Usporedba statičnih i dinamičkih hemodinamskih parametara u procjeni cirkulirajućeg volumena

Bulum, Antonio

Master's thesis / Diplomski rad

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:668818

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Antonio Bulum

Usporedba statičkih i dinamičkih hemodinamskih parametara u procjeni cirkulirajućeg volumena

DIPLOMSKI RAD

ZAGREB, 2015.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Antonio Bulum

Usporedba statičkih i dinamičkih hemodinamskih parametara u procjeni cirkulirajućeg volumena

DIPLOMSKI RAD

ZAGREB, 2015.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje Medicinskog fakulteta u Zagrebu, Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod mentorstvom prof. dr. sc. Mladena Perića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2014./2015.

Mentor: prof. dr. sc. Mladen Perić, dr. med.

Popis i pojašnjenje kratica

JIL – jedinica intenzivnog liječenja

MODS – sindrom višestrukog zatajenja organa, od eng. multiple organ disfunction syndrome

MOFS – sindrom višestrukog zatajenja organa, od eng. multiple organ failure sydrome

DO_2 – doprema kisika, od eng. oxygen delivery

VO_2 – minutna potrošnja kisika, od eng. oxygen consumption

CO – srčani minutni volumen, od eng. cardiac output

PAC – plućni arterijski kateter, od eng. pulmonary arthery catheter

PCWP – plućni uklješteni kapilarni tlak, od eng. pulmonary capillary wedge pressure

SvO_2 – saturacija miješane venske krvi, od eng. mixed venous oxygen saturation

SVR – sistemni vaskularni otpor, od eng. systemic vascular resistance

PVR – plućni vaskularni otpor, od eng. pulmonary vascular resistance

CVT – centralni venski tlak

CVK – centralni venski kateter

SV – udarni volumen, od eng. stroke volume

NICO – neinvazivno mjerenje srčanog udarnog volumena, od eng. non - invasive cardiac output

PEEP – pozitivan tlak na kraju izdisaja, od eng. peek end-expiratory pressure

SVV – varijacija udarnog volumena, od eng. stroke volume variation

PPV – varijacija tlaka pulsa, od eng. pulse pressure variation

PAP – tlak u plućnoj arteriji, od eng. pulmonary artery pressure

LAP – tlak u lijevom atriju, od eng. left atrial pressure

LVEDP – završni dijastolički tlak u lijevom ventrikulu, od eng. left ventricular end-diastolic pressure

SPV – varijacija sistoličkog tlaka, od eng. systolic pressure variation

NAD+/NADH – nikotinamid-adenin-dinukleotid (oksidirani/reducirani oblik)

Sadržaj

1. Sažetak 0

2. Summary 0

3. Uvod 1

5. Usporedba statičkih (tlakova punjenja srca) i dinamičkih parametara 7

5.1. Tlakovi punjenja srca 7

5.1.1 Centralni venski tlak 7

5.1.2. Plućni uklješteni kapilarni tlak 9

5.2. Dinamički parametri hemodinamskog monitoringa 10

5.2.1. Opis monitoringa 10

5.2.2. Varijacija udarnog volumena 14

5.2.3. Varijacija tlaka pulsa 15

6. Budućnost hemodinamskog monitoringa 16

7. Zaključak 18

8. Zahvale 19

9. Literatura 20

10. Životopis 24

1. Sažetak

Bulum, Antonio

Usporedba statičkih i dinamičkih hemodinamskih parametara u procjeni cirkulirajućeg volumena

Procjena cirkulirajućeg volumena jedan je od najvažnijih, ali i najtežih postupaka kod liječenja pacijenata hospitaliziranih na jedinici intenzivnog liječenja. Još od početaka intenzivnog liječenja procjena intravaskularnog volumena s ciljem adekvatne nadoknade volumena tekućinama bila je u fokusu liječnika, pa ipak brojna istraživanja pokazuju da samo polovica hemodinamski nestabilnih pacijenata adekvatno reagira na nadoknadu volumena. Tlakovi punjenja srca, poput centralnog venskog tlaka te plućnog uklještenog kapilarnog tlaka, tradicionalno se koriste u procjeni cirkulirajućeg volumena i kao vodilja pri davanju tekućina. Međutim, studije provedene zadnja tri desetljeća uniformno pokazuju da tlakovi punjenja srca nisu adekvatni u procjeni volumena i odgovora na volumnu nadoknadu. Odnosno, centralni venski tlak nije adekvatan pokazatelj cirkulirajućeg volumena kod hemodinamski nestabilnih pacijenata. Sukladno tome, u zadnjem desetljeću, razvijen je niz minimalno invazivnih i neinvazivnih sustava monitoringa koji procjenu cirkulirajućeg volumena vrše mjereći dinamičke parametre. Ovi sustavi kontinuirano prate promjene udarnog volumena i tlaka pulsa mehanički ventiliranih pacijenata temeljem analize krivulje tlaka pulsa i ultrazvučnih Doppler metoda te na taj način vrše procjenu cirkulirajućeg volumena i odgovora pacijenta na nadoknadu volumena. Iako rezultati dosada provedenih istraživanja pokazuju obećavajuće rezultate, potreban je veći broj studija na većem broju pacijenata za kvalitetnu ocjenu dinamičkih parametara u procjeni cikulirajućeg volumena.

KLJUČNE RIJEČI: cirkulirajući volumen, centralni venski tlak, varijacija udarnog volumena, varijacija tlaka pulsa.

2. Summary

Bulum, Antonio

Comparison between static and dynamic hemodynamic parameters in the assessment of the circulating blood volume

The assessment of the circulating blood volume is one the most important, but also the most difficult procedures when treating patients hospitalised at the intensive care unit. Since the beginning of intesive care treatement the assessment of the intravascular volume with the goal of adequate fluid management has been in the centre of modern medicine, yet only half of hemodynamically unstable patients respond to a fluid challenge. Cardiac filling pressures, such as central venous pressure and pulmonary capillary wedge pressure, have been traditionally used to assess the circulating blood volume and guide fluid management. However, studies performed during the past three decades demonstrated that cardiac filling pressures are unable to adequately assess the circulating volume and predict fluid responsiveness. Or said otherwise, static parameter central venous pressure does not provide a valid assessment of the circulating blood volume of hemodynamically unstable patients. In accordance to that, a series of minimally invasive and noninvasive monitoring technologies to assess the circulating volume using dynamic parameters has been developed. These systems measure the changes in stroke volume and pulse pressure of mehanically ventilated patients continuously using the pulse contour analysis and Doppler methods to assess the circulating volume and predict fluid responsiveness. Although the results of studies conducted so far show promissing results, further research with more patients is needed in order to adequatley evaluate the dynamic parameters in their ability to assess the circulating blood volume.

KEY WORDS: circulating volume, central venous pressure, stroke volume variation, pulse pressure variation.

3. Uvod

Jedinica intenzivnog liječenja predstavlja posebno organizirani bolnički odjel koji pruža intenzivnu terapiju i monitoring pacijentima koji su teško bolesni i/ili hemodinamski nestabilni. Kao središnji dio tako organiziranog sustava medicinske skrbi nalazi se hemodinamski monitoring čiji je glavni cilj procjena i detekcija centralne i regionalne perfuzije tkiva kako bi se spriječila, ili barem reducirala na najmanju moguću mjeru, oštećenja tkiva nastala zbog nerazmjera dopreme i potrebe stanica i tkiva za kisikom.

