

L'optimisation hémodynamique en 2017

Hugues de Courson, Romain Lanchon, Matthieu Biais*

Auteur Correspondant : Pr Matthieu BIAIS matthieu.biais@chu-bordeaux.fr

Unité de Neuro-Anesthésie-Réanimation, Service d'Anesthésie et de Réanimation Pellegrin, Groupe Hospitalier Pellegrin, CHU de Bordeaux

Introduction

Le concept d'optimisation hémodynamique, apparu dans les années 80, vise à diminuer l'incidence de nombreuses complications liées à la dette tissulaire en O₂, responsables d'une importante surmortalité postopératoire.

1. Les travaux de WC Shoemaker

Une des premières études évaluant le bénéfice de l'optimisation hémodynamique peropératoire est à mettre au crédit de Schultz et al., qui publient dès 1985 un essai randomisé contrôlé sur 70 patients opérés de fractures de hanche [1]. Le groupe protocole bénéficiant d'un monitoring par CAP et d'objectifs thérapeutiques normaux montrera une nette diminution de mortalité (2.9 % versus 29 %). On notera cependant que l'intérêt principal du cathéter de Swan-Ganz identifié par les auteurs était de décider du meilleur moment pour réaliser la chirurgie, et de guider des interventions thérapeutiques pendant la phase préopératoire.

A partir de ces conclusions, WC Shoemaker et son équipe, en monitorant les paramètres hémodynamiques reflétant la qualité de l'oxygénation tissulaire sur une cohorte de 220 patients bénéficiant d'une chirurgie « à haut risque » [2], montre que le groupe des survivants présente, pendant les 24 premières heures, des valeurs d'index cardiaque, de transport artériel en O₂ et de consommation d'O₂ supérieures à des valeurs dites normales, puisque retrouvées classiquement chez des sujets sains. Il semblait donc exister des troubles microcirculatoires responsables de perturbations de l'extraction périphérique en O₂, et nécessitant donc de viser des paramètres hémodynamiques « supranormaux ».

Dans une étude suivante [3], WC Shoemaker s'attache à démontrer que les complications viscérales postopératoires sont en grande partie à imputer à un déficit tissulaire en O₂. Ce dernier fut calculé en mesurant la VO₂ pré et postopératoire chez 98 patients, pour ensuite la comparer à une VO₂ théorique calculée. Il apparut d'une part que tous les patients présentaient une dette d'oxygénation tissulaire qui persistait durant la période postopératoire, mais surtout que celle-ci était significativement plus importante et plus prolongée chez les patients décédés par rapport aux survivants.

D'après ces deux études, l'auteur postule qu'une réduction de l'hypoxie tissulaire, via une optimisation hémodynamique et une maximalisation de la DO₂, pourrait être à l'origine d'une diminution de mortalité postopératoire. Il teste cette hypothèse dans une nouvelle étude [4] où il randomise les patients dans 3 groupes : un groupe PA-protocol monitoré par cathétérisme artériel pulmonaire et bénéficiant d'objectifs thérapeutiques supranormaux définis d'après les études précédentes (IC > 4.5 L/min/m², DO₂ > 600 ml/min et VO₂ > 170 ml/min/m²) qu'il compare à 2 groupes témoins PA-control (objectifs classiques via monitoring CAP) et CVP-control (objectifs classiques via monitoring PVC). Les résultats de cette étude apparaissent spectaculairement significatifs puisque la mortalité du groupe PA-protocol est réduite à 4 % versus 33 % et 23 % respectivement. Il apparaît donc que certains patients sont incapables d'adapter leur statut hémodynamique au stress postopératoire d'une chirurgie lourde et qu'ainsi il convient de traiter ceux-ci avec des objectifs supranormaux.

Cette hypothèse est également vérifiée quelques années plus tard par Boyd et al. dans une étude randomisée sur 107 patients chirurgicaux [5]. Le groupe protocole bénéficiera de DO₂ pré et

postopératoires maximalisées (> 600 ml/min/m²) grâce à l'usage de dopexamine et montrera une importante réduction des taux de mortalité et de morbidité.

Le bénéfice, en terme de mortalité à long-terme pour cette cohorte de patients, sera ensuite publié en 2010, où l'on peut constater que la survie à 15 ans était largement favorisée par la randomisation dans le groupe protocole (RR 0.61 (0.40-0.92)) [6].

