

Terapia ukierunkowana na cele (GDT) – refleksja, czy nadszedł już czas, aby ochłoniąć? *Goal Directed Therapy – is it time for a revision?*

Krzysztof Kusza

Katedra i Klinika Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu,
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu



Streszczenie

Wdrożenie analiz epidemiologicznych spowodowało, że nasza wiedza o skuteczności intensywnej terapii uległa weryfikacji. Okazało się, że dyscyplina ta cierpi na brak spektakularnego sukcesu na całym świecie. Dowiedziono, iż to raczej nie nowe technologie oraz doskonale skuteczne leki zmniejszą chorobowość i śmiertelność chorych leczonych w OIT, lecz wpływ na to zjawisko mogą mieć zdarzenia związane z poświęceniem większej liczby badań nad poszukiwaniem takich metod i konfiguracji postępowania leczniczego, które skutecznie pozwolą realizować techniki terapii powszechnie uznane już wcześniej za skuteczne. Koncepty związane z osiąganiem celów terapeutycznych w zakresie wybranych parametrów życiowych i laboratoryjnych pojawiły się pod koniec lat 90. i na początku XX wieku. Nazwano je terapią ukierunkowaną na cele (GDT – Goal Directed Therapy). Z upływem czasu stosowane algorytmy postępowania medycznego weryfikowano i dowodowano, że przedłużają one przeżycie chorych na stanowiskach IT, jednak nie zmniejszają śmiertelności. Taktykę osiągania celów terapeutycznych przeniesiono także na stanowiska znieczulenia i pojawiło się nowe pojęcie medyczne okołoperacyjna terapia ukierunkowana na cele (PGDT – Perioperative Goal Directed Therapy). Z aktualnych publikacji wynika jednak, że skuteczność takiego postępowania opartego na najbardziej wyszukanych algorytmach w procesie leczniczym nie zwalnia nas z refleksji nad koniecznością indywidualizowania procesu leczniczego. Ten artykuł poświęcono między innymi temu zagadnieniu. *Anestezjologia i Ratownictwo 2017; 11: 117-126.*

Słowa kluczowe: Terapia Ukierunkowana na Cele, Okołoperacyjna Terapia Ukierunkowana na Cele, pomiary dynamiki układu krążenia

Abstract

Epidemiological analyses have verified our knowledge on the effectiveness of intensive therapy. It became apparent that this field clearly lacks a global spectacular success. It was proven that the morbidity and mortality in patients treated at the ICU can be reduced not so much by new technologies and very effective drugs but rather as a result of more studies into the search for methods and configurations of therapeutic procedures, which would allow to effectively implement the therapeutic techniques already previously considered to be effective. The concepts related to the achievement of therapeutic goals relating to selected vital signs and laboratory parameters were developed in the late 1990s and early 20th century. They were called Goal Directed Therapy (GDT). Over time, the medical algorithms have been verified and proven to prolong the survival of ICU patients, but not to reduce mortality. The tactics to achieve therapeutic goals were also transferred to the anaesthesia stations, and Perioperative Goal Directed Therapy (PGDT) occurred as a new medical concept. According to current publications, however, the effectiveness of such management based on the most sophisticated algorithms in the therapeutic process does not relieve us of

the duty to reflect on the need to individualise the treatment process. This and other issues are the subject of this article. *Anestezjologia i Ratownictwo 2017; 11: 117-126.*

Keywords: Goal-Directed Therapy (GDT), Perioperative Goal-Directed Therapy, haemodynamic measurements

Kilkadziesiąt lat „uprawiania” intensywnej terapii i pochodzące stąd doświadczenia dowodzą, że osiągnięcie celów terapeutycznych u krytycznie chorych poprzez wspomaganie funkcji ich narządów przy zastosowaniu technologii medycznych oraz farmakologii zaawansowanej, które polegają na uzyskaniu wartości parametrów życiowych zbliżonych do fizjologicznych, niekoniecznie skutkuje odzyskaniem przez chorych dobrostanu oraz przeżycia. Zastosowanie nieskomplikowanych i skomplikowanych algorytmów postępowania leczniczego, opartych często o ogniwo prostego układu sprzężenia zwrotnego na wzór sprzężeń przysadkowo-narządowych, pozwalało przez pewien czas zachłysnąć się wdrażanymi technologiami związanymi z formami wentylacji mechanicznej, która umożliwiała skuteczne przeżycie tej grupie chorych cierpiących na niewydolność oddechową, która nie była związana bezpośrednio z patologią płucną. Techniki te zresztą powszechnie stosowano podczas zabiegów operacyjnych i to właśnie dzięki nim wspaniałe osiągnięcia chirurgii mogły mieć miejsce w medycynie. Pozyskiwanie zatem prawidłowych parametrów gazometrycznych krwi poprzez zwiększanie wartości FiO_2 , minimalizowanie niedoboru zasad poprzez stosowanie wlewu roztworu dwuwęglanów oraz dążenie za wszelką cenę do utrzymania w normie prężności CO_2 we krwi tętniczej pozwalały na chwilowe zachłysłnięcie się potęgą technik intensywnej terapii, kiedy to jeszcze nie analizowano jej skutków, a spektakularne wyleczenia nadawały procedurom intensywnej terapii znamiona „cudu” nieosiągalnego przez żadne inne dyscypliny medycyny. Wdrożenie analiz epidemiologicznych spowodowało jednak, że nasza wiedza o skuteczności intensywnej terapii uległa weryfikacji i że dyscyplina ta cierpi na brak spektakularnego sukcesu w procesie leczniczym prowadzonym w OIT na całym świecie. Wiedza ta skłoniła badaczy do zmiany strategii terapeutycznych, z których wynika, iż to raczej nie nowe technologie oraz cudowne leki zmniejszą chorobowość i śmiertelność chorych leczonych w OIT, lecz zdarzenia związane z poświęceniem większej liczby badań na poszukiwanie takich metod postępowania leczniczego, które skutecznie pozwolą realizować powszechnie

uznane już wcześniej za skuteczne techniki terapii. Innymi słowy, niewystarczającym jest „wiedzieć”, lecz wiedzieć powinno oznaczać „czynić” w praktyce lekarskiej. Myśląc jeszcze inaczej, aby uzyskać sukces nie wystarczy przy niskim SaO_2 zwiększyć FiO_2 , czasy takich algorytmów odeszły bezpowrotnie w zapomnienie, chociaż pamięć o nich ciągle kusi tych, którzy „nie widzieli, a więc i nie uwierzyli”.

