

Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila" București



REZUMAT AL TEZEI DE DOCTORAT

"Optimizarea hemodinamică perioperatorie în chirurgia cardiovasculară"

Conducător științific:

Prof. Dr. Carmen Ginghină

Doctorand:

Adham Maher Ali Mohamed Hendy

București (2017)

CUPRINS

PARTEA GENERALĂ

CAPITOLUL I.	
INTRODUCERE.	4
CAPITOLUL II.	
DEZVOLTĂRI RECENTE ALE DISPOZITIVELOR DE MONITORIZARE ȘI DE OPTIMIZARE HEMODINAMICĂ.	
2.1. Descrierea de bază a analizoarelor formei de undă a presiunii arteriale.	5
2.2. Analizoare calibrate de analiză a formei de undă de presiune arterială.	5
2.2.a. Tehnologia PiCCO.	5
2.2.b. Tehnologia EV1000.	6
2.2.c. Tehnologia LiDCOplus.	6
2.3. Analizoare necalibrate ale formei de undă a presiunii arteriale.	7
2.3.a. Tehnologia FloTrac/ Vigileo.	7
2.3.b. Tehnologia LiDCOrapid.	7
2.3.c. Tehnologia ProAQT.	8
2.3.d. Tehnologia ClearSight.	8
2.3.e Tehnologia MostCare.	8
2.4. Locul analizoarelor formelor de undă a presiunii arteriale în optimizarea hemodinamică în chirurgia cardiovasculară.	9
CAPITOLUL III.	
RECOMANDĂRI ACTUALE ȘI TENDINȚE VIITOARE DE MONITORIZARE HEMODINAMICĂ ÎN ȘOCUL HEMODINAMIC ȘI LA PACIENTUL CRITIC.	
3.1. Definiție și caracteristici fiziopatologice ale șocului hemodinamic.	10
3.2. Caracteristici epidemiologice ale șocului hemodinamic.	11
3.3. Diagnosticul de șoc hemodinamic.	11
3.3.a. Semne, simptome și observații clinice.	11
3.3.b Markeri metabolici (markeri ai circulației regionale, ai microcirculației și ai funcției celulare în starea de șoc hemodinamic).	11
3.4. Tehnici de monitorizare hemodinamică în șocul hemodinamic.	12
3.5. Metode și parametri utilizați în monitorizarea hemodinamică pentru identificarea tipului de șoc.	12
3.6. Importanța parameterilor de monitorizare hemodinamică în alegerea și evaluarea terapiei.	12
3.7. Tendințe viitoare de monitorizare în șocul hemodinamic.	13
3.7.a. Ecocardiografia transesofagiană continuă.	13
3.7.b. Monitorizarea continuă în timp real a lactatului și glucozei serice.	13

PARTE SPECIALĂ

STUDIUL CLINIC

CAPITOLUL IV.

PREMIZELE STUDIULUI: LOCUL ȘI ROLUL OPTIMIZĂRII HEMODINAMICE PERIOPERATORII ÎN CHIRURGIA CARDIOVASCULARĂ MODERNĂ.

4.1. Optimizarea hemodinamică perioperatorie: definiție, istoric, date recente asupra beneficiului aplicării la pacientul chirurgical.-----	15
4.2. Locul și rolul optimizării hemodinamice perioperatorii în chirurgia cardiacă. -----	16
4.3. Locul și rolul optimizării hemodinamice perioperatorii în chirurgia vasculară. -----	17

CAPITOLUL V.

5.1. SCOPUL LUCRĂRII.

5.1.a. Importanța noilor parametri („dinamici”) ai dependenței de presarcină a debitului cardiac în predicția răspunsului hemodinamic la umplere.-----	18
5.1.b. Ipoteze de lucru: Interesul unui astfel de studiu în chirurgia vasculară.-----	19

5.2. PROIECTAREA PROGRAMULUI DE STUDIU EXPERIMENTAL. -----

20

5.3. MATERIAL ȘI METODĂ.

5.3.a. Pacienți și etica cercetării. -----	21
5.3.b. Metode de monitorizare hemodinamică utilizate în studiu. -----	22
5.3.c. Protocol de studiu. -----	23

5.4. STATISTICĂ. -----

23

5.5. REZULTATE. -----

23

5.6. DISCUȚII. -----

24

5.7. CONCLUZII. -----

25

CAPITOLUL VI.