Par la suite, Shoemaker et son équipe vont tenter au travers de plusieurs travaux [7-8] de profiler le type de patient et de situations dans lesquels des objectifs hémodynamiques supranormaux semblent le plus profitable, mais aussi de préciser le délai et les meilleurs choix thérapeutiques pour y parvenir [9]. De nombreux auteurs ont également tentés d'appliquer ce concept dans diverses situations réanimatoires (chirurgicales ou médicales), avec des conclusions parfois divergentes [10-13]. Enfin, une méta-analyse sera menée en 1996 sur 7 études, malheureusement trop hétérogènes, pour clore un débat d'opinions encore longtemps ouvert [14].

En effet, si les effectifs concernés par les études sur l'optimisation hémodynamique sont si différents, c'est probablement parce qu'une telle démarche profite à un grand nombre de patients, que leur défaillance soit d'origine chirurgicale ou médicale. En témoigne le parallèle possible avec l'étude de Rivers et son *Early Goal Directed Therapy* [15] qui témoigne, dans le cadre du choc septique, du bénéfice d'un monitoring invasif associé à des objectifs thérapeutiques normaux à supranormaux. Les patients bénéficiant d'une telle prise charge, à condition qu'elle ait démarré suffisamment tôt, présentaient des taux de mortalité et de dysfonctions d'organes plus faibles.

Plus récemment et de manière plus comparable, Sandham et al., dans une grande étude prospective randomisée sur 1994 patients chirurgicaux à haut risque, ne parviendra pas à montrer de bénéfice à l'utilisation de CAP versus CVC, en terme de mortalité hospitalière et de survie à 1 an [16]. Cependant, plusieurs critiques se sont élevées à l'encontre de ce travail comme l'ont exposé D de Backer et JL Vincent [17]. D'abord, le très faible taux d'inclusion pour cette étude multicentrique, associé à un taux de mortalité largement en-dessous de celui rencontré dans d'autres travaux étudiant la même population, laissent penser que les patients les plus graves ont été exclus. D'autre part, bien que les auteurs témoignent d'une optimisation préopératoire, on remarque que les objectifs n'étaient atteints le plus souvent qu'après l'intervention chirurgicale, et que surtout les moyens mis en œuvre pour les atteindre n'étaient pas protocolisés. Enfin, il convient de préciser que le choix des valeurs cibles était lui aussi sujet à critique (PAPO élevée, absence d'objectif de SvO₂).

Pour tenter de conclure, Shoemaker publie en 2002 une méta-analyse de 21 études menées entre 1985 et 2000, en les classant d'après la mortalité des groupes contrôle, le délai d'application du protocole, et les objectifs thérapeutiques [18]. De cette étude ressort une baisse de mortalité significative seulement pour les patients à haut risque bénéficiant d'une prise en charge thérapeutique précoce avec objectifs supranormaux, avant même l'apparition de toute défaillance d'organes.

Par la suite, plusieurs méta-analyses seront publiées afin d'illustrer les bénéfices d'une « Goal-Directed Therapy » hémodynamique peropératoire sur des dysfonctions d'organes et autres événements indésirables postopératoires. En 2009, Brienza et al. analysent 20 études sur 4220 patients au total, et concluent à une diminution significative de l'incidence d'insuffisances rénales aiguës postopératoires et du recours à une technique de suppléance, plus évidente là encore chez les patients à haut risque [19]. Poursuivant leurs travaux, la même équipe publie ensuite une méta-analyse de 16 études randomisées qui démontre une meilleure préservation de la perfusion splanchnique peropératoire en chirurgie lourde, à travers un taux de complications gastro-intestinales majeures ou mineures largement plus faible [20]. En 2011, les mêmes auteurs étudient cette fois l'effet de ces protocoles sur le taux d'infections postopératoires [21]. Ils réalisent une méta-analyse sur 26 études randomisées regroupant 4188 patients et concluent que l'optimisation périopératoire protège des complications infectieuses, qu'elles soient d'origine urinaires, pulmonaires ou du site d'intervention. On notera l'emploi de la formule « Earlier is better » dans le titre de la publication, rappelant encore que la précocité de cette prise en charge est garante du succès de celle-ci. La même année, Hamilton et al. regroupent 29 études menées les vingt dernières