Tijekom povijesti koncept jedinice intenzivnog liječenja i s njom pridruženog hemodinamskog nadzora se postupno razvijao od nadzora prirodnim osjetilima anesteziologa pa sve do najsuvremenijih sustava hemodinamskog nadzora poput LiDCOplus^{TM}, PiCCOplus^{TM} i FloTrac/Vigileo^{TM} sustava (Hadian M i sur., 2010). Tijekom tog vremena bilo je nekoliko prijelomnih trenutaka u evoluciji hemodinamskog monitoringa od kojih su svakako najvažniji razvoj kardijalne kateterizacije od strane Wernera Forssmana 1929. godine i uvod kateterizacije plućne arterije te termodilucijskih metoda putem Swan-Ganzova katetera, razvijenog još 1970. godine (Swan HJ i sur., 1970).

Radeći sam 1929., bez dopuštenja svojih nadređenih, Forssman je uveo urološki kateter kroz svoju vlastitu perifernu venu sve do desne strane svoga srca. Kako bi demonstrirao točan položaj katetera, napravio je rentgensku sliku koja pokazuje točan položaj katera te sve to skupa publicirao. Tada je njegova primarna zamisao bila razvitak metode za dopremu lijekova direktno u srce te će se tek desetak godina kasnije, radom Richardsa i Cournanda, kateterizacija upotrijebiti kao invazivna metoda monitoringa. Zbog revolucionarnog doprinosa kateterizacije dijagnostičkim, te kasnije i terapijskim, zahvatima u medicini spomenuti trojac je 1956. nagrađen i Nobelovom nagradom za medicinu. Međutim, nedostatak dotada razvijenih metoda bila je potreba fluoroskopije te vještine liječnika u vođenju i postavljanju katetera na pravom mjestu što je ograničavalo primjenu metode na kateterizacijske laboratorije. Taj nedostatak je riješen 1970. godine kada američki liječnici Jeremy Swan i William Ganz postavljaju maleni balon pri vrhu katetera koji služi kao svojevrsna vodilica te eliminira potrebu za fluoroskopijom i kateterizacijskim laboratorijem pridonoseći

uvodu metode u široku upotrebu. Već četiri desetljeća je Swan-Ganzov kateter prihvaćen kao zlatni standard u usporedbi s kojim se sve ostale metode hemodinamskog monitoringa uspoređuju skupa sa svojim prednostima i nedostacima koji su došli do izražaja tijekom godina primjene u hemodinamskom monitoringu. Njegov status zlatnog standarda bi se u budućnosti mogao promijeniti s obzirom da su najnoviji napretci u tehnologiji doveli do razvoja minimalno invazivnih i neinvazivnih metoda hemodinaskog monitoringa od kojih sam neke već naveo pri početku ovog odlomka. Za razliku od dosadašnjih metoda invazivnog hemodinamskog monitoringa koje zahtjevaju kateterizaciju i/ili centralni venski put što se povezivalo s brojnim komplikacijama, poput rupture plućne arterije, od novih se metoda očekuje da predočuju dinamičke parametre, budu manje invazivne, povezane s manje komplikacija, jednostavnije za primjenu te, najvažnije, da poboljšaju klinički ishod liječenja (Bossert T i sur., 2006).

4. Osnove hemodinamskog monitoringa

Osnovna uloga kardiovaskularnog sustava je doprema adekvatne količine kisika i hrane vitalnim organima. Sukladno tome, u kritično bolesnih pacijenata česta je hemodinamska nestabilnost. Kad su joj pridruženi znakovi nedovoljne organske ili tkivne perfuzije raznih uzroka, može se prezentirati znakovima krvotočnog urušaja, odnosno šoka. Šok se prezentira slikom simptoma, znakova i laboratorijskih nalaza koji su svi rezultat osnovnog poremećaja, tkivne hipoperfuzije (Ait-Oufella H i sur., 2011). U slučaju da pacijent preživi inicijalu fazu šoka, prijeti mu razvoj MODS-a, odnosno MOFS-a. MODS se definira kao stanje promijenjene funkcije dvaju ili više organskih sustava u kritično bolesnog pacijenta koje zahtjeva hitnu medicinsku intervenciju kako bi se postigla hemodinamska stabilnost te je jedan od glavnih uzroka smrti u JIL-u (Rippe JM, 2008). Kombinacija smanjene perfuzije organa, promjena u mikrocirkulaciji perifernih tkiva te opće hemodinamske nestabilnosti, koja rezultira globalnom tkivnom hipoperfuzijom, igra ključnu ulogu u njegovom nastanku i razvoju (Rivers E i sur., 2001). Za procjenu globalne i regionalne tkivne hipoperfuzije u takvim stanjima neophodan je hemodinamski monitoring. Naime, jedino pravovremenom i adekvatnom intervencijom može se korigirati hemodinamska nestabilnost i tkivna hipoperfuzija te spriječiti progresija prema MODS-u.

Rad u JIL-u čine sinergija između interpretacije monitoriranih parametara, brzog odlučivanja i adekvatne intervencije kako bi se mogao ispuniti jedan od osnovnih ciljeva liječenja: omogućiti u različitim patofiziološkim stanjima adekvatnu dopremu kisika (DO_2) prema aktualnim metaboličkim potrebama (VO_2) kako bi se odvijao aerobni metabolizam. I u suvremenoj medicini još je nejasno koliko pacijent profitira, a koliko se izlaže komplikacijama u slučaju invazivnijeg oblika monitoringa stoga je odabir optimalnog načina hemodinamskog monitoringa i dalje izazov te ovisi o karakteristikama pojedinog pacijenta te iskustvu pojedinih centara u liječenju kritično bolesnih pacijenata.

Hemodinamskim monitoringom dobivamo na uvid mnoštvo parametara za evaluaciju hemodinamskog stanja pacijenta a među najvažnijima su oni koji pokazuju trenutno stanje srčane funkcije. Procjena srčane, odnosno ventrikularne funkcije se temelji na mjerenjima tlačnih i volumnih parametara. Od tih, najviše korišten parametar ventrikularne fukcije je udarni volumen (CO) čija se procjena vrši termodilucijskom

metodom pomoću plućnog arterijskog katetera (PAC), iako pojedina istraživanja podupiru korištenje manje invazivnih metoda, puput transezofagealnog ultrazvuka (Singer M, 1993). Naime, lista komplikacija prilikom monitoringa pomoću PAC-a je velika zbog invazivnosti same metode, prilikom čega je najveći broj komplikacija prouzročen infekcijama, naročito pri dugotrajnom monitoringu (>7 dana) (Sise MJ i sur., 1981). Ipak, kod iskusnog osoblja komplikacije su rijetke i obično se mogu na vrijeme predvidjeti. Osim srčanog minutnog volumena, pomoću PAC-a se mogu mjeriti i drugi parametri koji govore o stanju pacijenta, poput plućnog uklještenog kapilarnog tlaka (PCWP), centralnog venskog tlaka (CVT) te saturacije miješane venske krvi (SvO_2) koja nam govori o oprskrbi i potrošnji, odnosno potrebi perifernih tkiva pacijenta za kisikom te se smatra indikatorom promjene srčanog minutnog volumena (Reinhart K, 1981). Međutim, treba imati na umu da normalna vrijednost SvO_2 ne isključuje poremećaj dostave kisika individualnim organima (Bihari D i sur., 1984). Zatim, određenim formulama iz dostupnih podataka možemo izračunati još hemodinamskih parametara, poput sistemnog vaskularnog otpora (SVR), plućnog vaskularnog otpora (PVR), i drugih.

