiogramu |
|--|--------------|-----|---|
|  | VR           | VNR |   |
| <i>S. aureus</i>                       | 2            | 4   | kloksacilin, klindamicin                    |
| <i>S. aureus MRSA</i>                  | 3            | 5   | teikoplanin, vankomicin                     |
| <i>S. koagulaza negativan</i>          | 3            | 2   | teikoplanin, vankomicin                     |
| <i>P. aeruginosa</i>                   | 6            | 9   | meropenem, kolistin                         |
| <i>K. pneumoniae ESBL</i>              | 3            | 5   | meropenem, cefepim                          |
| <i>A. baumannii</i>                    | 1            | 3   | meropenem                                   |
| Ukupno                                 | 46           |     |   |

VR-Volume Responders, VNR-Volume Non-Responders

Tablica 2.

Kriteriji isključivanja.

| Kriteriji isključivanja                             |
|---|
| LVEF<45 %   |
| Fibrilacija atrija                                  |
| Insuficijencija valvule aorte                       |
| Plućni edem   |
| Djeca   |
| Trudnice  |
| Bolesnici koj su primali terapiju litijem           |
| Bolesnici koji nisu potpisali informirani pristanak |

Modalitet ventilacijske potpore bio je IPPV (*Intermittent Positive Pressure Ventilation*), bez spontanog disanja. Postavke ventilatora (*Evita R XL, Draeger, Lubeck, Germany*) bile su: udio kisika u udahnutoj smjesi ( $FiO_2$ ; *Fractional Inspired Oxygen*) 0,4, frekvencija disanja (FD) 12 x/min; dišni volumen (TV; *Tidal Volume*) 7mL/kg, odnos inspiririj naspram ekspiririj (I:E) 1:2, pozitivni tlak na kraju izdaha (PEEP - *Positive End-Expiratory Pressure*) 5 cm H<sub>2</sub>O. Navedene postavke ventilatora održavale su normokapniju. Srčani ritam svih bolesnika bio je sinusni, što je potvrđeno EKG-om. Svim bolesnicima postavljen je dvoluminarni centralni venski kateter (CVK - *Arrow International, 7F, 20 cm, Athlore, Ireland*) punkcijom vene jugularis interne, a pozicija provjerena radiografski. Istovremeno je postavljena i intraarterijska kanila, punkcijom arterije kubitalis. Preko pretvarača sustav je spojen s primarnim monitorom (*Drager, Infinity Delta XL, Germany*) i sa LiDCO™ plus (*LiDCO, Cambridge, U.K.*) sekundarnim monitorom.

SVV, PPV, indeks udarnog volumena (SVI - *Stroke Volume Index*) i indeks minutnog volumena (CI - *Cardiac Index*) dobiveni su analizom krivulje pulsa koristeći LiDCO™plus tehnologiju u skladu s njenim ograničenjima (respiracijski volumen pri kontroliranoj mehaničkoj ventilaciji  $\geq 8$  mL/kg; pacijenti bez srčanih aritmija, bez prekomjernog pozitivnog tlaka na kraju ekspirija, PEEP <10 cm H<sub>2</sub>O, bez disfunkcije desne kli-

jetke i bez konkomitantne primjene vazodilatatora) a nakon učinjene početne kalibracije (13).

Za početnu kalibraciju sustava korišten je litijev klorid u količini od 0,3 mmola (2 mL) injiciran u CVK.

Istodobno su bilježeni srčani indeks (CI - *Cardiac Index*), srednji arterijski tlak (MAP - *Mean Arterial Pressure*), srčana frekvencija (HR - *Heart Rate*), doprema kisika ( $DO_2$ ; *Oxygen Delivery*), potrošnja kisika ( $VO_2$ ; *Oxygen Consumption*) i centralna venska saturacija kisikom ( $ScvO_2$ ; *Central Venous Oxygen Saturation*). Mjerenja su rađena tijekom 8 sati u kontinuitetu.