années sur 4805 patients et constatent d'importantes diminutions de mortalité et de morbidité postopératoires à l'aide de stratégies thérapeutiques incluant monitoring du DC (ou de la DO_2) à l'aide d'un CAP, objectifs supranormaux et utilisation d'amines pressives versus remplissage seul, et ce quel que soit le type de risque lié au patient [22]. Enfin, toujours en 2011, Gurgel et al. publient une méta-analyse sur 32 études et 5056 patients de chirurgie à haut risque qui montre là aussi une nette diminution de la morbi-mortalité postopératoire [23]. L'intérêt de ce travail réside dans l'analyse de sous-groupes d'études homogènes formés à partir des taux de mortalité des groupes contrôle. Il ressortait alors que, seuls les patients les plus graves (mortalité prédite > 20 %), bénéficiaient de ce type de prise en charge. De plus, on remarque que ce sous-groupe contient la plupart des études princeps, menées à une époque où la mortalité périopératoire était plus élevée. Dans un éditorial récent, Boyd avance également l'hypothèse d'un « effet de mode » en soulevant le fait que la diminution du bénéfice apparent en survie était imputable à une modification progressive du design des études, désormais plus préoccupées par la diminution des durées de séjour (et des coûts relatifs) et la réhabilitation précoce [24]. D'autre part, en classant les études cette fois-ci par type de monitoring utilisé, les auteurs rapportent que seule une optimisation basée sur la mesure du débit cardiaque reste efficace, puisque les études utilisant des protocoles basés sur la $ScVO_2$, la SVO_2 ou les lactates n'étaient pas à l'origine d'une meilleure survie.

Le concept d'optimisation hémodynamique reste donc encore aujourd'hui un thème d'actualité et une idée forte très bénéfique dans la prise en charge périopératoire des patients défaillants, bien que la nécessité d'un monitoring souvent considéré comme trop invasif ne constitue un frein à sa généralisation.

2. L'optimisation hémodynamique en pratique :

Fort de ses conclusions qui, bien que débattues, furent par la suite largement reprises dans la littérature, WC Shoemaker propose un algorithme décisionnel censé promouvoir l'adoption du principe d'optimisation hémodynamique peropératoire [25]. Malgré une complexité qui va grandement limiter sa diffusion, l'intérêt croissant manifesté pour cette problématique pousse d'autres auteurs à tenter de simplifier l'attitude thérapeutique à observer dans ces cas.

Devant ce concept séduisant, mais handicapé par des modalités d'application complexes, MG Mythen propose de maximaliser le transport artériel en oxygène en intervenant uniquement sur la variable débit cardiaque. Et parmi les différentes composantes de ce dernier, c'est le VES qui va lui sembler le plus utilisable en pratique courante. Il élabore donc une étude randomisée sur 60 patients de chirurgie cardiaque ASA III avec une FEVG > 50 % [26]. Les patients du groupe protocole recevaient, hors CEC, une expansion volémique de 200 cc d'une solution d'hydroxyéthylamidon 6 %, répétée à intervalles réguliers (15 minutes). Le débit cardiaque était estimé par doppler œsophagien, et la qualité de l'oxygénation tissulaire était reflétée par tonométrie gastrique. Il ressort de cette étude que les patients bénéficiant d'une maximalisation de leur débit cardiaque développaient, d'après l'analyse du pH intra-muqueux, moins d'hypoperfusions tissulaires, mais aussi moins de complications graves et présentaient donc des durées de séjour plus courtes. Par ailleurs, plus de la moitié des patients présentaient des hypoperfusions splanchniques authentifiées à la tonométrie, sans traduction peropératoire sur la tension artérielle. La mortalité hospitalière était également diminuée, sans toutefois atteindre les seuils de significativité. Deux ans après, Sinclair et al. publient une étude au design similaire à propos de patients opérés de l'extrémité supérieure du fémur [27]. Si la taille réduite de l'effectif n'autorisait pas de conclusion quant à la mortalité, elle permettait toutefois de montrer un bénéfice significatif en termes de durées de séjour et de taux de complications postopératoires, validant donc ce type de prise en charge en chirurgie non cardiaque.