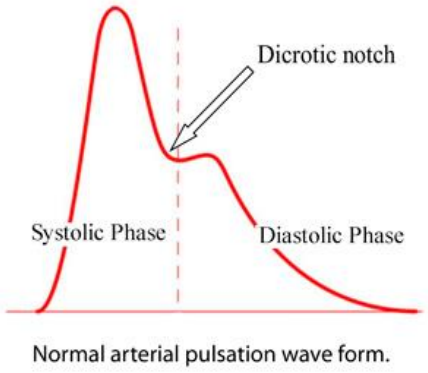
Za potrebe ovog rada, bitno je naglasiti da istraživanja nisu pokazala statistički značajnu razliku u učestalosti postoperativnih komplikacija ili konačnom ishodu kod pacijenata koji su nadzirani putem CVT-a mjerenog putem centralnog venskog katetra, o čemu će više riječi biti kasnije, od onih koji su nadzirani putem PAC-a (Tuman KJ, 1988).

Osim tlačnih i volumskih parametara u hemodinamskog monitoringu za procjenu stanja pacijenta mogu se koristiti i pojedini biokemijski markeri. Od njih je zasigurno klinički najzastupljenije mjerenje razine laktata u arterijskoj krvi. Brojna su istraživanja dokazala važnost praćenja razine laktata kod hemodinamski nestabilnih pacijenata, pri čemu se koncentracija laktata iznad 2 mmol/L smatra pokazateljem nedostatne oksigenacije čiji je glavni uzrok zatajenje cirkulacije s smanjenom tkivnom perfuzijom. (Mizok BA i Falk JL, 1992). Prisutnost povećane razine laktata definitivni je znak da treba ponovno evaluirati hemodinamski status pacijenta (Bakker J i sur., 1994).

Osim prethodno navedenih pretežno invazivnih metoda, razvojem tehnologije i moderne medicine došlo je i do razvoja neinvazivnih i manje invazivnih metoda hemodinaskog monitoringa, koji pružaju istu ili veću količinu informacija uz manje

rizika i komplikacija za samog pacijenta. U te metode spadaju svi postupci koji omogućuju praćenje srčanog minutnog volumena i drugih parametara bez potrebe za uvođenjem PAC-a poput analize krivulje tlaka pulsa, transezofagealnog ultrazvuka, mjerenja torakalne električne bioimpedance te drugih, pri čemu će u ovom radu biti naglasak na metodama analize krivulje tlaka pulsa (Chamos C i sur., 2013).

Analiza krivulje tlaka pulsa koristi krivulju arterijskog tlaka pulsa, koja se prati obično putem arterijskog katetera, kako bi izračunala udarni volumen, te onda množeći udarni volumen sa brojem udara u minuti, dolazi do vrijednosti srčanog minutnog volumena. Osnove metode su prvi put opisane već 1904. od strane Erlangera i Hookera i njihove hipoteze da je CO proporcionalan sa krivuljom arterijskog tlaka pulsa, međutim, veliki problem za hipotezu je popustljivost zida aorte, koja se povećava pri nižim tlakovima, a pada pri višim tlakovima, sprečavajući na taj način preveliko širenje lumena aorte (Erlanger J i Hooker DR, 1904). Taj problem je riješen tek 1983. razvojem algoritma od strane Wesselinga i suradnika kojim je kompenzirana nelinearna vrijednost popustljivosti te je na taj način omogućen izračun udarnog volumena integrirajući površinu ispod krivulje arterijskog tlaka pulsa u njegovoj sistoličkoj fazi (Wesseling KH i sur.,1983).



Slika 1: Površina ispod krivulje arterijskog tlaka pulsa u sistoličkoj fazi je indikativna za vrijednost udarnog volumena. Preuzeto s: www.isakanyakumari.com

Nekoliko je komercijalnih sustava u upotrebi koji koriste analizu krivulje tlaka pulsa I možemo ih podijeliti u dvije grupe, ovisno o tome dali je prethodno potrebna kalibracija sustava ili ne. Od sustava koje sam ranije već spomenuo, svojevrsnu autokalibraciju imaju FloTrac/Vigileo^{TM} te LiDCOrapid^{TM} sustavi dok vanjsku

kalibraciju prije upotrebe zahtjevaju PiCCOplus^{TM} koji koristi metodu transpulmonalne termodilucije te LiDCOplus^{TM} koji koristi metodu dilucije litijevog klorida za istu svrhu. Nadalje, osim što se mogu koristiti za procjenu srčanog minutnog volumena, ovi sustavi se koriste i za procjenu odgovora na primjenu volumena, o čemu detaljnije u daljnjem tekstu.

Promatrajući prethodno navedeno te dosadašnju kliničku praksu lako se dolazi do dojma da je centar zanimanja hemodinamskog monitoringa primarno na lijevoj strani srca dok se desnoj strani srca često pridavao manji značaj. Međutim, adekvatna perfuzija i homeostaza organizma ovisi o urednoj fukciji obaju ventrikula što naročito dolazi do izražaja kod pacijenata u stanju septičkog šoka, akutnog respiratornog distres sindroma te pacijenata sa transplantacijom srca gdje više dolazi do izražaja poremećaj fukcije desnog ventrikula (Zwissler B i Briegel J, 1998).

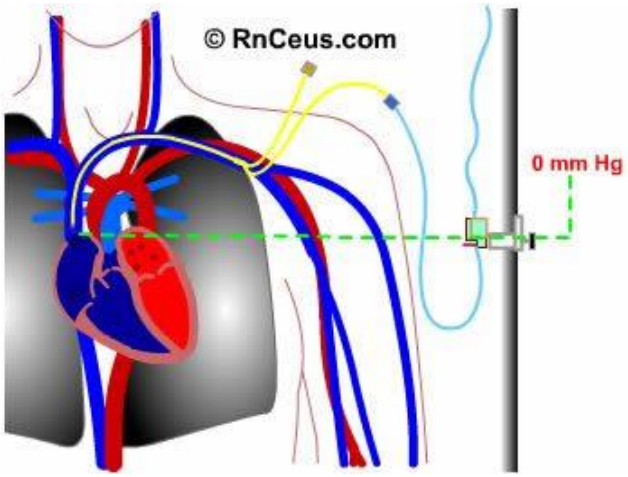
5. Usporedba statičkih (tlakova punjenja srca) i dinamičkih parametara

5.1. Tlakovi punjenja srca

5.1.1 Centralni venski tlak

Od statičkih, odnosno tlakova punjenja srca, kardiovaskularnog sustava najčešće se pribjegava mjerenju centalnog venskog tlaka. Mjerenje se vrši pomoći centralnog venskog katetra kojeg je prvi opisao Aubaniac još 1952. godine kao metodu kanuliranja poključne vene (v. Subclavia) u svrhu resuscitacije ranjenih vojnika na bojnom polju (Aubaniac R, 1952). Osim u potključnoj CVT se moje još mjeriti kateterom u gornjoj šupljoj (v. Jugularis interna) ili femoralnoj (v. Femoralis) veni.

Pritom se mjerenje provodi pomoću pretvarača tlaka koji je povezan s pacijentom putem sustava ispunjenog intravenskom tekućinom. Nakon dezinfekcije ruku, stavljanja rukavica i zaštitnog odjela kako bi se smanjio rizik od infekcije na najmanju moguću razinu, provjerava se da je sustav prohodan, da se u sustavu ne nalazi mjehurića zraka te da sustav ni na jednom mjestu nije presavijen niti oštećen kako bi se sprječile moguće komplikacije. Nakon što je pacijent polegnut u horizontalni položaj, te postavljen na način da je pretvarač tlaka u razini desnog atrija pacijenta (srednja aksilarna linija), pomoću trosmjernog ventila koji je dio sustava, pretvarač tlaka se prvo kalibrira na atmosferski tlak. Nakon što se promatranjem na monitoru uvidi da se pretvrarač kalibrirao, ventil se okreće na način da je otvoren prema pretvaraču i pacijentu te zatvoren prema sobnom zraku. Ubrzo se na monitoru pojavljuje krivulja centralnog venskog tlaka i srednja vrijednost CVT-a u mmHg. Nakon što se vrijednost ustali, podatak se zabilježi i pomoću ventila sustav se zatvara kako bi se opet mogao primijeniti za mjerenje CVT-a.