Tijekom navedenog razdoblja bolesnici su primili bolus tekućine od 500 mL 6 % hidroksietil škroba (130/0,4; Voluven, Fresenius Kabi) tijekom 30 minuta, nakon čega je promatran indeks udarnog volumena (SVI - *Stroke Volume Index*). Porast SVI  $\geq 15$  % bio je značajan, te su prema tome bolesnici podijeljeni u dvije skupine: oni koji su reagirali na bolus tekućine (VR - *Volume Responders*) i oni koji nisu reagirali na bolus tekućine (VNR - *Volume Non-Responders*).

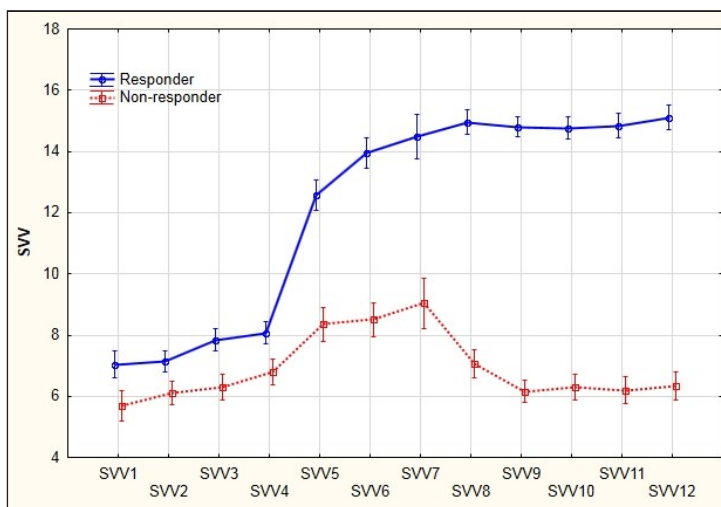
Ukupno je učinjeno 12 očitavanja navedenih pokazatelja za svakog bolesnika u obje skupine.

Dobiveni podaci uspoređeni su Studentovim t-testom. Korelacija je izračunata koristeći Pearsonov koeficijent. Vrijednosti  $P < 0,05$  smatrane su statistički značajnima.

## REZULTATI

Pozitivni odgovor na bolus 500 mL 6 % hidroksietil škroba primijećen je kod 26 (57,4 %) bolesnika. Početne vrijednosti varijacije udarnog volumena korelirale su s početnim vrijednostima varijacije tlaka pulsa ( $r=0,92$ ,  $P < 0,001$ ). I SVV i PPV su bili značajno viši u skupini bolesnika s pozitivnim odgovorom,

kao što je prikazano na tablici 3. Dinamika promjene i razlika u SVV, PPV i SVI između VR i VNR skupine bolesnika prikazana je grafički (graf. 1-3). I kod ostalih izmjerenih hemodinamskih vrijednosti utvrđena je statistički značajna razlika između dviju ispitivanih skupina. Jedino se vrijednosti DO<sub>2</sub> nisu statistički značajno razlikovale između VR i VNR skupine bolesnika (tablica 4). Nije bilo razlike između AUROC (Area Under Receiver Operating Characteristic) krivulja za SVV (0,96; 95 % konfidencijski interval 0,859-0,996), kako je i prikazano u graf. 4, niti za PPV (1,000; 95 % konfidencijski interval 0,923-1,00), graf. 5. Optimalna vrijednost diskriminacijskog praga između skupina bila je 10 % za SVV (osjetljivost 96,15 %, specifičnost 100 %) i 12 % za PPV (osjetljivost 100 %, specifičnost 100 %).



Graf. 1. SVV prije i nakon davanja bolusa tekućine.

Tablica 3.

Vrijednosti indeksa udarnog volumena, varijacije udarnog volumena (SVV) i tlaka pulsa (PPV) u obje ispitivane skupine.

|     | SVI (ml/m2/otkucaj) | SVV (%)  | P<0,001 | PPV (%)  | P<0,001 |
|-----|---------------------|----------|---------|----------|---------|
| VR  | 45±8                | 14,4±3,3 |         | 15,2±4,1 |         |
| VNR | 30±5                | 7,1±3,1  |         | 7,4±4,5  |         |

VR-Volume Responders, VNR-Volume Non-Responders.