Z doświadczenia zawodowego i badań wynika bowiem, że zachodzą dramatyczne różnice (SepNet Study Germany 2005) pomiędzy deklaracją stosowania się do zaleceń i wytycznych oraz algorytmów postępowania a faktycznym ich realizowaniem. Różnice pomiędzy potwierdzeniem a wykonaniem sięgają aż 90% niezrealizowanych, a zadeklarowanych czynności terapeutycznych. Należy także uwzględnić fakt, że istnieją interwencje natury edukacyjnej, które wykazują wysoką skuteczność i takie, które charakteryzują się niską wartością w tym zakresie. Nie ulega wątpliwości, opierając się na wnioskach przedstawionych w BMJ w roku 1998, że stałą skuteczność edukacyjną posiadają audyt, e-learning, warsztaty interaktywne, dyskusja, analiza przypadków, a mniejszą skuteczność edukacyjną wykazują niestety wykłady i konferencje. W poprawie wyników procesu leczniczego biorą zatem udział czynniki związane z organizacją ochrony zdrowia, zastosowaniem leków oraz algorytmów postępowania oraz poszukiwaniem technik wdrażania wytycznych, które zmniejszają chorobowość i śmiertelność. Jedną z takich technik, czy też filozofii, jest właśnie terapia ukierunkowana na cele (GDT). Między innymi na tej filozofii myślenia i leczenia oparte są wytyczne leczenia ciężkiej sepsy i wstrząsu septycznego, jako tych elementów, które mogą wpłynąć w kluczowy sposób na spadek śmiertelności w tym zespole chorobowym aż o 25% i taki właśnie był główny cel wdrożenia w życie treści zawartych w wytycznych SSC (Surviving Sepsis Campaign). Ten szczytny cel może być zrealizowany tylko wtedy, gdy rzeczywiste zastosowanie algorytmów w praktyce lekarskiej równe będzie liczbie deklaracji złożonych w tym obszarze, a właściwie liczba deklaracji musi być liczbą zrealizowanych w zgodzie z wytycznymi procesów leczniczych. Ten sposób postępowania

ma także ścisły związek ze zrozumieniem znaczenia pojęć ogólnie stosowanych, takich jak niezawodność, czyli zdolność do realizacji danego procesu, którego rezultatem jest np. przeżycie, oraz pojęcia zawodności, które obrazuje taką liczbę realizowanych procesów, które nie doprowadziły do osiągnięcia założonego celu, jakim jest przeżycie. Pojęcia te lub ich definicje pozwolą w przyszłości wyeliminować z procesu leczniczego te składowe, które są w nim zbędne w celu uzyskania przeżycia, a wdrożyć np. tylko jeden, który o przeżyciu zdecyduje. W przypadku technologii przemysłowych, np. produkcji samochodów, niezawodność sięga wartości 10^{-6} , co oznacza, że tylko co 100-tysięczny egzemplarz auta opuszczający linię produkcyjną jest wadliwy. W przypadku procesu leczniczego możliwość wystąpienia błędu wynosi 10^{-1} , co oznacza, że co dziesiąty chory nie będzie wyleczony tylko dlatego, że nie rozpoznano u niego choroby. Spostrzeżenie to potwierdza Mc Glynn (NEJM-2003), z którego wynika, że tylko około 55% populacji ludzi chorych otrzymuje taki rodzaj świadczenia medycznego, który jest w danej chorobie rekomendowany. Oznacza to, że tylko połowa chorych jest leczona z powodu choroby, na które chorują, natomiast pozostali są leczeni objawowo. Właśnie dlatego wdrażanie standardów do medycyny oraz nadzór nad nimi mogą spowodować wzrost liczby działań niezawodnych z wartości 10^{-1} aż do wartości 10^{-3} . Najlepszym dowodem na takie zachowania są standardy wdrażane w kardiologii i oparte na zastosowaniu technik kardiologii inwazyjnej w przypadku rozpoznania ostrego zespołu wieńcowego czy też stosowaniu beta-blokerów i aspiryny w celu zmniejszenia chorobowości i śmiertelności w wybranych grupach chorych.

Aby terapia ukierunkowana na cele miała sens należy przede wszystkim właściwie je określić. Jeśli zatem jednym z nich jest optymalizacja DO_2 , to już mniej oczywistym jest to, czy proces tej optymalizacji wpłynie korzystnie na zmiany zachodzące w tkankach odległych, gdyż niekiedy są one gotowe do wykorzystania zwiększonego strumienia tlenu. Między innymi z tego powodu w zbliżonym czasie obok koncepcji GDT pojawiły się koncepcje towarzyszące, bądź takie, które GDT mogą wesprzeć i należą do nich „Critical Care Bundles”, tym bardziej, że w określonych sytuacjach mogą one funkcjonować zupełnie niezależnie. Warto nie zapomnieć, że korzyści, które miały wynikać dla krytycznie chorych z heroicznej walki z wysokim poziomem występującej u nich glikemii, dość brutalnie obnażyło badanie zatytułowane „Nice

Sugar” The NICE-SUGAR Study Investigators N Engl J Med 2009, wykazujące niecelowość takiego postępowania. Zatem „Goal Directed Low Sugar Therapy” niekiedy nie było skuteczne, a w międzyczasie niejeden asystent OIT niekiedy otrzymał od szefa upomnienie z powodu zaniedbania dotyczącego utrzymania poziomu glikemii u chorych w zakresie od 81-108 mg%. W przypadku pakietów terapeutycznych mamy raczej na myśli grupę lub grupy wielu interwencji medycznych, które wdrażane wspólnie dają lepszy wynik leczniczy niż każda z nich wdrażana pojedynczo. Pakiety w związku z tym składają się z elementów, które mają pozwolić na osiągnięcie określonego ważnego punktu końcowego. Skupmy się na pakiecie wentylacyjnym, którego składowe pochodzą z wytycznych SSC. Jeśli jego elementami są: uniesienie wezgłowia do 45° , profilaktyka owrzodzenia stresowego, codzienne przerywanie sedacji w celu oceny stanu neurologicznego oraz profilaktyka choroby zakrzepowo-zatorowej, to właśnie te elementy stosowane razem, powinny wpłynąć na zmniejszenie częstości występowania VAP/1000 dni wentylacji mechanicznej, a co za tym idzie na zmniejszenie śmiertelności oraz kosztów leczenia związanych z terapią VAP.