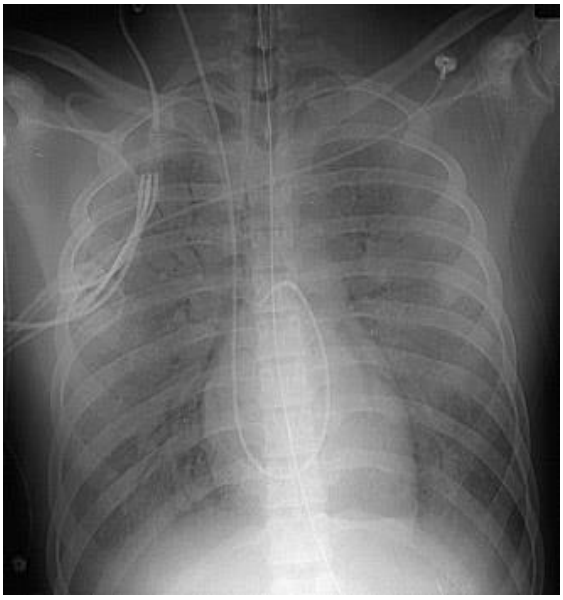
Slika 2: Pravilan položaj pretvarača tlaka u razini desnog atrija. Preuzeto s: www.RnCeus.com

Iako se već dugi niz godina CVT koristi za procjenu crikulirajućeg volumena sve veći broj istraživanja tvrdi da je povezanosti između vrijednosti CVT-a i cirkulirajućeg volumena manja nego što se trenutno smatra (Forrester JS, 1971; Kumar A i sur., 2004). Nadalje, pojedina istraživanja ukazuju na slabosti statičkih parametara poput CVT-a u procjenu odgovora kritično bolesnih pacijenata na nadoknadu volumena (Marik PE i sur., 2008). Zbog varijacija u intratorakalnom tlaku, venskom tonusu, popustljivosti te geometriji lijevog i desnog ventrikula, slaba je korelacija između CVT-a i završnog dijastoličkog tlaka u desnom ventrikulu. Zbog tih razloga je CVT preporučljivije koristit kao generalnu vodilju kod mjerenja volumnog opterećenja s većim naglaskom na promjenu njegove vrijednosti kroz vrijeme, nego na pojedinačna mjerenja (Magder S, 2006).

Kod spontano dišućeg, eupnoičnog pacijenta vrijednosti CVT-a se kreću od 0-5 mmHg, dok se kod pacijenata na mehaničkoj ventilaciji tolerira gornja vrijednost od 10 mmHg. Svaki porast CVT-a iznad 15 mmHg se smatra patološkim i pobuđuje sumnju na ozbiljnije patološko zbivanje poput kongestivnog srčanog zatajenja, srčane tamponade, plućnog srca, tenzijskog pneumotoraksa, itd. Značajniji porast CVT-a pri volumnom opterećenju upućuje na opasnost zatajenja srca.

5.1.2. Plućni uklješteni kapilarni tlak

Kao što je već prije spomenuto plućni uklješteni kapilarni tlak je jedan od parametara koji se mjere pomoću PAC-a (drugi uključuju CVT, PAP, CO, SvO_2, itd.). Mjerenje se provodi uvođenjem plućnog arterijskog katetera najčešće putem potključne (v. Subclavia) vene nakon što smo prethodno kalibrirali tlačni pretvarač. Za mjerenje PCWP-a kateter se uvodi 45-55 cm dok se na monitoru ne dobije kontinuirana krivulja tlaka s vrijednostima između 8 i 12 mmHg. Nakon postupka postavljanja se još radiološkom obradom provjeri pravilan položaj katetera.



Slika 3. Rendgenska slika normalnog položaja PAC-a. Preuzeto sa: www.bu.edu

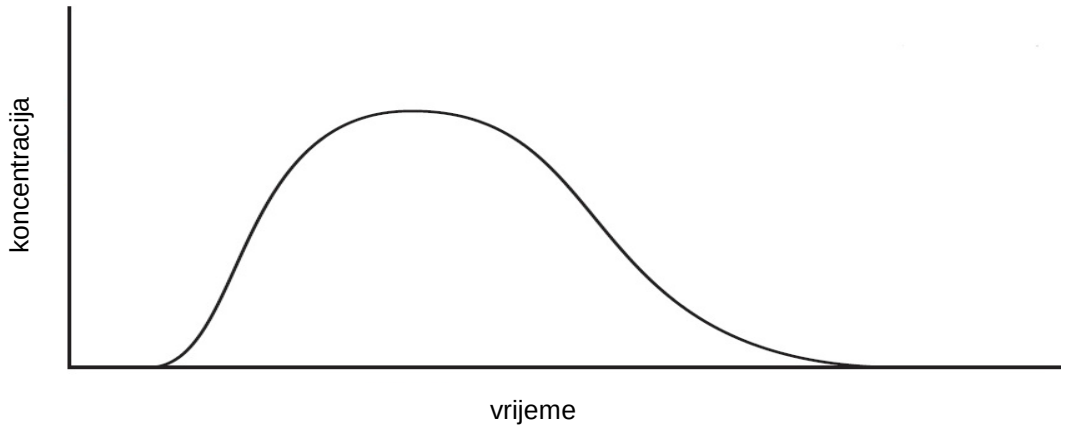
PCWP nam primarno služi za procjenu rada lijeve strane srca te pomoći njega možemo neizravno procijeniti tlak u lijevom atriju (LAP) te završni dijastolički tlak u lijevom ventrikulu (LVEDP). Na taj način se može procijeniti fukcija srca kao pumpe te predvidjeti pad funkcije i prijeteće komplikacije, poput plućnog edema, te se također koristi kao metoda za evaluaciju plućne hipertenzije. Međutim, veći broj istraživanja pokazuje slabosti PCWP u procjeni hemodinamskog stanja pacijenata, naročito u onih koji su hemodinamski nestabilni (Calvin JE i sur., 1981), što u kombinaciji sa potrebnim invazivnim pristupom, stvara potrebu za pronalaskom manje invazivnog i pouzdanijeg načina nadzora hemodinamski nestabilnih pacijenata.

5.2. Dinamički parametri hemodinamskig monitoringa

5.2.1 Opis monitoringa

Za razliku od CVT-a koji predočuje kardiovaskularni status pacijenta u datom trenutku, dinamički parametri (varijacija udarnog volumena, varijacija tlaka pulsa) pokazuju promjene volumena kroz vrijeme dajući na taj način vjerniji prikaz cirkulatornog stanja pacijenta.

Za mjerenje dinamičkih parametara razvijen je niz neinvazivnih ili manje invazivnih hemodinamskih sustava za monitoriranje, poput LiDCOplus^{TM}, PiCCOplus^{TM} i FloTrac/Vigileo^{TM} sustava. Od navedenih, LiDCOplus^{TM} sustav (LiDCO Ltd., Cambridge, Velika Britanija) se predstavlja kao prvi izbor NICO (non-invasive cardiac output) monitora. Način rada neinvazivnih hemodinamskih sustava za monitoriranje u svojim osnovama je isti. Za sustave koji se koriste mjerenjem dilucije neke indikatorske tvari, kao što je LiDCOplus^{TM}, mjeri se promjena koncentracije indikatora kroz vrijeme što formira krivulju promjene koncentracije kroz vrijeme (Rhodes A i Sunderland R, 2005).