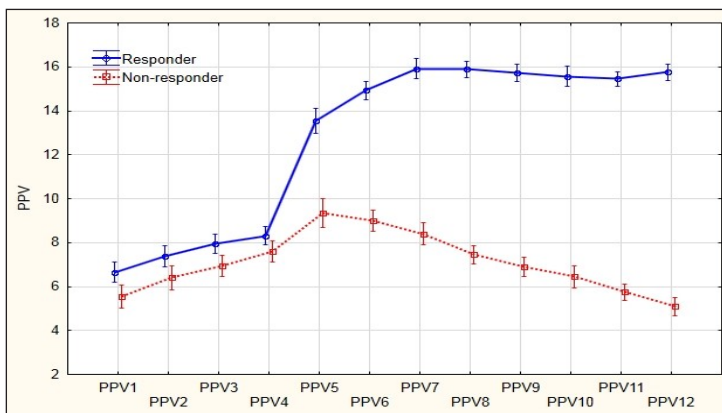
Tablica 4.

Ostale promatrane hemodinamske vrijednosti.

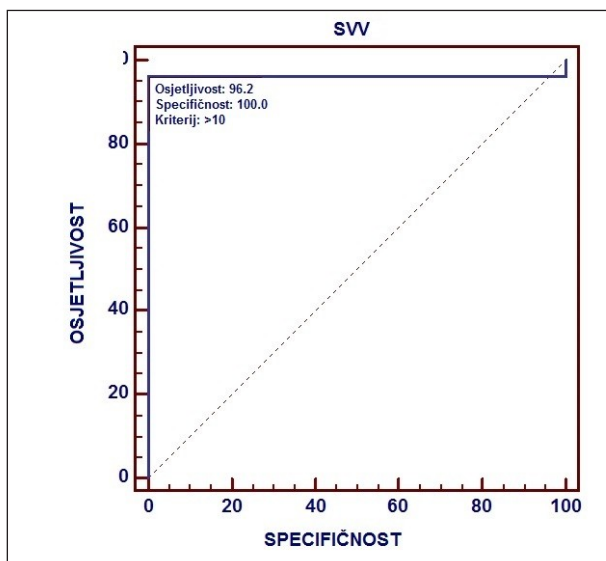
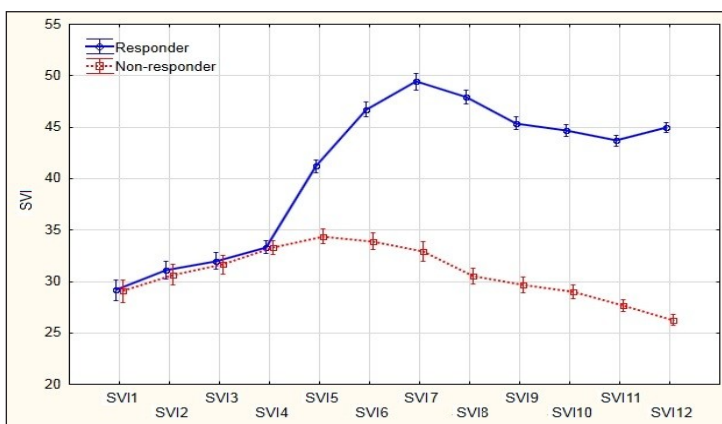
| Skupina           |     | N  | Srednja vrijednost | SD    | Srednja standardna pogreška | P      |
|-------------------|-----|----|--------------------|-------|-----------------------------|--------|
| HR                | VR  | 26 | 72,54              | 5,08  | 1,00                        | <0,001 |
|                   | VNR | 20 | 85,35              | 5,76  | 1,29                        |        |
| MAP               | VR  | 26 | 82,92              | 6,05  | 1,19                        | <0,001 |
|                   | VNR | 20 | 62,25              | 4,83  | 1,08                        |        |
| DO <sub>2</sub>   | VR  | 26 | 1020,50            | 64,31 | 12,61                       | 0,268  |
|                   | VNR | 20 | 1003,35            | 25,87 | 5,79                        |        |
| VO <sub>2</sub>   | VR  | 26 | 229,08             | 13,17 | 2,58                        | <0,001 |
|                   | VNR | 20 | 247,55             | 6,39  | 1,43                        |        |
| ScvO <sub>2</sub> | VR  | 26 | 72,50              | 1,70  | 0,33                        | <0,001 |
|                   | VNR | 20 | 76,25              | 1,33  | 0,30                        |        |
| CI                | VR  | 26 | 3,80               | 0,19  | 0,04                        | <0,001 |
|                   | VNR | 20 | 2,89               | 0,30  | 0,07                        |        |