W przypadku terapii ukierunkowanej na cele (GDT) interesuje nas realizowanie takiej techniki postępowania medycznego, w której niezbędna jest nam wiedza dotycząca wartości pewnych parametrów dynamiki układu krążenia, jak również wartości parametrów laboratoryjnych, które można uzyskać tylko dzięki zastosowaniu narzędzi służących do oceny dynamiki krążenia. Mamy więc na myśli zestaw takich elementów jak: MAP, CVP, PAOP, SV, SVV, EVLW, SvO_2 , $ScvO_2$, Htk itp., które to elementy mogą być zrealizowane poprzez zastosowanie odpowiednich narzędzi, jakimi są technologie medyczne, np. takie jak: PiCCO, LiDCO, NICO, Flow/Trac/Vigileo, Vigilans, Swan-Ganz, techniki impedancji oraz inne. Wiedza uzyskana na temat wartości tych parametrów pozwala na taką optymalizację strumienia tlenu poprzez właściwe miareczkowanie katecholamin, płynoterapii, technik wentylacji mechanicznej, ciągłego leczenia nerkozastępczego (CRRT), użycia preparatów krwi, antybiotykoterapii, że oczekiwane cele, jakimi są zmniejszenie chorobowości i śmiertelności, zostaną osiągnięte. Mamy zatem na myśli takie składowe GDT, którymi są GDFT (Goal Directed Fluid Therapy), GDHF (Goal Directed Hemodynamics Therapy), niektórzy twierdzą, że nawet GDNT (Goal Directed

Nutrition Therapy), być może w przyszłości (GDAMT) Goal Directed Anti-Microbe Therapy, które w rzeczy samej zmniejszą śmiertelność i złożą się na pojęcia o szerokim znaczeniu, które praktykujemy codziennie, a więc GDST (Goal Directed Surviving Therapy), co w rzeczywistości mknie w kierunku jeszcze większej ogólności, o której zawsze w medycynie warto pamiętać, a więc GDHT (Goal Directed Human Therapy).

Terapia ukierunkowana na cele a mikrokrążenie

Przepływ krwi przez mikrokrążenie jest głęboko upośledzony we wstrząsie. Badania doświadczalne sprzed kilkunastu lat, jak i te z kilku ostatnich, jednoznacznie potwierdzają, że utrzymanie właściwych parametrów dynamiki układu krążenia, w tym przede wszystkim utrzymanie w zakresach normy ciśnienia tętniczego krwi, w żaden sposób nie koreluje z zabezpieczeniem mikrokrążenia przed występującymi na jego poziomie ciężkimi zaburzeniami przepływu krwinek czerwonych, osocza krwi oraz leukocytów i limfocytów. Regulacja przepływu krwi jest zależna od wielu skomplikowanych czynników w skład, których wchodzi między innymi, drogi endokrynne, paraendokrynne, neuroendokrynne, czynniki śródbłonkowe, związki mioгенne, związki pochodzące z leukocytów i limfocytów i niezliczona liczba mechanizmów natury miejscowej, co czyni mikrokrążenie z jednej strony bardzo heterogennym, natomiast z drugiej strony nieprzewidywalnym oraz praktycznie niepoddającym się obiektywnej ocenie. Mikrokrążenie podlega zjawisku przecieku, który trudno oszacować, lecz może mieć on wpływ na błędną interpretację wyników otrzymanych po zastosowaniu typowych narzędzi pomiarowych podczas ich użycia w analizie hemodynamicznej ustroju człowieka.

Powyższe spostrzeżenia mają nam unaocznic, że procesy fizjopatologiczne przebiegające na poziomie mikrokrążenia nie mają często związku z właściwą odbudową wolemii, przywróceniem MAP do normy oraz optymalizacją CO. Fenomen nazwany po angielsku jako „cytopathic hypoxia” nie jest dobrze zbadany, a celem terapii, w tym również tej, którą nazywamy GDT, powinno być przywrócenie przepływu krwi przez mikrokrążenia. Takie zachowanie terapeutyczne można porównać do tak bardzo już sprawdzonego postępowania w zakresie leczenia ARDS, jakim jest prowadzenie manewrów rekrutacyjnych, których

celem jest otwarcie pęcherzyków płucnych i utrzymanie ich w takim stanie. Wyzwaniem dla współczesnej medycyny leczącej chorych krytycznie powinno być „otwarcie mikrokrążenia” dla komórek ustroju i utrzymanie go właśnie w takim stanie. Uzyskanie tego celu jest niezmiernie trudne, gdyż tkanki i narządy różnią się od siebie w budowie anatomicznej i histologicznej mikrokrążenia, a więc terapia związana z poddaniem mikrokrążenia przepływowi krwi jest niesłychanie trudna, a twierdzenia, które pojawiają się we współczesnej literaturze na temat przyżyciowej obserwacji mikrokrążenia u chorych w obrębie sieci naczyń języka z zastosowaniem ortogonalnej polaryzacji spektralnej, nie są w stanie odwzorować wizualizacji tych samych procesów analizowanych w badaniach doświadczalnych na zwierzętach, chociażby z zastosowaniem mikroskopii przyżyciowej. Stoi przed nami zadanie trudne, chociaż wielokrotnie nie zdajemy sobie sprawy z tego, że nasze zamierzone postępowanie w zupełnie innym celu terapeutycznym, może także wpływać na otwarcie mikrokrążenia. Mam na myśli między innymi ciągłą terapię nerkozastępczą (CRRT), jak i wszystkie terapie dążące do minimalizowania toksemii, w tym dializę wątrobową.

Dowodem na słuszność powyższego dowodu niech będzie krótka informacja o wpływie reaktywnych form tlenu i innych związków endogennych na mikrokrążenia szczura. Niech informacja ta uzmysłowi nam z jak poważnym wyzwaniem mamy do czynienia chcąc zrealizować zadanie, które miałyby polegać na „otwarceniu mikrokrążenia”.