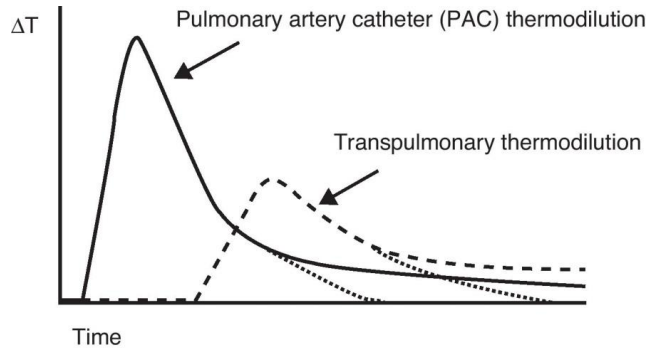
Slika 4. Prikaz krivulje promjene koncentracije indikatora kroz vrijeme

Kod termodilucijskih metoda, poput plućnog arterijskog katetera i PiCCO metode, umjesto promjene koncentracije indikatora koristi se promjena temperature kroz vrijeme što onda formira krivulju promjene temperature kroz vrijeme.

PAC je primjer pulmonalne termodilucijske metode za mjerenje srčanog minutnog volumena (Harvey S i sur., 2005). Može se koristiti za intermitentno i kontinuirano mjerenje minutnog volumena. Kod intermitentnog mjerenja bolus fiziološke otopine

sobne temperature se administrira putem PAC-a u desni atrij te miješa sa cirkulirajućom krvi na normalnoj tjelesnoj temperaturi. Promjena temperature cirkulirajuće krvi se zatim mjeri putem termorezistora na vrhu katetera te se pad temperature kroz vrijeme koristi za izračunavanje srčanog minutnog volumena. Pri kontinuiranom mjerenju koristi se kateter sa integriranim termalnim filamentnom koji zagrijava krv u gornjoj šupljoj veni. Na taj način se dobije kontinuirano mjerenje srčanog minutnog volumena kroz vrijeme, međutim dobivena vrijednost predstavlja medijan vrijednosti izmjerenih tijekom 2-9 minuta te ovisi o stabilnosti cirkulacije, tako da ne predstavlja vrijednosti u realnom vremenu.

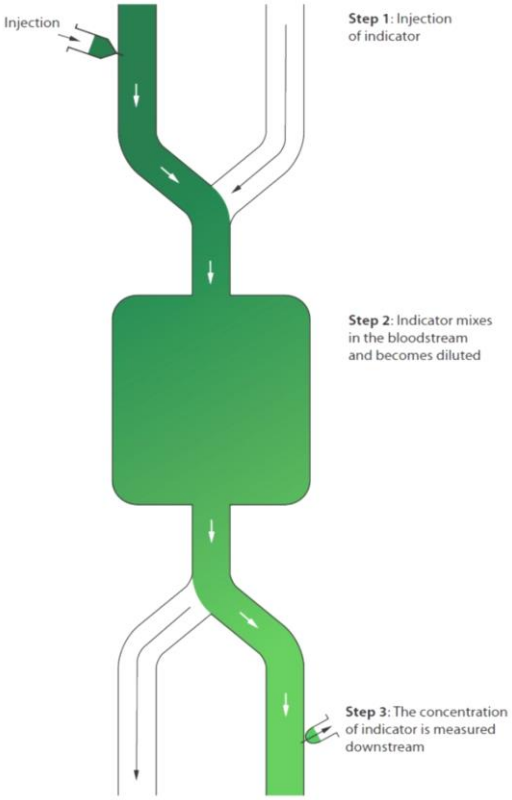
Pomoću transpulmonalnih termodilucijskih metoda, PiCCOplus^{TM} (Pulsion Medical Systems, Munchen, SR Njemačka) te FloTrac/Vigileo^{TM} (Edwards LIfesciences, SAD), srčani minutni volumen se može mjeriti putem centralnog venskog te femoralnog, brahijalnog ili aksilarnog arterijskog katetera umjesto katetera u pulmonalnoj arteriji. Slično PAC-u, mjeri se pad temperature pomoći termorezistora na kraju arterijskog katetera te se na taj način dobivena vrijednost srčanog minutnog volumena koristi za kalibraciju krivulje tlaka pulsa kako bi se dobio kontinuirani monitoring. Na slici 5. je prikazana usporedba krivulja promjene temperature kroz vrijeme kod pulmonalne i transpulmonalne termodilucije.



Slika 5. Prikaz krivulja promjene temperature kroz vrijeme kod PAC-a i transpulmonalne termodilucije. Preuzeto iz: García X i sur., 2011.

LiDCOplus^{TM} (LiDCO, London, UK) je pak metoda transpulmonalne dilucije indikatora, gdje se umjesto pada temperature, mjeri promjena koncentracije neke indikatorske tvari kroz vrijeme kako bi se dobila vrijednost srčanog minutnog

volumena. Pri intermitentnom mjerenju mala količina litijevog klorida (LiCl) se injicira putem cetralne ili periferne vene te se promjena koncentracije mjeri nizvodno pomoću senzora za litij u arterijskoj kanili pacijenta (prikazano na slici 6.). Intermitentno mjerenje se koristi kod kalibracije uređaja te se dalje preporuča svakih osam sati, kod pojave hemodinamske nestabilnosti ili promjene doza vazoaktivnih lijekova. Najnovija verzija LiDCO sustava za monitoriranje LiDCOrapid™ (LiDCO*Rapid*; LiDCO Group Ltd, London, UK) ne zahtjeva prethodnu kalibraciju (Jansen JR, 1995).

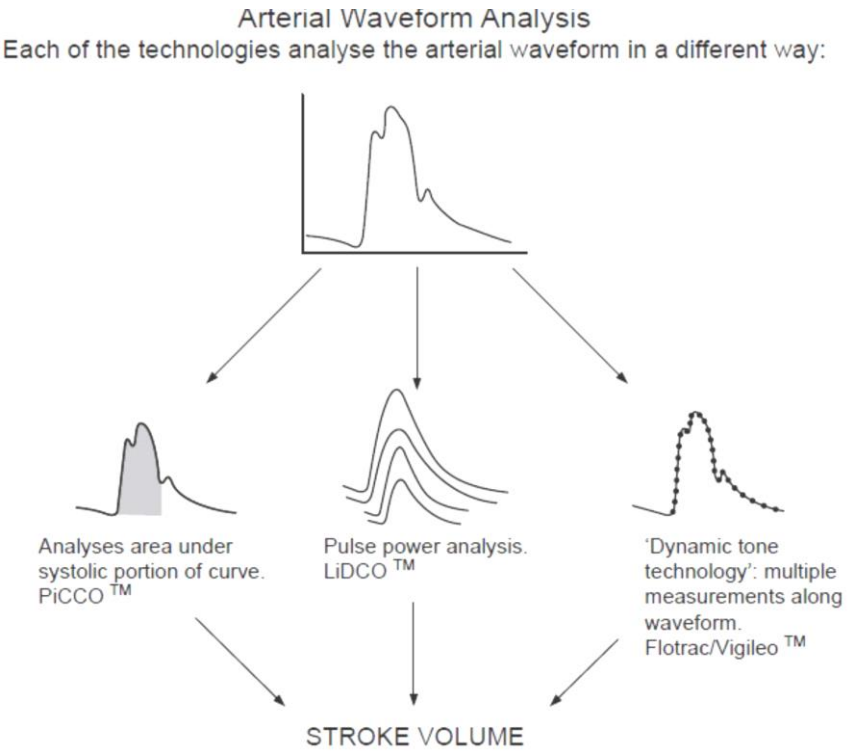


Slika 6. Prikaz načela rada metode dilucije indikatora za nadzor hemodinamike. Preuzeto sa: www.lidco.com