(VR – Volume Responders; VNR – Volume Non-Responders)

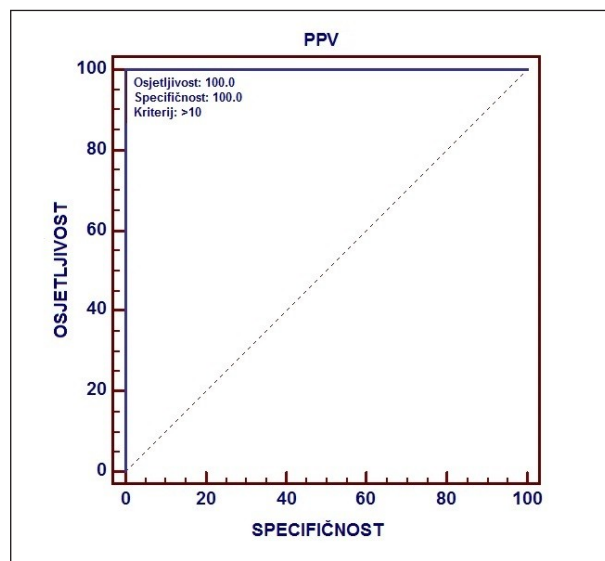
Graf. 2. PPV prije i nakon davanja bolusa tekućine.



Graf. 3. SVI prije i nakon davanja bolusa tekućine.



Graf. 4. AUROC za SVI.



Graf. 5. AUROC za PPV.

Jednadžba 1. Izračun varijacije tlaka pulsa (PPV).

$$PPV = \frac{PP_{maks} - PP_{min}}{(PP_{maks} + PP_{min}) / 2} \times 100$$

Jednadžba 2. Izračun varijacije udarnog volumena (SVI).

$$SVI = \frac{SV_{maks} - SV_{min}}{(SV_{maks} + SV_{min}) / 2} \times 100$$

## RASPRAVA

Navedeni rezultati istraživanja pokazuju da se varijacije udarnog volumena i tlaka pulsa mogu koristiti u procjeni nadoknade volumena u pacijenata sa sepsom. To pokazuju značajno više vrijednosti navedenih parametara u bolesnika u kojih je primijećen signifikantan porast indeksa udarnog volumena nakon primjene bolusa koloida – 500 mL 6 % hidroksietil škroba. Izmjerenе vrijednosti varijacije udarnog volumena i tlaka u obje skupine pacijenata u skladu su s dosadašnjim spoznajama iz literature (11-16). Noviji literaturni podaci još uvijek nisu odgovorili na pitanje koji je parametar SVV ili PPV bolji pokazatelj odgovora na nadoknadu volumena. Meta analiza provedena od Marika i sur. daje prednost PPV-u, što je donekle iznenađujuće, budući da fiziološki udarni volumen srca dovodi do promjene u tlaku pulsa (17). Bitno je i koja se otopina koristi u nadoknadi volumena, koloidna ili kristaloidna, volumen i brzina primjene. Rad Trofa i sur. daje prednost koloidima koji primijenjeni u malim brzo danim volumenima dovode do značajnog porasta volumena na kraju diastole desnog ventrikula (18). Ceconi i sur. postupno su davali koloidnu otopinu do porasta središnjeg venskog tlaka za 2 mm Hg, što je imalo za posljedicu i porast intravaskularnog protoka (19).