ORIGINALITATE ȘI CONTRIBUȚIILE INOVATIVE ALE TEZEI. -----

26

CAPITOLUL VII.

BIBLIOGRAFIE. -----

27

PARTEA GENERALĂ

CAPITOLUL I

INTRODUCERE:

Aproximativ 10% dintre pacienții de chirurgie cardiovasculară necesită o îngrijire postoperatorie prelungită din cauza instabilității hemodinamice și a disfuncției multiplă de organe (**MODs**) [1]. Ca urmare însă a îmbunătățirii continue a strategiilor chirurgicale și a tehnologiilor ajutătoare a devenit acum posibilă efectuarea intervențiilor chirurgicale cardiace și vasculare și pe populația cu risc ridicat și cu risc foarte înalt dar cu riscuri mai mari de morbiditate și mortalitate [2 - 3].

Hipoxia tisulară globală și / sau sindromul de debit cardiac scăzut sunt considerate a fi principalii indicatori ai unei afecțiuni grave care mărește riscul perioperator [4 - 5].

Pentru evitarea unei astfel de situații astăzi se utilizează în multe centre diverse protocoale de “optimizare hemodinamică” care constau în modificarea parametrilor hemodinamici prin administrare de volum (fluid) și / sau inotrop intravenos pentru atingerea unor obiective (ținte) prestabilite [6].

În partea generală a tezei de doctorat voi prezenta cele mai recente și avansate tehnologii mini-invazive dar și non-invazive de monitorizare hemodinamică care sunt folosite în diverse protocoale de optimizare hemodinamică în chirurgia cardiovasculară.

De asemenea, voi clarifica diferențele dintre vechii parametrii hemodinamici statici care evaluau presarcina și noii parametrii dinamici ai dependenței de presarcină a debitului cardiac (**DC**) dar voi sublinia și importanța monitorizării și optimizării hemodinamice atât a pacienților în șoc hemodinamic cât și a pacienților de chirurgie cardiovasculară prin prisma recomandărilor celui mai recent document de consens al Societații Europene de Terapie Intensivă (**ESCIM**) (2014) asupra acestui subiect, ținând cont în același timp și de cele mai recente date bibliografice publicate pe această temă.

Cu scopul de a adauga lucrării de față și o componentă practică cu caracter de noutate și care să exprime preocuparea și contribuția mea originală cu privire la optimizarea hemodinamică în chirurgia cardiovasculară, în Partea Specială a prezentei teze voi prezenta rezultatele studiilor mele clinice cu caracter prospectiv efectuate în Secția Clinică ATI 1 a Institutului Boli Cardiovasculare Prof.C.C. Iliescu București- condusă de către Prof.dr. Șerban Bubenek, pentru a identifica și posibil a valida noi parametrii destinați optimizării hemodinamice perioperatorii prin comparație cu parametrii hemodinamici deja consacrați.

CAPITOLUL II

DEZVOLTĂRI RECENTE ALE TEHNICILOR DE MONITORIZARE ȘI DE OPTIMIZARE HEMODINAMICĂ.

2.1. Descrierea de bază a analizoarelor formeii de undă a presiunii arteriale:

În 1899, Frank Otto a descris circulația ca un model tip Windkessel (“camera de aer”) [7]. Conform acestui concept, lichidul (sângele) se deplasează prin tuburi elastice deoarece inima acționează ca o pompă pulsatilă capabilă să livreze un flux continuu.

Concluzia principală a fost că debitul (volumul bătaie) (**VB**) poate fi calculat din variația presiunii, dar nu este atât de ușor să fie pusă în practică. Complianța arterială variază, de asemenea, ca o funcție neliniară dependentă de tensiunea arterială și statutul sistemului autonom simpatic. De aceea cercetătorii au dezvoltat într-un mod continuu cunoștințele de hemodinamică oferind astăzi diverși algoritmi care se bazează pe analiza formeii de undă a presiunii arteriale pentru măsurarea și monitorizarea VB și deci a DC folosind la bază algoritmul Wesseling [8].

Astăzi două tipuri de astfel de analizoare ale conturului undeii de puls (analizoare ale undeii de presiune arterială) sunt disponibile în comerț:

- Sisteme „calibrate” care utilizează termodiluția trans-pulmonară (**TPTD**) pentru măsurarea DC inițial, care servește ca metodă de calibrare inițială.
- Sisteme „necalibrate”, care au un algoritm propriu care face o calibrare automată bazată pe datele demografice ale pacienților (vârstă, sex, greutate, înălțime, suprafață corporală).