LiDCOplus™, PiCCOplus™ i FloTrac/Vigileo™ sustavi svi pružaju kontinuirane podatke o srčanom minutnom volumenu pomoću analize krivulje tlaka pulsa koristeći posebne algoritme kako bi izračunali vrijednosti srčanog minutnog volumena. Glavna prednost ovih sustava u usporedbi s PAC-om je njihova manja invazivnost, no imaju svoja ograničenja pri upotrebi u pojedinim kliničkim situacijama. Za LiDCOplus™ su ograničenja da pacijenti moraju biti bez srčanih aritmija, bez prekomjernog pozitivnog tlaka na kraju ekspirija, PEEP mora biti ≤10 cmH_2O, respiracijski volumen pri kontroliranoj mehaničkoj ventilaciji mora biti ≥8 mL/kg, pacijenti moraju biti bez disfunkcije desne klijetke i bez konkomitantne primjene vazodilatatora (Rhodes A i Sunderland R, 2005).

Svaki od ovih sustava na drugačiji način analizira krivulju tlaka pulsa. PiCCOplus™ analizira sistolički dio krivulje tlaka pulsa, FloTrac/Vigileo™ analizira krivulju 100 puta u sekundi tijekom 20 sekundi te se koristi statističkom analizom podataka pomoću prikladnih formula dok LiDCOplus™ analizira krivulju pomoći analize snage pulsa

(eng. pulse power analysis). Svi ti modaliteti analize su usporedbeno prikazani na slici 7 (Compton FD i sur., 2008)

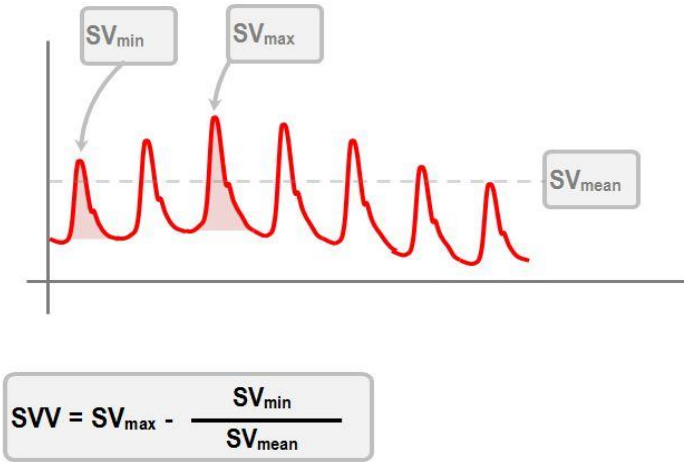


Slika 7. Prikaz kako različiti sustavi neinvazivnog hemodinamskog monitoringa analizom krivulje tlaka pulsa dolaze do vrijednosti udarnog volumena. Preuzeto iz: McCanny A i sur., 2013.

LiDCOplus™ parametri se mjere kod pacijenta sa postavljenim centralnim venskim kateterom preko gornje šuplje vene (v. Jugularis interna) ili potključne vene (v. Subclavia). Također se pacijentu postavlja i intraarterijska kanila, putem jedne od perifernih arterija (a. Radialis, a. Cubitalis, a. Femoralis) te je sustav preko tlačnog pretvarača i primarnog monitora povezan sa sekundarnim LiDCOplus™ monitorom. Za kalibraciju sustava koristi se litijev klorid (LiCl) u količini od 2 mL (0,3 mmol) nakon čega senzor za litij, povezan preko periferne arterije, detektira koncentraciju litijevih iona u arterijskoj krvi. Sustav zatim koristi informacije dobivene od krivulje arterijskog tlaka, promjene koncentracije litijevih iona kroz vrijeme te dobi, visine i težine pacijenta (koje se prethodno pokretanju sustava unose) te trajnom softverskom analizom krivulje tlaka pulsa daje informacije u realnom vremenu o varijaciji udarnog volumena (SVV) i varijaciji tlaka pulsa (PPV).

5.2.2 Varijacija udarnog volumena

Varijacija udarnog volumena (SVV) mjeri se analizom krivulje pulsa te se dobivena vrijednost ≥10% smatra indikativnom za pozitivni odgovor na davanje tekućine što je i glavna prediktivna vrijednost mjerenja SVV-a.

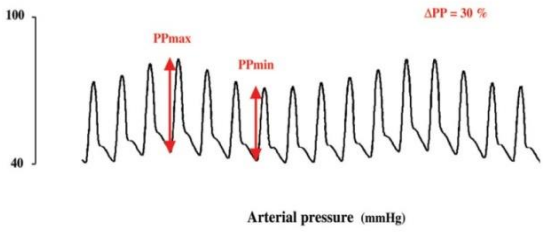


Slika 8. Prikaz varijacije krivulje udarnog volumena te formule za izračunavanje varijacije udarnog volumena. Preuzeto sa: www.derangedphysiology.com

Naime, istraživanja su pokazala da kod hemodinamski nestabilnih pacijenata i do 50% njih ne daje adekvatan odgovor na nadoknadu volumena zbog čega je potrebna kvalitetan i pouzdan marker kao vodilja za administraciju tekućina (Monnet X i Teboul JL, 2007). Tlakovi punjena srca (CVT, PCWP) često ne daju pouzdane informacije o srčanom predopterećenju te su loši prediktori odgovora na volumen te kao takvi nisu dobra vodilja kod nestabilnih pacijenata (Hofer CK i sur., 2005). Kao alternativa ovim statičkim metodama prezentira se dinamički pristup procjene odgovora na nadoknadu volumena praćenjem interakcija između pluća i srca kod mehanički ventiliranih pacijenata putem SVV-a (Michard F i Teboul JL, 2000). Konačnu potvrdu svoje kliničke valjanosti SVV je dobio u novijim istraživanjima gdje je promjena vrijednosti od 9,6% za FloTrac/Vigileo™ te 12,1% za PiCCO™plus bila prediktivna za odgovor na nadoknadu volumena dok su vrijednosti tlakova punjenja srca ponudile statistički beznačajne vrijednosti za procjenu odgovora na nadoknadu volumena (Hofer CK i sur., 2008). Osim već spomenutim sustavima (uključujući i LiDCO™plus) SVV se može mjeriti i može mjeriti i ehokardiografijom (De Backer D i Pinsky MR, 2007).

5.2.3. Varijacija tlaka pulsa

Osim za SVV, istraživanja su pokazala da i varijacija tlaka pulsa (PPV) ima pozitivan prediktivan odgovor pri procjeni cirkulirajućeg volumena i odgovora na nadoknadu volumena kod mehanički ventiliranih pacijenata (Feissel i sur., 2001). PPV pokazuje razliku između maksimalnog (PP_{max}) i minimalnog (PP_{min}) tlaka pulsa tijekom jednog mehaničkog udaha i izdaha. Za pravilno mjerenje krivulja tlaka pulsa i krivulja disanja trebaju biti mjerene simultano. Vrijednost PPV može biti izračunata automatski pomoću uređaja za monitoring ili ručno pomoću formule navedene ispod slike 9, ona vrijednost koja je iznad ≥13% je indikativna za pozitivan odgovor na davanje tekućine (Michard F i sur., 2000).



$$PPV(\%) = \frac{(PPmax-PPmin)}{(PPmax+PPmin)/2} * 100$$

Slika 2. Prikaz varijacije krivulje tlaka pulsa te formule za izračunavanje varijacije krivulje tlaka pulsa. Preuzeto sa: www.vytech.eu

Osim PPV-a i varijacija sistoličkog tlaka (SPV) koja izražava promjenu sistoličkog tlaka prilikom jednog mehaničkog dišnog ciklusa, je indikativna za pozitivan odgovor na davanje tekućine. Međutim, iako su oba parametra superiorni tlakovima punjena srca pri procjeni cirkulirajućeg volumena i odgovora na nadoknadu volumena, PPV ima veću specifičnost i senzitivnost od SPV-a (Kramer A i sur., 2004).