Synteza prostaglandyn, dzięki aktywności enzymu cyklooksigenazy, staje się źródłem tlenowych metabolitów obecnych także w mikrokrążeniu. Te związki tlenu powodują rozszerzenie tętniczek w łożysku naczyniowym, działając na nie bezpośrednio, jak również poprzez aktywację syntezy EDRF (śródbłonkowego czynnika relaksującego). Dla przykładu, w mikrokrążeniu mózgowym, zarówno anion nadtlenkowy, jak i nadtlenek wodoru, działając pojedynczo powodują odwracalne rozszerzenie naczyń. Ich równoczesna obecność stać się może jednak przyczyną nieodwracalnego rozszerzenia naczyń ze względu na obecność grupy hydroksylowej.

W mięśniu dźwigaczu jądra u szczura nadtlenek wodoru powoduje przez reakcję z oksydazą ksantynową (w obecności nadtlenku dysmutazy), jak i po bezpośrednim pokryciu tym związkiem badanego mięśnia, rozszerzenie w nim arterioli. Sam anion

nadtlenkowy takiego efektu nie wywołuje. Dalej doświadczenie to ujawnia, że oksydaza ksantynowa, która uwalnia nadtlenek wodoru, nie wykazuje swojej aktywności, gdy powierzchnia mięśnia pokryta zostanie indometacyną, a stan mikrokrążenia w mięśniu jest niezmienny. W momencie, w którym jednak stężenie nadtlenu wodoru podwoimy, a zastosowane stężenie indometacyny będzie niezmiennione, reakcja mikrokrążenia w obecności nadtlenu ujawni się częściowo. Niezmieniona jest jednak przez cały okres doświadczenia reakcja na obecność kwasu arachidonowego, którego działanie jest całkowicie zablokowane przez indometacynę.

W mikrokrążeniu mózgowym kwas arachidonowy i bradykinina stają się przyczyną rozszerzenia tego łożyska poprzez powstałe w reakcji z cyklooksygenazą metabolity tlenu. W przypadku anoksji jednak zjawiska te przebiegają odmiennie i dotyczą także naczyń wieńcowych.

W mikrokrążeniu mięśnia dźwigacza jądra u szczura rozszerzenie tętniczek odbywa się całkowicie za pośrednictwem kwasu arachidonowego, podczas gdy działanie bradykininy na tym samym poziomie jest już tylko częściowo wyrażone poprzez pośrednictwo prostaglandyn. Jednocześnie odpowiedź mikrokrążenia w mięśniu na obecność bradykininy lub kwasu arachidonowego nie jest istotnie zmieniana poprzez pokrycie tego mięśnia wymiataczami anionu nadtlennego, nadtlenu wodoru, nadtlenu dysmutazy oraz katalazy.

Wolne rodniki tlenowe *in situ* powstają podczas reakcji Fentona (nadtlenek wodoru + siarczany żelaza). Obydwa związki, oprócz tego, że powodują rozszerzenie tętniczek w mózgu u kota, są także odpowiedzialne, przy dłuższej ekspozycji, za uszkodzenie śródbłonna naczyniowego o charakterze ogniskowym i przetrwałe rozszerzenia tętniczek nieustępujące nawet po usunięciu czynników sprawczych. Wolne rodniki tlenowe charakteryzują się krótkim okresem półtrwania przy dużej ich aktywności biologicznej. Związki, które nazywamy wymiataczami wolnych rodników tlenowych, muszą zatem w określonym czasie uzyskiwać odpowiednio wysokie stężenia, aby zabezpieczyć komórkę przed niszczącym działaniem wolnych rodników. Rodniki tlenowe wykazują aktywność chemotaktyczną i są przyczyną akumulacji leukocytów wielojądrowych. Z kolei rodniki tlenowe, uwalniane przez te leukocyty, stają się kolejnym źródłem kaskady zapoczątkowującej reakcję powstawania

następnych endonadtlenków. Czas, który upływa od akumulacji leukocytów do wystąpienia reakcji związanych z aktywnością wolnych rodników, jest różny w poszczególnych łożyskach naczyniowych. W mikrokrążeniu policzka świnki morskiej do reakcji związanej z akumulacją leukocytów po zadziałaniu oksydazy ksantynowej dochodzi w kilka minut. W mózgu kota natomiast w obecności kwasu arachidonowego, bradykininy i oksydazy ksantynowej, leukocyty nie pojawiają się w znamiennej ilości w obserwowanym polu przez wiele godzin później. Znacząca akumulacja leukocytów występuje dopiero po 24 godzinach od zadziałania czynników sprawczych. Czas dokonywanych obserwacji musi być zatem dostosowany do łożyska naczyniowego, które poddano badaniu.

Jednowartościowe związki powstające podczas redukcji tlenu są przyczyną przetrwałego rozszerzenia naczyń tętniczych. Dłużej trwająca ekspozycja na wolne rodniki tlenowe staje się przyczyną uszkodzenia łożyska naczyniowego. Polega ono na wysoce wzmożonej przepuszczalności śródbłonna naczyniowego dla białek i na ogniskowym uszkodzeniu śródbłonna. Związki te wykazują zdolność do przechodzenia przez błonę komórkową do wnętrza komórki, w którym ich czas przeżywalności wyraźnie się wydłuża, wzmacniając jednocześnie ich naczyniorozszerzający efekt. Wolne rodniki tlenowe należą do najważniejszych regulatorów zachowania się mikrokrążenia w ustroju. Są one także mediatorami najbardziej nieprawidłowych odpowiedzi ze strony łożyska naczyniowego w sytuacjach patologicznych. Uwalniane zostają w momencie, w którym rezerwy metaboliczne komórek są na wyczerpaniu. Mają one także wpływ na zależną od acetylocholino relaksację naczyń, zatem możliwy jest ich destrukcyjny wpływ na funkcję EDRF.

W tym świetle wpływ pozakomórkowych metabolitów tlenu na reakcje tętniczek, które równocześnie poddane są działaniu innych związków, jawi się ciągle jako skomplikowane zjawisko biologiczne, wymagające dalszych badań, szczególnie na poziomie krążenia mózgowego i w mięśniu szkieletowym.

Tlenek azotu i jego wpływ na mikrokrążenie oraz czynniki wpływające na hiperpolaryzację mięśni gładkich naczyń

L-arginina jest fizjologicznym prekursorem dla syntetyzowanego i uwalnianego przez śródbłonek

naczyń tlenku azotu (NO), który potwierdzenie swego biologicznego istnienia zawdzięcza odkryciu przez Furchotta i Zawadzkiego w 1980 roku związku nazwanego przez nich czynnikiem uwalnianym przez śródbłonek i powodującym rozszerzenie naczyń (EDRF).