Istraživanje se razlikuje od ranijih po tome što je indikator pozitivnog odgovora na nadoknadu volumena primjenom koloida u ovoj studiji bio SVI. Istraživani su pacijenti nakon velikih abdominalnih zahvata u sepsi, za razliku od drugih kirurških/anestezioških (uglavnom neurokirurških i kardiokirurških) područja ekspertize. Međutim, zanimljivo je da su dobiveni rezultati slični.

Kako je u sepsi važna inicijalna brza nadoknada intravaskularnog cirkulirajućeg volumena, a srčana depresija ima važnu ulogu u nastajanju šoka u septičnih pacijenata, nužna je što preciznija procjena sposobnosti kardiovaskularnog sustava u prihvaćanju bolusa tekućine – tu je uočena vrijednost dinamičkih hemodinamskih parametara varijacije udarnog volumena i tlaka pulsa u promatranoj populaciji.

Razumije se, kao i u svakom istraživanju i ovdje postoje nedostaci. Među njima treba istaknuti specifičnost promatrane populacije – kirurški bolesnici nakon laparotomije (i što je važnije, anestezije) i relativno mali broj subjekata.

U vrijeme pisanja ovog rada u tijeku su istraživanja koja pokušavaju preciznije definirati skupine bolesnika u kojih se mogu koristiti SVV i PPV (20).

Upitna je korist primjene tehnologije analize krivulje pulsa u dvije skupine bolesnika. Prvu skupinu čine oni

sa srčanim aritmijama, a drugu bolesnici na terapiji vazoaktivnim lijekovima. Naime, i jedna i druga skupina predstavljaju kritične bolesnike u kojih je potreban što manje invazivan hemodinamski nadzor, u cilju sprječavanja mogućih komplikacija.

Rezultati istraživanja u literaturi su dvojaki: jedni ne vide prepreke u korištenju ovog monitoringa u bolesnika sa srčanim aritmijama i na terapiji vazoaktivnim lijekovima te interpretaciji dobivenih mjerenja, dok su drugi skeptični prema monitoringu (17, 19-26).

## ZAKLJUČAK

Rezultati provedenog istraživanja u skladu su s očekivanjima i pretpostavkama izgrađenima na dosadašnjim spoznajama iz literature. Ako su zadovoljeni svi standardi i preduvjeti za primjenu LiDCO™plus monitora, dobiveni podaci o varijaciji udarnog volumena i tlaka pulsa u bolesnika sa sepsom dobri su pokazatelji preopterećenja, a kao takvi mogu se koristiti u ciljanoj nadoknadi volumena kod bolesnika sa sepsom. Međutim, za definitivnu potvrdu vrijednosti SVV i PPV u procjeni odgovora na terapiju volumenom u septičnih bolesnika potrebno je provesti daljnja istraživanja na većem broju bolesnika.

## LITERATURA

- Schlame M, Blanck TJ. Cardiovascular system. U: Gabrielli A, Layon AJ, Yu M, ur. Civetta, Taylor, & Kirby's Critical Care. 4. izdanje. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009, 682-97.
- [http://en.wikipedia.org/wiki/William\\_Harvey](http://en.wikipedia.org/wiki/William_Harvey)
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC i sur. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med 2003; 31: 1250-6.
- Spronk PE, Zandstra DF, Ince C. Bench-to bedside review: Sepsis is a disease of the microcirculation. Crit Care Med 2004; 8: 462-8.
- De Backer D, Creteur J, Preiser JC i sur. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 98-104.
- Lush CW, Kvietys PR. Microvascular dysfunction in sepsis. Microcirculation 2000; 7: 83-101.
- Paschel T, Schonauer M, Thiele H i sur. Invasive assessment of bacterial endotoxin and inflammatory cytokines in patients with acute heart failure. Eur J Heart Failure 2003; 5: 609-14.
- Kumar A. Sepsis and septic shock. U: Gabrielli A, Layon AJ, Yu M, ur. Civetta, Taylor, & Kirby's Critical Care. 4. izdanje. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009, 855-92.