Plus récemment, une étude supervisée par Mythen rappelle également l'importance de l'hypoperfusion tissulaire, en particulier au niveau du tractus digestif, sur le pronostic des patients bénéficiant d'une chirurgie programmée à risque intermédiaire. Il souligne également le rôle de la muqueuse digestive comme indicateur précoce d'une dette d'oxygénation, mais aussi comme

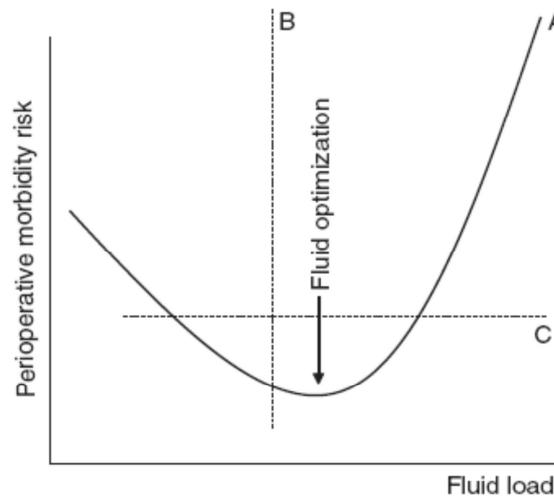
principal facteur limitant la réhabilitation (nausées et vomissements postopératoires (NVPO), reprise de transit) [28].

Cette conclusion a ouvert la voie à de nombreux protocoles d'optimisation utilisant la dopexamine, analogue de la dopamine, agissant comme un puissant vasodilatateur (effet β_2 marqué) avec un effet dopaminergique modéré et une absence d'effet sur les récepteurs α . Ceci se traduit par une vasodilatation des territoires coronaires, mésentériques et rénaux, sans augmenter la consommation myocardique d'oxygène, dans les limites d'une fréquence cardiaque normale. Sa demi-vie courte lui confère également, au début de son utilisation, un caractère séduisant. Wilson et al., en 1999, comparent 3 groupes de patients subissant une chirurgie majeure programmée [29]. Les sujets bénéficiaient d'une optimisation préopératoire utilisant la dopexamine ou l'adrénaline, et étaient comparés à un troisième groupe contrôle. Les 2 groupes protocoles survivaient plus longtemps, mais surtout, les patients recevant la dopexamine développaient moins de complications et diminuaient ainsi leur durée de séjour, alors que la proportion de patients atteignant les objectifs de perfusion tissulaire prérequis étaient comparable ($DO_2 > 600 \text{ ml/min/m}^2$). Après une solide remise en cause de ses conclusions dès l'année suivante [30], l'auteur, faute de pouvoir confirmer un bénéfice en terme de survie, s'attache à démontrer l'efficacité médico-économique de l'utilisation périopératoire de dopexamine [31]. Pour tenter de conclure, Pearse et al. réalisent une première méta-analyse qui montrera, outre un bénéfice sur la durée de séjour, une diminution de mortalité en cas d'utilisation à faible dose [32]. Malheureusement, le faible nombre d'études incluses limite l'interprétation de ces résultats. De plus, l'année suivante, Gopal et al. concluent étonnamment à une absence de bénéfice après avoir analysé quasiment les mêmes études [33]. Malgré tout, les récentes recommandations du NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence), évoquées plus bas, encouragent son utilisation en cas de défaillance prolongée à la phase postopératoire.

Devant ce constat, on observe un retour progressif vers l'amélioration de l'oxygénation tissulaire par maximalisation du débit cardiaque. L'expansion volémique apparaît alors comme une méthode simple et efficace d'optimisation hémodynamique. Cependant, certains auteurs rapportent qu'un remplissage cristalloïde, via un mécanisme d'hémodilution affectant les résistances vasculaires, va provoquer une majoration du VES non pas par augmentation du VTD, mais par une diminution du VTS après baisse de la postcharge. Le VES se majorant au prix d'une baisse d'hématocrite et du tonus vasculaire, la DO_2 n'était pas améliorée, de même que la pression artérielle. L'interdépendance complexe des déterminants de la délivrance en O_2 limitait donc, d'après les auteurs, le bénéfice d'une expansion volémique par des solutions non sanguines [34]. Enfin, le remplissage peropératoire excessif est à l'origine d'un œdème interstitiel, lui-même responsable d'une morbidité non négligeable (hématose, cicatrisation). A l'opposé, une hypovolémie responsable d'un bas débit peropératoire aura également des conséquences néfastes sur la perfusion des organes pouvant aboutir à une réaction inflammatoire, puis à leur défaillance. Ainsi, si la nécessité de l'optimisation du débit cardiaque semblait former un consensus, un désaccord notoire a longtemps persisté quant aux moyens d'y parvenir. Ces dernières années, on a pu en effet observer l'opposition entre des stratégies dites « restrictives » et d'autres « libérales » avant que le progrès technologique ne permette une banalisation des outils de monitoring et fasse émerger une troisième voie basée sur le profil circulatoire du patient et simplifiant l'établissement d'une *Goal-Directed Therapy*.