Podczas biosyntezy tlenku azotu dochodzi do konwersji L-argininy z tlenem cząsteczkowym w obecności syntetazy NO. Proces ten może być hamowany przez różne analogi L-argininy takie jak: L-NMMA, NOLAG, L-NAME, L-NOARG [202]. Śródbłonkowa formacja NO wydaje się mieć krytyczne znaczenie w regulacji systemowego oporu naczyniowego. Podanie inhibitorów tlenku azotu powoduje spadek lokalnego przepływu krwi i powoduje wzrost ciśnienia tętniczego krwi. Zmiany zachodzące w metabolizmie L-argininy i wytwarzaniu NO mogą być odpowiedzialne za etiologię lub być czynnikiem usposabiającym do zaistnienia niewydolności naczyniowej. Dożylna infuzja L-argininy nie spowodowała przełomu w badaniach nad mechanizmem powstawania NO podczas doświadczeń przeprowadzanych *in vivo*, dowiodły one jednak, że takie postępowanie jest przyczyną spadku ciśnienia tętniczego krwi u chorych cierpiących na chorobę nadciśnieniową oraz u ludzi z prawidłowymi wartościami ciśnienia krwi. W innych badaniach infuzja L-argininy sprzyjała zależnemu od aktywności śródbłonka spadkowi oporu w tętnicy wieńcowej i w tętnicy przedramienia u chorych cierpiących na hipercholesterolemię. Dowiedziono także, że tlenek azotu odgrywa doniosłą rolę w utrzymaniu integralności błony śluzowej żołądka i jest ważnym regulatorem przepływu krwi w jej obrębie. Zaburzenia w syntezie NO lub w jego uwalnianiu mogą być powodem uszkodzeń błony śluzowej żołądka i w konsekwencji odpowiadać za jego owrzodzenia.

Jak już wspomniano, w różnych narządach, nie wykluczając mózgu, naczynia przedwłośniczkowe ujawniają swoją zdolność do spontanicznego kurczenia się i zarazem rozkurczania w określonym charakterystycznym dla nich rytmie, co objawia się oscylacyjnym przepływem krwi na poziomie lokalnym. Mechanizm powstawania tego zjawiska nadal nie jest do końca wyjaśniony. Folkow w 1964 roku sugerował, że za ten fenomen odpowiedzialne są znajdujące się w mięśniach gładkich naczyń specjalne komórki rozrusznikowe, które tworzą rozpościerającą się oscylującą błonę. Badania Hundleya i Bouskela dowiodły jednak, iż wyjaśnienie tego zagadnienia jest dużo bardziej skomplikowane.

Wiadomo jednak, że tlenek azotu jest uwalniany w sposób ciągły ze śródbłonka naczyń i prawdopodobnie odgrywa modulującą rolę w akcie, który ma związek ze zmianą kalibru naczynia. Badania elektrofizjologiczne *in vitro* i *in vivo* sugerują, że ciśnienie przezścienne ma istotny wpływ na napięcie mięśni gładkich naczyń i istotną rolę w tym procesie może odgrywać sam śródbłonek. Śródbłonkowy tlenek azotu oddziałuje na mięśnie gładkie naczyń poprzez stymulację rozpuszczalnej cykazy adenylowej i podnosi poziom aktywnego cGMP. Istnieje więc możliwość, że cGMP moduluje przewodnictwo w punkcie łączącym kanały jonowe, gdzie podstawową rolę modulującą przypisuje się cAMP. Puste miejsce pomiędzy istniejącymi kanałami jest zarezerwowane w tym rodzaju przewodnictwa dla jonów Ca^{++} . Alternatywnie rolę tę może odgrywać NO poprzez bezpośredni wpływ na zmiany w napięciu mięśni gładkich naczyń. Kolejne spostrzeżenia związane z analizowanym aspektem zagadnienia, dotyczą syntetazy tlenku azotu (NOS) i aktywności jej inhibitora L-NOARG.

Okazuje się, że zmiana średnicy naczynia zależna jest od pH. Podczas zjawiska hiperkapnii do rozszerzenia się naczyń dochodzi właśnie poprzez obniżenie się wartości pH, tak jak do ich skurczu może dojść po zablokowaniu aktywności syntetazy NO przez L-NOARG. Przy spadku pH z powodu hiperkapnii nie dochodzi jednak do stymulacji i wzmożonej aktywności syntetazy NO oraz zwiększonej produkcji cGMP, co oznacza, iż za rozszerzenie naczyń w tej sytuacji odpowiedzialna jest tylko niska wartość pH. Ta hipoteza nie jest do końca prawdziwa, gdyż Pelligrino i wsp. udowodnili, że istnieje hiperemiczna reakcja związana z hiperkapnią i w odpowiedzi na nią wzmożoną syntezą NO podczas lokalnych zaburzeń w przepływie krwi w ośrodkowym układzie nerwowym u szczura. Hipoksja jako taka podobnego zjawiska nie wywołuje.

Aktualnie coraz bardziej istotne znaczenie pośród czynników odpowiedzialnych za stan napięcia naczyń, obok roli śródbłonka w tym procesie, zaczyna odgrywać zjawisko nazywane hiperpolaryzacją mięśni gładkich ściany naczyniowej.

Egzogenny tlenek azotu może powodować według Garlanda i wsp. hiperpolaryzację mięśni gładkich naczyń. Natomiast od tego zjawiska zależy bezpośrednio aktywność śródbłonka, który w odpowiedzi na hiperpolaryzację uwalnia NO. Z drugiej strony, badania Chena i wsp. dowodzą zjawisk, w których relaksacja naczyń nie jest jednak bezpośrednio

związana z aktywnością tlenu azotu i produktów aktywności enzymatycznej cyklooksygenazy, gdyż po zastosowaniu ich inhibitorów hiperpolaryzacja nadal powoduje relaksację.

Istnieje zatem sugestia o nie do końca zidentyfikowanym, niezależnym od NO i prostacykliny, zależnym jednak od śródbłonna czynnikiem powodującym hiperpolaryzację (EDHF). Znikoma liczba publikacji donosi o bezpośredniej korelacji pomiędzy hiperpolaryzacją a relaksacją ściany naczyniowej po zahamowaniu ścieżki dla syntezy NO przez L-argininę-NO i ścieżki dla aktywności cyklooksygenazy przez indometacynę. Kolejno w badaniach Bryadena i Wellmana, Randa i Garlanda 1992, zidentyfikowano zjawiska, w których hiperpolaryzacja nie zawsze towarzyszyła rozszerzeniu światła naczynia.