6. Budućnost hemodinamskog monitoringa

Ako promatramo prošlost hemodinamskog monitoringa, činjenice navedene u prethodnim poglavljima te rezultate najnovijih istraživanja možemo reći da se budućnost hemodinamskog monitoringa kreće putem dva smjera. Jedan od smjerova putem kojeg se razvija hemodamski monitoring u hemodinamski nestabilnih pacijenata je postupni pad u korištenju invazivnih metoda monitoringa, naročito PAC-a. Naime, invazivnost i upitna efikasnost metode su uzrokovale prijelaz prema manje invazivnim metodama koje daju istu ili veću količinu informacija o hemodinamskom stanju pacijenta, a uz bolju pouzdanost, te pritom zahtjevaju samo centralnu vensku ili arterijsku kateterizaciju (Pinsky MR, 2006). Drugi smjer je dokazano bolja učinkovitost i ishod liječenja kad se primjenjuje rana ciljana terapija za odgovarajućeg pacijenta, kao primjer kod kirurških pacijenata visokog rizika gdje se adekvatnom preoperativnom i ranom postoperativnom ciljanom terapijom poboljšava ishod liječenja i skraćuje vrijeme hospitalizacije (Shoemaker WC i sur., 1988.). Nadalje, funkcionalne metode hemodinamskog monitoringa, poput SVV-a I PPV-a koji su spomenuti u ovom radu, su već počele pokazivati svoju moguću korist u kliničkom radu, naročito pri odgovoru na nadoknadu volumena kako je već navedeno. Stoga je za pretpostaviti da će se u budućnosti hemodinamski monitoring fokusirati na mjerenje varijabli poput udarnog volumena, saturacije miješane venske krvi te arterijskog tlaka s obzirom da mogu pružiti većinu bitnih informacija o stanju pacijenta i odgovoru na terapiju, a moguć je neinvazivni i kontinuirani način mjerenja istih. Problem koji se javlja prilikom mjerenja tih varijabli je još relativno skupa oprema i potrošni materijal za uređaje kojima ih nadziremo, no u budućnosti se može očekivati smanjenje troškova, naročito ako se izbaci dio invazivnih metoda nadzora koje će uvođenjem funkcionalnog hemodinamskog monitoringa postati obsolentne.

Osim navedenog, pojedina istaživanja govore o prednosti kombiniranja varijabli hemodinskog stanja pacijenta s onima o metaboličkoj fukciji tijela s obzirom da je na početku ovog rada već navedeno da normalne vrijednosti parametara hemodinamskog stanja pacijenta ne isključuju poremećaj perfuzije i time hipoksiju, odnosno poremećaj metabolizma, individualnih organa te perifernih tkiva pacijenta. Pritom se kao mogući parametri za nadzor metabolizma koriste parcijalni tlakovi plinova u tkivima, pH te omjer NAD+/NADH, međutim njihova učinkovitost u nadzoru

hemodinamski nestabilnih pacijenata i njihovog odgovora na terapiju još mora biti dokazana (Clavijo-Alvarez JA i sur., 2005). Veza između ovih neivazivnih i kontinuiranih načina nadzora metaboličke funkcije organizma u kombinaciji s globalnim pokazateljima hemodinamskog stanja pacijenta možda bude i konačni smjer kojim će nas klinička praksa u budućnosti odvesti u dijagnostici i liječenju hemodinamski nestabilnih pacijenata.

7. Zaključak

Hemodinamski monitoring osnovni je dio procesa liječenja pacijenata hospitaliziranih na jedinici intenzivnog liječenja te osnovni način procjene njihovog cirkulirajućeg volumena i odgovora na nadoknadu volumena. U dosadašnjem radu monitoringom su se pratili uglavnom statički parameteri, odnosno tlakovi punjenja srca od kojih su najvažniji bili centralni venski tlak i plućni uklješteni kapilarni tlak mjereni pomoću centralnog venskog ili plućnog arterijskog katetra. Međutim, sve veći broj istraživanja i njihovi rezultati pokazuju da tlakovi punjenja srca, ponajprije centralni venski tlak, nisu dobar pokazatelj cirkulirajućeg volumena te nemaju pozitivnu prediktivnu vrijednost u odgovoru pacijenta na nadoknadu volumena. Ti rezultati, u kombinaciji sa invazivnim pristupom koji te metode nadzora zahtjevaju, učinile su centralni venski tlak obsolentnim te stvorile potrebu za novijim metodama hemodinamskog nadzora pacijenta koje će biti manje invazivne, povezane s manje komplikacija, jednostavnije za primjenu te poboljšati klinički ishod liječenja. Od novijih parametara hemodinaskog nadzora se također očekuje da budu dinamičkog karaktera, odnosno da pokazuju promjene hemodinamskog stanja pacijenta kroz vrijeme te na taj način pružaju više informacija uz manje nadziranih parametara te imaju veću pozitivnu prediktivnu vrijednost na terapijske intervencije kod pacijenta. Varijacija udarnog volumena i varijacija tlaka pulsa su među prvim dinamičkim parametrima koji su ušli u kliničku praksu te su rezultati dosadašnjih istraživanja i kliničkih pokusa obećavajući. Mjereni pomoću manje invazivnih i neinvazivnih metoda, davajući kontinuirane podatke o hemodinamskom stanju pacijenta te imajući izvrsne rezultate za primjenu rane ciljane terapije za odgovarajućeg pacijenta u budućnosti bi mogli u potpunosti zamijeniti dosadašnje metode mjerenja tlakova punjenja srca, poput centralnog venskog tlaka. U zaključku treba i spomenuti nedostatke ovih novih dinamskih metoda, primarno u njihovoj visokoj cijeni primjene, potrebe za viskokoobrazovanih i specijaliziranim osobljem na odjelu te najvažnije, još premalom broju provedenih studija na premalom uzorku pacijentata. Pa ipak, manja invazivnost te veća specifičnost i osjetljivost u odnosu na dosadašnje metode procjene cirkulirajućeg volumena pacijenta ohrabljuju za pretpostavku da bi ove metode hemodinamskog hadzora mogli ćešće viđati u budućnosti.

8. Zahvale

Veliko hvala mojem mentoru prof. dr. sc. Mladenu Periću, na nesebičnom pružanju najnovijih spoznaja iz područja medicine, na uloženom trudu, strpljenju i razumijevanju tijekom izrade mojeg diplomskog rada. Također hvala osoblju Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Kliničkog bolničkog centra Zagreb, na trudu i razumjevanju prilikom mojeg boravka na Klinici.