Ce point sera développé et illustré par MC Bellamy, dans un éditorial paru en 2006 dans le *British Journal of Anaesthesia*, où il considère que la vérité (le bénéfice du patient) est probablement située au milieu, comme l'illustre l'aspect en U de la courbe [35]. Le patient serait donc bénéficiaire d'un apport volémique progressif, jusqu'à atteindre un point critique au-delà duquel tout remplissage ne ferait qu'augmenter la morbi-mortalité (figure 1). L'auteur explique alors que l'incapacité des études comparatives à déterminer la meilleure stratégie de remplissage est liée au fait qu'elles comparent bien souvent 2 cohortes présentant le même risque périopératoire, puisque situées de part et d'autre d'une ligne verticale (B) passant par la zone d'optimisation hémodynamique (identifiée comme le nadir de la courbe, où le niveau de risque périopératoire est le plus bas).

Figure 1 : Courbe illustrant la relation entre remplissage et morbidité périopératoire (d'après Bellamy). Le but d'une optimisation hémodynamique est de placer le patient sous la ligne C.



D'autre part, en comparant des patients très proches de ce point d'inflexion, les études abordant l'optimisation hémodynamique ont également du mal à statuer puisque, étant donné l'étroitesse de la fenêtre du bénéfice, des différences d'apports limités font rapidement changer de portion de courbe et compliquent l'élaboration d'une conclusion. L'auteur rappelle ensuite que toute correction volémique n'est profitable que si elle intervient précocement, soit avant l'établissement des défaillances, et que toute intervention thérapeutique réalisée tardivement pourrait même être délétère. De manière similaire, plusieurs travaux récents ont montré en chirurgie non cardiaque, ainsi qu'en chirurgie à risque intermédiaire, un bénéfice évident à l'optimisation hémodynamique menée dès la phase préopératoire, via un remplissage vasculaire guidé par monitoring du volume éjectionnel ou du débit cardiaque [36-38].

Pearse et al., dans une étude randomisée en chirurgie non cardiaque sur des patients à haut-risque, montrent pourtant le bénéfice de ce type de prise en charge, même en la débutant après la chirurgie, et en la poursuivant durant seulement 8 heures [39]. Les objectifs numériques de celle-ci étaient les mêmes que ceux préconisés par Shoemaker et al., et le monitoring était effectué au moyen de la technologie LiDCO™, contre une simple PVC dans le groupe contrôle. Si la survie ne montrait pas de différence significative entre les 2 groupes, le taux de complications et la durée de séjour étaient plus bas dans le groupe protocole. Cependant, cette étude fut souvent critiquée pour intégrer dans son protocole des critères de remplissage subjectifs, sans que l'intervention soit réalisée en double aveugle, ce qui peut constituer un biais majeur. De plus, en limitant l'optimisation à la phase exclusivement postopératoire, le bénéfice de l'étude a pu être atténué.

De ces études ressort encore une fois l'intérêt de cette problématique pour des patients ou des chirurgies à risque, qui représentent seulement 15 % des procédures, tout en étant à l'origine d'une mortalité à court terme élevée de l'ordre de 80 % [40, 41]. Peu découragée par les conclusions des méta-analyses sur l'utilisation de dopexamine citées plus haut, l'équipe de Pearse élabore un nouvel essai randomisé au moyen de techniques récentes reflétant la microperfusion tissulaire (pressions partielles en O₂ cutanées et sublinguales) [42]. Cette dernière apparaît comme significativement améliorée par l'utilisation de dopexamine à faible dose associée à un monitoring du VES, mais sans retentissement clinique macroscopique évident, à l'exception d'une meilleure préservation de la fonction rénale. Ce résultat n'étant corrélé, d'après une analyse rétrospective, qu'à l'utilisation périopératoire du doppler œsophagien, ne fait que confirmer ceux déjà abordés plus haut.

Une autre hypothèse récurrente propose que, plus que le volume de substitution perfusé, c'est la précocité avec laquelle il est apporté qui est à l'origine de son bénéfice.