- 9 Swan HJ, Ganz W, Forrester J i sur. Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. *N Engl J Med* 1970; 283: 447-51.
- 10 Mathews L. Paradigm shift in hemodynamic monitoring. *Internet J Anesthesiol* 2007;11(2) DOI:10.5580/2817.
- 11 Michard F, Boussat S, Chemla D i sur. Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 134-8.
- 12 Berkenstadt H, Margalit N, Hadaani M i sur. Stroke volume variation as a predictor of fluid responsiveness in patients undergoing brain surgery. *Anesth Analg* 2001; 92: 984-9.
- 13 Kim H, Hadian M, Severyn D, Pinsky M. Cross-comparison of the trending accuracy of continuous cardiac output measurement devices in postoperation patients. Poster presentation SICEM, Brussels. *Crit Care* 2009;13(1):P209 DOI:10.1186/cc7373.
- 14 Brass P, Mills E, Latza J, Peters J, Berendes E. LiDCORapidTM and PICCOPlusTM preload response parameter validation study. ISICEM 2011 DOI:10
- 15 Willars C, Dada A, Green D. Functional haemodynamic monitoring – the relative merits of SVV, SPV and PPV as measured by the LiDCORapid in predicting fluid responsiveness in high-risk surgical patients. Poster presentation. 2011 DOI:10.1186/cc9486..
- 16 Zimmermann M, Feibicke T, Keyl C i sur. Accuracy of stroke volume variation compared with pleth variability index to predict fluid responsiveness in mechanically ventilated patients undergoing major surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27: 555-61.
- 17 Marik PE, Cavallazzi R, Vasu T, Hirani A. Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature. *Crit Care Med* 2009; 37: 2642-7. 1186/cc9481.
- 18 Trof RJ, Sukul SP, Twisk JW, Girbes AR, Groeneveld AB, Greater cardiac response of colloid than saline fluid loading in septic and non-septic critically ill patients with clinical hypovolemia. *Intensive Care Med* 2010; 36: 697-701
- 19 Cecconi M, Monti G, Hamilton MA i sur. Efficacy of functional hemodynamic parameters in predicting fluid responsiveness with pulse power analysis in surgical patients. *Minerva anesthesiologica* 2012; 78: 527-33.
- 20 Chew MS, Aneman A. Haemodynamic monitoring using arterial waveform analysis. *Curr Opin Crit Care* 2013; 19: 234-41.
- 21 Willars C, Dada A, Hughes T, Green D. Functional haemodynamic monitoring: the value of SVV as measured by the LiDCORapidTM in predicting fluid responsiveness in high risk vascular surgical patients. *Int J Surg* 2012; 10: 148-52.
- 22 Lamia B, Kim HK, Hefner A i sur. How accurate are different arterial pressure-derived estimates of cardiac output and stroke volume variation measures in critically ill patients? *Crit Care* 2008;12(suppl. 2): 40.
- 23 Hadian M, Severyn DA, Pinsky MR i sur. The effects of vasoactive drugs on pulse pressure and stroke volume variation in postoperative ventilated patients. *J Crit Care* 2011; 26: 328. e 1-8.
- 24 De Backer i sur. Pulse pressure variations to predict fluid responsiveness: influence of tidal volume. *Int Care Med* 2005; 31: 517-23. [PubMed: 15754196].
- 25 Pinsky M, Payen D. Functional hemodynamic monitoring. *Crit Care* 2005; 9: 566-72. [PubMed: 16356240].
- 26 Marik PE, Monnet X, Teboul JL. Hemodynamic parameters to guide fluid therapy. *Ann Int Care* 2011; 1: 1.