Z oddzielnych badań wynika, że to acetylocholina jest odpowiedzialna za zależną od śródbłonna naczyni relaksację tętnicy wątrobowej u szczura.

Tlenek azotu może odgrywać tutaj rolę jednego z mediatorów reakcji, ponieważ acetylocholina, podnosząc poziom c-GMP, przyczynia się – pomimo obecności L-NOARG i powodującego bezpośredni skurcz naczyń roztworu 60 mM K⁺ – do ich całkowitego rozszerzenia. Dodatkowo, zależna od L-NOARG relaksacja była niezależna od oddziaływania indometacyny i nie towarzyszył jej wzrost zawartości c-GMP i c-AMP. Zatem nieprawdopodobne wydaje się, że ta naczyniorozszerzająca mediacja mogłaby pochodzić ze wzmożonej aktywności NO i prostacykliny. Niezależne od NO (L-NOARG zależne) rozszerzenie naczyń, które co prawda było zniesione w obecności roztworu K⁺ o stężeniu 60 mM, sugeruje, że w procesie hiperpolaryzacji przebiegającej z relaksacją swoją obecność wykazuje jakiś dodatkowy efekt błonowy. Kolejne badania potwierdziły, że acetylocholina powoduje rozszerzenie tętnicy wątrobowej u szczura, któremu ściśle towarzyszy hiperpolaryzacja komórek mięśni gładkich. Równocześnie udowodniono, że taka reakcja jest możliwa tylko wtedy, gdy śródbłonek naczynia jest nienaruszony. Hiperpolaryzacja nie musi być jednak tylko atrybutem uwalnianych przez śródbłonek NO i prostacykliny, gdyż doświadczenia z L-NOARG i indometacyną w jasny sposób tego dowiodły. W uzupełnieniu tego faktu wcześniejsze badania wykazały, że poziomy c-GMP i c-AMP, jako drugich posłańców aktywujących systemy NO i prostacykliny, były zmienione po stymulacji acetylocholiną w obecności L-NOARG.

Zależna od śródbłonna i niezależna od obecności L-NOARG i indometacyny hiperpolaryzacja została zarejestrowana w naczyniach wieńcowych świnki morskiej, w żyłę udowej szczura i w małych tętniczkach krezki szczura.

Sugeruje się także, iż zależna od endotelium hiperpolaryzacja sama w sobie odbywa się podczas otwarcia kanału dla jonów potasu, które powodują dezaktywację zależnego od różnicy potencjałów kanału wapniowego i w konsekwencji rozszerzenie mięśniówki ściany naczyń.

Konkludując można powiedzieć, że niezależna od NO relaksacja tętnicy wątrobowej u szczura w obecności acetylochliny była nierozłączna z hiperpolaryzacją mięśni gładkich naczyń. Znaleziona bliska korelacja pomiędzy relaksacją a hiperpolaryzacją staje się jeszcze jednym przyczynkiem do dalszych badań nad tym zagadnieniem.

GDT – refleksja nad uzasadnieniem stosowania w grupie chorych wysokiego ryzyka w okresie okołoperacyjnym

Dużą liczbę badań przeprowadzono w celu zaadaptowania koncepcji GDT w leczeniu chorych z wysokim ryzykiem zgonu w okresie okołoperacyjnym. Część tych badań to metaanalizy, z których wynika, że postępowanie zgodne z protokołami GDT wpływa na zmniejszenie liczby powikłań pooperacyjnych, zmniejszenie liczby pobytu dni w szpitalu po zabiegu operacyjnym oraz spadku śmiertelności w grupie chorych ze szczególnie wysokim ryzykiem zgonu (Boyd and Bennett 1999; Lees et al. 2009; Gurgel and do Nascimento 2011; Rhodes et al. 2010 Hamilton et al. 2011; Cecconi et al. 2013). Postępowanie lecznicze mające znamiona GDT stosowano w wielu salach operacyjnych. Wymienione wcześniej dowody medyczne zostały uznane za na tyle ważne, iż National Institute of Health and Care Excellence w 2011 roku w Wielkiej Brytanii wprowadził monitorowanie dynamiki układu krążenia z zastosowaniem oesophageal Doppler monitor (ODM), jako standard postępowania w grupie chorych z wysokim ryzykiem sercowym w okresie śródoperacyjnym i jako element realizacji strategii GDT. Trudno o silniejszą rekomendację postępowania medycznego, w którą angażują się instytucje państwa (UK). W konfrontacji do powyższej rekomendacji pozostała jednak znaczna grupa lekarzy poddających w wątpliwość celowość takiego postępowania.

Nie ulega wątpliwości, że dowody dla wąpiących w sens stosowania doktryny GDT przyniosły kłopoty z określeniem celów i przeprowadzeniem badań wielośrodkowych (Neil MacDonald and Rupert M Pearse 2011 oraz Maurizio Cecconi i Andrew Rhodes 2014), z których wynika, że wprowadzanie pakietu terapii ukierunkowanej na cele (GDT) wymaga właściwego doboru chorych i może przynosić także gorsze wyniki w procesie leczniczym. Oznacza to, że eskalowanie protokołu GDT w przypadku braku pozytywnej odpowiedzi przez chorych na jego składniki, w tym leczenie z zastosowaniem katecholamin, może skutkować zwiększoną chorobowością i śmiertelnością. Przedstawiona wątpliwość, według autorów, wynika między innymi z małej liczby badanych chorych, niejednorodnym ich doborze oraz różnych zabiegów i technik operacyjnych, którym chorzy zostali poddani. Staje się to nierzadko powodem do przeceniania oraz niedoceniań strategii GDT.

Czy istnieją dowody, że terapia ukierunkowana na cele może nie przynosić korzyści terapeutycznych?