Là encore, c'est WC Shoemaker qui, en tentant de préciser la pertinence de son protocole, introduit cette notion dès 1993 [9]. Pour ce faire, il suit une cohorte de 90 traumatisés sévères consécutifs qu'il stratifie en 2 groupes selon l'importance de la perte sanguine. A la 24^{ème} heure, les survivants présentaient des valeurs d'IC, de DO₂ et de VO₂ supérieures à celles des patients décédés. Plus précisément, les patients ne parvenant pas à atteindre ces objectifs avant ce moment, présentaient un taux de mortalité significativement plus élevé (57 % versus 12 %). On notera que, ni l'importance de la perte sanguine ni les scores de gravité initiaux, n'influençaient ces résultats.

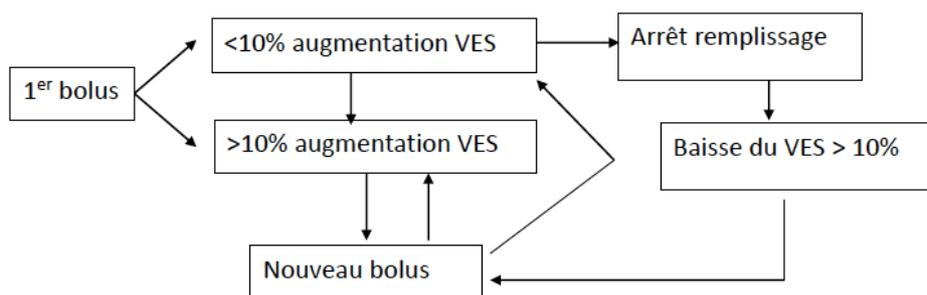
En situation chirurgicale, la méta-analyse réalisée par Poeze et al. conclut que le bénéfice ressortant des précédentes compilations de travaux était principalement influencé par les études prônant une intervention dès la phase préopératoire [43]. Le monitoring hémodynamique trouve alors tout son intérêt en permettant la correction précoce d'hypoxies tissulaires et la prévention des complications postopératoires qui s'y rapportent. C'est ce constat qui fut à l'origine de l'étude FOCCUS [44] : puisque l'optimisation hémodynamique peut se résumer à un apport volémique qui n'est rentable que s'il est réalisé durant la phase préopératoire (compensation du jeûne), et puisque les techniques de monitoring sont chères et lourdes à mettre en œuvre, pourquoi ne pas remplir simplement tous nos patients de manière préemptive ? Cette hypothèse est donc testée sur 111 patients programmés pour une chirurgie digestive lourde dont la moitié reçoit 25 ml/kg d'une solution de Ringer Lactate 6h avant l'entrée en salle. La durée d'hospitalisation, comme la morbi-mortalité, ne montrait aucune tendance bénéfique et seule une complexe analyse des coûts semblait alors être en faveur d'une telle prise en charge. Ces résultats illustrent que le jeûne préopératoire, et donc sa compensation, ne modulent probablement qu'un volume en grande partie intracellulaire, alors que les événements indésirables périopératoires comme une hémorragie ou un transfert massif vers le secteur interstitiel comme lors d'une réaction inflammatoire, intéressent principalement le volume circulant, cible du monitoring hémodynamique.

3. Les recommandations

Les sociétés savantes européennes, britannique, française, espagnole.... ont publié des recommandations sur l'optimisation hémodynamique périopératoire.

Le protocole initié par Monthly Mythen (maximalisation du volume d'éjection systolique par du remplissage vasculaire) a été repris dans ces recommandations (figure 2).

Figure 2 : Recommandations de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation



On peut regretter qu'aucun objectif de pression artérielle ne soit donné. Schématiquement, on pourrait proposer de maintenir une PAM supérieure à 65 mmHg chez tous les patients, et proposer 75 mmHg en cas d'antécédent d'hypertension artérielle. Le vasopresseur à utiliser peut-être l'éphédrine ou la noradrénaline. Beaucoup de critiques (chute significative du débit cardiaque) ont été opposées à l'utilisation de la néosynéphrine.

Conclusion

De très nombreux travaux se sont intéressés à l'optimisation hémodynamique périopératoire. Il est clair aujourd'hui qu'une maximalisation du volume d'éjection systolique peropératoire, chez des patients à haut risque chirurgical, permet de diminuer la morbidité périopératoire (complications cardiaques, respiratoires, infectieuses, gastro-intestinales ...).