## S U M M A R Y

### STROKE VOLUME AND PULSE PRESSURE VARIATION ARE GOOD PREDICTORS OF FLUID RESPONSIVENESS IN SEPSIS PATIENTS

Ž. DRVAR, M. PAVLEK, V. DRVAR<sup>1</sup>, B. TOMAŠEVIĆ, R. BARONICA and M. PERIĆ

*Zagreb University Hospital Center, School of Medicine, University of Zagreb, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care and <sup>1</sup>The City of Zagreb Institute of Emergency Medicine, Zagreb, Croatia*

Stroke volume variation (SVV) and pulse pressure variation (PPV) are dynamic preload indicators. Specific interactions of the cardiovascular system and lungs under mechanical ventilation cause cyclic variations of SVV and PPV. Real time measurement of SVV and PPV by arterial pulse contour analysis is useful to predict volume responsiveness in septic patients. Results of a prospective, 2-year observational study conducted at Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, Zagreb University Hospital Center, are presented. Volume responders and non-responders were defined. Correlation between SVV, PPV, stroke volume index (SVI) and other hemodynamic data in septic patients was analyzed. The study was conducted from September 2009 to December 2011. Sepsis group included 46 patients (22 male, age 46±6, APACHE II score 26±5, and 24 female, age 41±6, APACHE II score 24±4) undergoing major abdominal surgery with clinically and laboratory confirmed sepsis, defined according to the international criteria. Exclusion criteria: patients with LVEF <45%, atrial fibrillation, aortic insufficiency, pulmonary edema, children, pregnant women, patients on lithium therapy, and patients who did not sign informed consent. Septic patients were divided into volume responders (VR) and volume non-responders (VNR). Responders were defined as patients with an increase in SVI of ≥15% after fluid loading. SVV, PPV and SVI were assessed by arterial pulse contour analysis using the LiDCO™ plus system continuously for 8 hours. Simultaneously, cardiac index (CI), mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR), oxygen delivery (DO<sub>2</sub>), oxygen consumption (VO<sub>2</sub>) and central venous oxygen saturation (ScvO<sub>2</sub>) were assessed. Hemodynamic data were recorded before and after fluid administration of 500 mL of 6% hydroxyethyl starch over 30 min. All patients were sedated with midazolam (0.05-0.15 mg/kg/h). Analgesia was maintained with sufentanil (0.2-0.6 µg/kg). All patients were intubated and mechanically ventilated (IPPV; FiO<sub>2</sub> 0.4; TV 7 mL/kg; PEEP 5 cm H<sub>2</sub>O) in sinus cardiac rhythm. Circulatory unstable patients had vasoactive support and SOFA scores calculated. Ventilator settings and dosage of vasoactive drugs were all kept constant during the study. Data were compared using Student's t-test. Correlation was estimated using Pearson's coefficient. The level of statistical significance was set at P<0.05. Positive response to fluid loading was present in 26 (57.4%) patients. Baseline SVV correlated with baseline PPV (r=0.92, P<0.001). SVV and PPV were significantly higher in responders than in nonresponders. SVV: 14.4±3.3 vs. 7.1±3.1; P<0.001. PPV: 15.2±4.1 vs. 7.4±4.5; P<0.001. Other hemodynamic parameters measured were statistically different between the two groups. Only DO<sub>2</sub> values showed no statistical significance between the responders and non-responders. There was no difference between the area under receiver operating characteristic curves of SVV (0.96; 95% confidence interval 0.859-0.996) and PPV (1.000; 95% confidence interval 0.93-1.000). Optimal threshold value for discrimination between VR and VNR was 10% for SVV (sensitivity 96.15%, specificity 100%) and 12% for PPV (sensitivity 100%, specificity 100%). In conclusion, SVV and PPV measured by LiDCO™ plus system are reliable predictors of fluid responsiveness in mechanically ventilated septic patients in sinus cardiac rhythm.

**Key words:** stroke volume index, stroke volume variation, pulse pressure variation, fluid therapy, sepsis