Wzrasta liczba dowodów wynikająca z randomizowanych badań wielośrodkowych, że okołooperacyjna strategia postępowania według protokołu GDT nie zawsze przynosi korzyści w porównaniu do konwencjonalnej strategii dotyczącej płynoterapii, optymalizacji rzutu serca w oparciu o monitorowanie z zastosowaniem ODM, w zakresie chorobowości, powikłań pooperacyjnych oraz czasu trwania pobytu w szpitalu po zabiegu. Powyższe dotyczy między innymi chorych poddanych zabiegom w laparoskopowej chirurgii jelita grubego, rozległych zabiegom ginekologicznym i w chirurgii jelita grubego opartych na laparotomii. Wielośrodkowe badanie kliniczne OPTIMISE objęło 734 chorych poddanych rozległym operacjom w obrębie jamy brzusznej (żołądek, jelito cienkie, jelito grube), reprezentujących wysokie ryzyko wystąpienia powikłań. Wobec wszystkich badanych zastosowano algorytm postępowania ukierunkowanego na cel w oparciu o optymalizację parametrów rzutu serca i pozostałych parametrów dynamiki układu krążenia. R. Pears i wsp. udowodnili, że w przedziale czasu 30 dni, w grupie w której zastosowano algorytm optymalizacji rzutu serca nie uzyskano zmniejszenia liczby okołooperacyjnych powikłań, skrócenia czasu pobytu w szpitalu oraz spadku śmiertelności w porów-

naniu do grupy chorych leczonych standardowo. Potwierdzają powyższe obserwacje metaanalizy, które dotyczą badań przeprowadzonych niejednokrotnie więcej niż 10 lat temu w oparciu o niejednorodne protokoły postępowania oraz niejednorodne techniki monitorowania dynamiki układu krążenia. Nie należy ich zatem interpretować jako jednoznaczne zalecenia dotyczące maksymalizacji parametrów rzutu serca w sposób bezpośredni.

Wynika z tego, że aktualnie brakuje jednoznacznych dowodów określających grupy chorych i zabiegów operacyjnych, którym będą poddani oraz wskazania celu/celów, jaki należy osiągnąć stosując strategię GDT. Mnogość publikacji krytykujących taką taktykę postępowania leczniczego nakazuje zachowanie krytycyzmu, ostrożności oraz dystansu podczas jej wdrażania w sposób rutynowy (Minto G, Struthers R. Anaesthesia. 2012), (C Morris – Anaesthesia, 2013), (DRA Yates, SJ Davis, HE Milner, RJT Wilson BJA 2013).

Wydaje się (przypisek-uwaga autora tego tekstu), że maksymalizacja parametrów dynamiki układu krążenia oraz DO₂ w oparciu o analizę wybranych technik monitorowania czynności układu krążenia, płynoterapię oraz inne wybrane cele nie jest równoznaczna z ich optymalizacją, która w przypadku każdego chorego nie musi oznaczać każdorazowo jednolitego, wynikającego z protokołu postępowania doboru strategii procesu leczniczego.

Czy terapia ukierunkowana na cele może stać się przyczyną zwiększającego liczbę powikłań dodatniego bilansu płynów (nadmiernego obciążenia łożyska naczyniowego płynami, przeładowania płynami-fluid overload)?

Większość studiów klinicznych w przedziale 2011-2012 (Maurizio Cecconi, Andrew Rhodes, 2011), (Challand C. 2012) proponowała, aby maksymalizację strumienia tlenu DO₂ uzyskiwać poprzez wpływ na poprawę parametrów rzutu serca (CO), której towarzyszy liberalna dożylna terapia płynami. Taktyka takiego postępowania wynika z przyjętej zasady (fluid challenge) opartej na standardowym algorytmie, na który składa się dożylna infuzja 200 ml roztworu koloidu w celu uzyskania wzrostu CO/SV o 10%, a w przypadku braku oczekiwanej odpowiedzi ze strony mięśnia sercowego na obciążenie taką objęto-

ścią płynów, ponownienie przetoczenia w takiej samej objętości. Druga część algorytmu przewiduje podobne postępowanie w przypadku obniżenia się wartości CO/SV o 10%. Dowiedzono jednak, że spadkowi SV o wartość 10% niekoniecznie towarzyszą zdarzenia związane z deficytem objętości krwi krążącej w okresie śródoperacyjnym. Stosując oesophageal Doppler monitor (ODM) stwierdzono między innymi, że tylko w 37% ten model monitorowania był czuły w zakresie oceny wzrostu kurczliwości mięśnia sercowego w odpowiedzi na terapię płynami zwiększającą CO o 10%. W pozostałych przypadkach pomimo niskiego CO „fluid challenge” nie była skuteczną taktyką postępowania (Hood JA, Wilson RJT: Pleth variability index to predict fluid responsiveness in colorectal surgery. *Anesth Analg* 2011), a chorzy nie aplikowali do grupy odpowiadającej wzrostem dynamiki parametrów układu krążenia na płynoterapię. Refleksje dotyczące takiego postępowania leczniczego skłaniają do wyciągnięcia wniosku o jatrogennej płynoterapii na skutek wadliwego i uporczywego stosowania algorytmu GDT. Jatrogenna płynoterapia związana z „przeładowaniem” łożyska naczyniowego skutkuje opuszczeniem tego łożyska przez wodę i elektrolity do przestrzeni pozanaczyniowej w związku z uszkodzeniem formacji glyocalyx. Ogólnoustrojowe następstwa polegają na obrzęku narządów w tym śródbłonna i w konsekwencji spadkiem ekstrakcji tlenu (Marjanovic i wsp. *Annals of Surgery*, 2009). Uzasadnienie stosowania doktryny GDT w okresie okołoperacyjnym, pomimo przedsta-

wionych uwag, nadal nie jest pozbawione racjonalnych dowodów. Nie nadszedł zatem czas na odwrócenie się od koncepcji GDT. Pytanie polega na tym, jak racjonalnie ustalić cele niezbędne do osiągnięcia w przypadku pojedynczego chorego. Skupienie się li tylko na osiągnięciu celów hemodynamicznych różnymi metodami wydaje się być zbyt ubogie. Istota zagadnienia tkwi prawdopodobnie na określeniu wielu płaszczyzn postępowania w obszarze, których miejsce znajdzie także terapia ukierunkowana na cele GDT (Goal-Directed Therapy: Time to Move on?, Maurizio Cecconi, and Andrew Rhodes, *Anesth&Analg* 2014).