Références

1. Schultz RJ, Whitfield GF, LaMura JJ, Raciti A, Krishnamurthy S. The role of physiologic monitoring in patients with fractures of the hip. *J Trauma* 1985; 25: 309-16.
2. Bland RD, Shoemaker WC, Abraham E, Cobo JC. Hemodynamic and oxygen transport patterns in surviving and nonsurviving postoperative patients. *Crit Care Med* 1985; 13: 85-90.
3. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB. Tissue oxygen debt as a determinant of lethal and nonlethal postoperative organ failure. *Crit Care Med* 1988; 16: 1117-20.
4. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, Waxman K, Lee TS. Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *Chest* 1988; 94: 1176-86.
5. Boyd O, Grounds RM, Bennett ED. A randomized clinical trial of the effect of deliberate perioperative increase of oxygen delivery on mortality in high-risk surgical patients. *JAMA* 1993; 270: 2699-707.
6. Rhodes A, Cecconi M, Hamilton M, Poloniecki J, Woods J, et al. Goal-directed therapy in high-risk surgical patients: a 15-year follow-up study. *Intensive Care Med* 2010; 36: 1327-32.
7. Fleming A, Bishop M, Shoemaker W, Appel P, Sufficool W, et al. Prospective trial of supranormal values as goals of resuscitation in severe trauma. *Arch Surg* 1992; 127: 1175-9; discussion 9-81.
8. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, Bishop MH, Abraham E. Sequence of physiologic patterns in surgical septic shock. *Crit Care Med* 1993; 21: 1876-89.
9. Bishop MH, Shoemaker WC, Appel PL, Wo CJ, Zwick C, et al. Relationship between supranormal circulatory values, time delays, and outcome in severely traumatized patients. *Crit Care Med* 1993; 21: 56-63.
10. Tuchschildt J, Fried J, Astiz M, Rackow E. Elevation of cardiac output and oxygen delivery improves outcome in septic shock. *Chest* 1992; 102: 216-20.
11. Yu M, Levy MM, Smith P, Takiguchi SA, Miyasaki A, et al. Effect of maximizing oxygen delivery on morbidity and mortality rates in critically ill patients: a prospective, randomized, controlled study. *Crit Care Med* 1993; 21: 830-8.
12. Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, Palazzo M, Hinds CJ, et al. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 1994; 330: 1717-22.
13. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, Latini R, Tognoni G, et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO2 Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1025-32.
14. Heyland DK, Cook DJ, King D, Kernerman P, Brun-Buisson C. Maximizing oxygen delivery in critically ill patients: a methodologic appraisal of the evidence. *Crit Care Med* 1996; 24: 517-24.
15. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 1368-77.
16. Sandham JD, Hull RD, Brant RF, Knox L, Pineo GF, et al. A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients. *N Engl J Med* 2003; 348: 5-14.
17. De Backer D, Creteur J, Vincent JL. Perioperative optimization and right heart catheterization: what technique in which patient? *Crit Care* 2003; 7: 201-2.
18. Kern JW, Shoemaker WC. Meta-analysis of hemodynamic optimization in high-risk patients. *Crit Care Med* 2002; 30: 1686-92.
19. Brienza N, Giglio MT, Marucci M, Fiore T. Does perioperative hemodynamic optimization protect renal function in surgical patients? A meta-analytic study. *Crit Care Med* 2009; 37: 2079-90.