9. Literatura

1. Hadian M, Kim HK, Severyn DA, Pinsky MR. (2010). Cross-comparison of cardiac output trending accuracy of LiDCO, PiCCO, FloTrac and pulmonary artery catheters. *Crit Care Med,* 14(6):R212.
2. Swan HJ, Ganz W, Forrester J, et al. (1970). Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. *N Engl J Med,* 283:447-451.
3. Bossert T, Gummert JF, Bittner HB, Barten M, Walther T, Falk V, Mohr FW. (2006). Swan-Ganz catheter-induced severe complications in cardiac surgery: Right ventricular perforation, knotting, and rupture of a pulmonary Artery. *J Card Surg,* 21:292–295.
4. Ait-Oufella H, Lemoinne S, Boelle PY, Galbois A, Baudel JL, Lemant J, et al. (2011). Mottling score predicts survival in septic shock. *Intensive Care Med,* 37(5): 801–807.
5. Irwin JS, Rippe JM. (2008). *Irwin and Rippe's Intensive Care Medicine.* (Ur.) Rippe JM. (2008). Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins.
6. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. (2001). Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Eng J Med,* 345:1368–77.
7. Singer M. (1993). Esophageal Doppler monitoring of aortic blood flow: beat-by-beat cardiac output monitoring. *Int Anesthesiol Clin,* 31:99–125.
8. Sise MJ, Hollingsworth P, Brimm JE. (1981). Complications of the flow-directed pulmonary artery catheter: A prospective analysis in 219 patients. *Crit Care Med,* 9:315–320.
9. Reinhart K. (1988). Principles and practice of SvO_2 monitoring. *Intensive Care World,* 5:121–124.
10. Bihari D, Grimson A, Waterson M, Williams R. (1984). Tissue hypoxia during fulminant hepatic failure. *Crit Care Med,* 12:233–241.
11. Tuman KJ. (1988). Does pulmonary artery catheterization improve outcome in high risk cardiac surgery patients? *Anesth Analg,* 67:S237.
12. Mizok BA, Falk JL. (1992). Lactic acidosis in critical illness. *Crit Care Med,* 20:80–93.

13. Bakker J, Coffernils M, Leon M, Gris O, Vincent JL. (1994). Blood lactate levels are superior to oxygen-derived variables in predicting outcome in human septic shock. *CHEST J,* 99:956–962.
14. Chamos C, Vele L, Hamilton M, Cecconi M. (2013). Less invasive methods of advanced hemodynamic monitoring: principles, devices, and their role in the perioperative hemodynamic optimization. *Perioperative Med,* 2:19.
15. Erlanger J, Hooker DR. (1904). An experimental study of blood pressure and of pulse–pressure in man. *Johns Hopkins Hosp Rep,* 2:145–378.
16. Wesseling KH, de Wit B, Weber JAP, Ty SN. (1983). A simple device for the continuous measurement of cardiac output. *Adv Cardiovasc Phys,* 2:16–52.
17. Zwissler B, Briegel J. (1998). Right ventricular catheter. *Curr Opin Crit Care,* 4:177–183.
18. Aubaniac R. (1952). L'injection intraveineuse sons-claviculaire. *Press Med,* 1456.
19. Forrester JS et al. (1971). Filling pressures in the right and left sides of the heart in acute myocardial infarction: a reappraisal of central-venous-pressure monitoring. *N Engl J Med,* 285:190-193.
20. Kumar A, Anel R, Bunnell E, Habe K, Zanotti S, Marshall S, Parrillo JE. (2004). 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,* 32:691-699.
21. Marik PE, Baram M, Vahid B. (2008). Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. *Chest J,* 134:172-178.
22. Magder S. (2006). Central venous pressure: A useful but not so simple measurement. *Crit Care Med,* 34(8):2224–2227.
23. Calvin JE, Driedger AA, Sibbald WJ. (1981). Does the pulmonary capillary wedge pressure predict left ventricular preload in critically ill patients? *Crit Care Med,* 9(6):437-443
24. Rhodes A, Sunderland R. (2005). Arterial pulse power analysis: The LiDCOplus™ System. In: Pinsky M, Payen D, editors. Functional hemodynamic monitoring. Berlin, Heidelberg:Springer; 2005. p.183-92.
25. Harvey S, Harrison DA, Singer M, Ashcroft J, Jones CM, Elbourne D, et al. (2005). Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in

management of patients in intensive care (PAC-Man): a randomised controlled trial. *Lancet,* 366(9484):472–477.

26. García X, et al. (2011). Estimación del gasto cardíaco. Utilidad en la práctica clínica. Monitorización disponible invasiva y no invasiva. *Med Intensiva,* 35:552–61.
27. Jansen JR. (1995). The thermodilution method for the clinical assessment of cardiac output. *Intensive Care Med,* 21(8):691–697.
28. Compton FD, Zukunft B, Hoffmann C, Zidek W, Schaefer JH. (2008) Performance of a minimally invasive uncalibrated cardiac output monitoring system (FloTrac™/Vigileo™) in haemodynamically unstable patients. *Br J Anaesth*, 100(4):451-456
29. McCanny A, Colreavy F, Bakker J. (2013). Haemodynamic monitoring and management [pdf]. Preuzeto sa: http://pact.esicm.org/media/HaemMon%20and%20Mgt%208%20April%202013%20final.pdf
30. http://www.lidco.com/archives/LiDCOplus_brochure_1914.pdf
31. Monnet X, Teboul JL. (2007). Volume responsiveness. *Curr Opin Crit Care*, 13:549-53.
32. Hofer CK, Muller SM, Furrer L, Klaghofer R, Genoni M, Zollinger A. (2005) Stroke volume and pulse pressure variation for prediction of fluid responsiveness in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting. *Chest J,* 128:848-854.
33. Michard F, Teboul JL. (2000). Using heart-lung interactions to assess fluid responsiveness during mechanical ventilation. *Crit Care,* 4:282-289.
34. Hofer CK, Senn A, Weibel L, Zollinger A. (2008) Assessment of stroke volume variation for prediction of fluid responsiveness using the modified FloTrac and PiCCOplus system. *Crit Care Med,* 12(3):R82
35. De Backer D, Pinsky MR. (2007) Can one predict fluid responsiveness in spontaneously breathing patients? *Intensive Care Med,* 33(7):1111–1113.
36. Feissel M, Michard F, Mangin I, et al. (2001). Respiratory changes in aortic blood velocity as an indicator of fluid responsiveness in ventilated patients with septic shock. *Chest J,* 119:867-873.
37. Michard F, Boussat S, Chemla D, Anguel N, Mercat A, Lecarpentier Y, et al. (2000). Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid

responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med*, 162(1):134–138.

38. Kramer A, Zygun D, Hawes H, Easton P, Ferland A. (2004) Pulse pressure variation predicts fluid responsiveness following coronary artery bypass surgery. *Chest J,* 126(5):1563-1568.
39. Pinsky MR. (2006). Hemodynamic monitoring over the past 10 years. *Crit Care,* 10:117
40. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, Waxman K, Lee TS. (1988). Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *Chest J,* 94:1176-1186.
41. Clavijo-Alvarez JA, Sims CA, Soller B, Pinsky MR, Puyana JC. (2005). Monitoring skeletal muscle and subcutaneous tissue acidbase status and oxygenation during hemorrhagic shock and resuscitation. *Shock,* 24:270-275.

10. Životopis

Antonio Bulum rođen je 14.6.1990. godine u Metkoviću, Republika Hrvatska, kao najmlađe dijete u peteročlanoj obitelji. U Metkoviću pohađa i završava Osnovnu školu „Stjepana Radića“ te 2005. upisuje Gimnaziju Metković koju uspješno završava 2009. godine. Iste godine upisuje i Medicinski fakultet, Sveučilišta u Zagrebu. 2014. godine boravi mjesec dana u Klagenfurtu, Republika Austrija, na stručkoj praksi te iste godine osvaja i Dekanovu nagradu za izvrsnost. Posjeduje ESOL Cambridge certifikat (razina C2) iz engleskog jezika te certifikat razine B1 iz njemačkog jezika.