Omówienie zagadnień dotyczących skuteczności EGDT u chorych we wstrząsie septycznym w świetle opublikowanego badania PRISM w dniu 10.04 2017 r. (Angus D., Bellomo R. i wsp.) *NEJM*: DOI: 10.1056/NEJMoa1701380, wykracza poza ramy przedstawionego poglądu.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Krzysztof Kusza

Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

ul. Przybyszewskiego 49; 60-355 Poznań

☎ (+48 61) 869 13 57

✉ anestezjologia@spsk2.pl

Piśmiennictwo

1. Marik PE, Desai H. Goal Directed Fluid Therapy. *Curr Pharm Design*. 2012;18:6215-6224.
2. Marik PE. Iatrogenic salt water drowning and the hazards of a high central venous pressure. *Ann Intens Care*. 2014;4:21.
3. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A i wsp. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med*. 2013;41(2):580-637.
4. Cabana MD, Rand CS, Powe NR i wsp. Why Don't Physicians Follow Clinical Practice Guidelines? A Framework for Improvement. *JAMA*. 1999;282(15):1458-63.
5. Finfer S i wsp. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1283-97.
6. Brunkhorst FM, Engel C, Reinhart K. Epidemiology of severe sepsis and septic shock in Germany: results from the German 'Prevalence' study. *Crit Care*. 2005; 9(Suppl 1): P196.
7. Hillman T, Rouche A. Audit in Auchendreich. *BMJ*.1998;317(7150).
8. Marik PE. Iatrogenic salt water drawing and hazards of high central venous pressure. *Ann Intens Care*. 2014;4:21.
9. Rees DD, Palmer RMJ, Schultz R, Hodson HF, Moncada S. Characterization of three inhibitors of endothelial nitric oxide synthase in vitro and in vivo. *Br J Pharmacol*. 1990;101:746-52.
10. Vallance P, Collier J, Moncada S. Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. *Lancet*. 1989;334:997-1000.
11. Vanhoutte PM. Endothelium dependent contraction in arteries and veins. *Blood Vessels*. 1987;24:141-4.

12. Wei EP, Christman CW, Kontos HA, Povlishock JT. Effects of oxygen radicals on cerebral arterioles. *Am J Physiol.* 1985;248:H157-H162.
13. Stadnicka A, Stekiel TA, Hogan QH, Bosnjak ZJ, Kampine JP. Hypoxic contraction of isolated rabbit mesenteric veins. *Anesthesiology.* 1995;82:550-8.
14. Smith JJ, Ffarsci MB, Lee JG, Hudetz AG, Hillard CJ, Bosnjak ZJ, Kampine JP. The role of nitric oxide in the cerebrovascular response to hypercapnia. *Anesth Analg.* 1997;84:363-9.
15. Furchgott RF. Studies on relaxation of rabbit aorta by sodium nitrite: The basis for the proposal that the acid-activatable inhibitory factor from bovine retractor penis is inorganic nitrite and the endothelium-derived relaxing factor is nitric oxide. NY: P.M. Vanhoutte, Raven Press, Ltd.; 1988. p. 401401-414.
16. Furchgott RF, Vanhoutte PM. Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *FASEB J.* 1989;3:2007-17.
17. Groebe K. Precapillary servo control of blood pressure and postcapillary adjustment of flow to tissue metabolic status. A new paradigm for local perfusion regulation. *Circulation* 1996;94:8, 1876-85
18. Jun T, Wennmalm A. L-Arginine-induced hypotension in the rat: evidence that NO synthesis is not involved. *Acta Physiol Scand* 1994;152:385-390
19. Zygmunt PM, Waldecek K, Hogestatt ED. The endothelium mediates a nitric oxide-independent hyperpolarisation and relaxation in the rat hepatic artery. *Acta Physiol Scand.* 1994;152:375-384.
20. Marik PE, Monnet X, Teboul J-L. Hemodynamic parameters to guide fluid therapy. *Ann Intens Care.* 2011;1:1. <http://www.annalsofintensivecare.com/content/1/1/1>.
21. Marik PE, Desai H. Goal Directed Fluid Therapy. *Curr Pharm Design.* 2012;18(38).
22. Marik PE. Iatrogenic salt water drowning and the hazards of a high central venous pressure. *Ann Intens Care.* 2014;4:21.
23. Isherwood P. Re: Randomized controlled trial of intraoperative goal-directed fluid therapy in aerobically fit and unfit patients having major colorectal surgery. *Br J Anaesth.* 2012;108(6):1036-7; author reply 1037. doi: 10.1093/bja/aes153.
24. Cecconi M, Parsons AK, Rhodes A. What is a fluid challenge? *Curr Opin Crit Care.* 2011;17:290-5.
25. Perel A, Habicher M, Sander M. Bench-to-bedside review: Functional hemodynamics during surgery – should it be used for all high-risk cases? *Crit Care.* 2013;17:203. <http://ccforum.com/content/17/1/203>.
26. Pearse RM, Harrison DA, MacDonald N, Gillies MA, Blunt M, Ackland G i wsp. for the OPTIMISE Study Group. Effect of a Perioperative, Cardiac Output-Guided Hemodynamic Therapy Algorithm on Outcomes Following Major Gastrointestinal Surgery. A Randomized Clinical Trial and Systematic Review. *JAMA.* 2014;311(21):2181-2190. doi:10.1001/jama.2014.5305.
27. Cecconi M, Arulkumar N, Kilic J, Ebm C, Rhodes A. Update on hemodynamic monitoring and management in septic patients. *Minerva Anesthesiol.* 2014;80:701-11.
28. Cecconi M, Rhodes A. Goal-Directed Therapy: Time to Move on? *Anesth Analg.* 2014;119(3):516-8.
29. Yates DRA, Davies SJ, Milner HE, Wilson RJT. Crystalloid or colloid for goal-directed fluid therapy in colorectal surgery. *Br J Anaesth.* 2014;112(2):281-9.
30. Doherty M, Buggy DJ. Intraoperative fluids: how much is too much? *Br J Anaesth.* 2012;109(1):69-79.
31. Lowe GD, Chamberlain BM, Philpot EJ, Willshire RJ. Oesophageal Doppler Monitor (ODM) guided individualised goal directed fluid management (iGDFM) in surgery – a technical review. www.deltexmedical.com 9051-3014 Issue 4 Deltex Medical Technical Review © Deltex Medical 2010.
32. Camporota L, Brett S. Care bundles: implementing evidence or common sense? *Crit Care.* 2011;15:159.
33. Fulbrook P, Mooney S. Care bundles in critical care: a practical approach to evidence-based practice. *Nurs Crit Care.* 2003;8(6).