20. Giglio MT, Marucci M, Testini M, Brienza N. Goal-directed haemodynamic therapy and gastrointestinal complications in major surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth* 2009; 103: 637-46.
21. Dalfino L, Giglio MT, Puntillo F, Marucci M, Brienza N. Haemodynamic goal-directed therapy and postoperative infections: earlier is better. A systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2011; 15: R154.
22. Hamilton MA, Cecconi M, Rhodes A. A systematic review and meta-analysis on the use of preemptive hemodynamic intervention to improve postoperative outcomes in moderate and high-risk surgical patients. *Anesth Analg* 2011; 112: 1392-402.
23. Gurgel ST, do Nascimento P, Jr. Maintaining tissue perfusion in high-risk surgical patients: a systematic review of randomized clinical trials. *Anesth Analg* 2011; 112: 1384-91.
24. Parker SJ, Boyd O. Haemodynamic optimisation: are we dynamic enough? *Crit Care* 2011; 15: 1003.
25. Shoemaker WC, Patil R, Appel PL, Kram HB. Hemodynamic and oxygen transport patterns for outcome prediction, therapeutic goals, and clinical algorithms to improve outcome. Feasibility of artificial intelligence to customize algorithms. *Chest* 1992; 102 (Suppl 2): 617S-25S.
26. Mythen MG, Webb AR. Perioperative plasma volume expansion reduces the incidence of gut mucosal hypoperfusion during cardiac surgery. *Arch Surg* 1995; 130: 423-9.
27. Sinclair S, James S, Singer M. Intraoperative intravascular volume optimisation and length of hospital stay after repair of proximal femoral fracture: randomised controlled trial. *Br Med J* 1997; 315: 909-12.
28. Bennett-Guerrero E, Welsby I, Dunn TJ, Young LR, Wahl TA, et al. The use of a postoperative morbidity survey to evaluate patients with prolonged hospitalization after routine, moderate-risk, elective surgery. *Anesth Analg* 1999; 89: 514-9.
29. Wilson J, Woods I, Fawcett J, Whall R, Dibb W, et al. Reducing the risk of major elective surgery: randomised controlled trial of preoperative optimisation of oxygen delivery. *Br Med J* 1999; 318: 1099-103.
30. Takala J, Meier-Hellmann A, Eddleston J, Hulstaert P, Sramek V. Effect of dopexamine on outcome after major abdominal surgery: a prospective, randomized, controlled multicenter study. European Multicenter Study Group on Dopexamine in Major Abdominal Surgery. *Crit Care Med* 2000; 28: 3417-23.
31. Fenwick E, Wilson J, Sculpher M, Claxton K. Pre-operative optimisation employing dopexamine or adrenaline for patients undergoing major elective surgery: a cost-effectiveness analysis. *Intensive Care Med* 2002; 28: 599-608.
32. Pearse RM, Belsey JD, Cole JN, Bennett ED. Effect of dopexamine infusion on mortality following major surgery: individual patient data meta-regression analysis of published clinical trials. *Crit Care Med* 2008; 36: 1323-9.
33. Gopal S, Jayakumar D, Nelson PN. Meta-analysis on the effect of dopexamine on in-hospital mortality. *Anaesthesia* 2009; 64: 589-94.
34. Kumar A, Anel R, Bunnell E, Habet K, Zanotti S, et al. Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects. *Crit Care Med* 2004; 32: 691-9.
35. Bellamy MC. Wet, dry or something else? *Br J Anaesth* 2006; 97: 755-7.
36. Gan TJ, Soppitt A, Maroof M, el-Moalem H, Robertson KM, et al. Goal-directed intraoperative fluid administration reduces length of hospital stay after major surgery. *Anesthesiology* 2002; 97: 820-6.
37. Venn R, Steele A, Richardson P, Poloniecki J, Grounds M, et al. Randomized controlled trial to investigate influence of the fluid challenge on duration of hospital stay and perioperative morbidity in patients with hip fractures. *Br J Anaesth* 2002; 88: 65-71.
38. Wakeling HG, McFall MR, Jenkins CS, Woods WG, Miles WF, et al. Intraoperative oesophageal Doppler guided fluid management shortens postoperative hospital stay after major bowel surgery. *Br J Anaesth* 2005; 95: 634-42.

39. Pearse R, Dawson D, Fawcett J, Rhodes A, Grounds RM, et al. Early goal-directed therapy after major surgery reduces complications and duration of hospital stay. A randomised, controlled trial [ISRCTN38797445]. *Crit Care* 2005; 9: R687-93.
40. Jhanji S, Thomas B, Ely A, Watson D, Hinds CJ, et al. Mortality and utilisation of critical care resources amongst high-risk surgical patients in a large NHS trust. *Anaesthesia* 2008; 63: 695-700.
41. Pearse RM, Harrison DA, James P, Watson D, Hinds C, et al. Identification and characterisation of the high-risk surgical population in the United Kingdom. *Crit Care* 2006; 10: R81.
42. Jhanji S, Vivian-Smith A, Lucena-Amaro S, Watson D, Hinds CJ, et al. Haemodynamic optimisation improves tissue microvascular flow and oxygenation after major surgery: a randomised controlled trial. *Crit Care* 2010; 14: R151.
43. Poeze M, Greve JW, Ramsay G. Meta-analysis of hemodynamic optimization: relationship to methodological quality. *Crit Care* 2005; 9: R771-9.
44. Cuthbertson BH, Campbell MK, Stott SA, Elders A, Hernandez R, et al. A pragmatic multi-centre randomised controlled trial of fluid loading in high-risk surgical patients undergoing major elective surgery--the FOCCUS study. *Crit Care* 2011; 15: R296.