2.2. Analizoare calibrate de analiză a formeii de undă de presiune arterială:

2.2.a. Tehnologia PiCCO™ (Pulsion Medical Systems® - Germany):

Această tehnologie este primul analizor al formeii de undă de presiune arterială calibrat introdus în practica clinică. Calibrarea inițială constă în măsurarea DC prin metoda TPTD. Un bolus de 10-15 ml de ser fiziologic 0,9% rece este injectat printr-un cateter venos central și schimbarea de temperatură în timp va fi măsurată și analizată de către un termistor din vârful unui cateter special introdus într-o arteră centrală (femurală, axilară, brahială sau chiar radială). DC se calculează folosind ecuația termodiluției (**TD**) Stewart Hamilton.

Calibrarea servește la măsurarea nu numai a DC, dar și a complianței aortice individuale (C_p), care vor fi utilizate în continuare pentru măsurarea continuă de VB.

Calibrarea trebuie repetată la fiecare 8 ore, la pacienții stabili hemodinamic și aproximativ la fiecare oră în timpul momentelor de turbulențe hemodinamice [9-10].

TPTD oferă de asemenea măsurarea directă și a altor parametri necesari pentru o evaluare globală a stării hemodinamice: volumul termic intra-toracic (**ITTV**), volumul termic pulmonar (**PTV**), volumul global la sfârșitul diastolei (**GEDV**), volumul de sânge intra-toracic (**ITBV**) aparatul va calcula volumul de apă extravasculară pulmonară (**EVLW**) și indicele de permeabilitate vasculară pulmonară (**PVPi**) .

O varietate de studii au validat acuratețea și precizia tehnologiei PiCCO, la pacienții stabili și instabili propuși pentru intervenții chirurgicale [11-13].

2.2.b. Tehnologia EV1000™/VolumeView™ (Edwards Lifesciences® - USA):

Tehnologia VolumeView™ este o parte a platformei EV1000™. Sistemul funcționează într-un mod similar cu tehnologia PiCCO menționată mai sus: folosește TPTD pentru măsurarea inițială a valorii DC și deci pentru calibrarea sistemului (folosind ecuația Stewart Hamilton). Apoi senzorul VolumeView™ va măsura VB pentru fiecare undă de puls pe baza unui algoritm complex care combină abordarea convențională (valoarea VB este direct proporțională cu suprafața de sub partea sistolică a curbei tensiunii arteriale și invers proporțională cu impedanța) cu o abordare mai avansată (se face analiza de unda a presiunii în cursul întregului ciclu cardiac). Sistemul constă dintr-un cateter venos central (utilizat pentru injectare de 10-20 ml ser fiziologic rece, în timpul calibrării), un termistor specific în vârful cateterului introdus în artera femurală (pentru calibrare prin TPTD) și senzorul VolumeView™.

Această tehnologie oferă operatorului importante variabile hemodinamice, cum ar fi, VB, DC variația volumului bătaie (**SVV**), variația unde de puls (**PPV**), GEDV și EVLW. Valorile EVLW și GEDV sunt calculate tot pe baza tehnicii termodiluției transpulmonar dar folosind ecuații diferite în comparație cu cele folosite de tehnologia PiCCO™. Studiile de validare au confirmat concordanța și interschimbabilitatea dintre variabilele hemodinamice (DC, GEDV și EVLW) măsurate cu noul sistem VolumeView™ și sistemul PiCCO™ [14-16].

2.2.c. Tehnologia LiDCO™ plus (LiDCO Ltd, Cambridge, UK):

Tehnologia LiDCO™ Utilizează metoda conturului pulsului pentru a măsura VB, ci analizează “puterea pulsului”. Această tehnică se bazează pe principiul conservării masei (putere), presupunând o relație liniară între puterea netă și fluxul net în interiorul sistemului vascular. Sistemul folosește diluția litiului ca metodă de calibrare și un algoritm propriu (sistemul PulseCO™ autocorelație) pentru analiza unde de puls, în scopul de a urmări evoluția continuă de SV detectată de un senzor specific conectat la o linie arterială standard [17]. Metoda de

calibrare este reprezentată prin diluția de litiu presupune un senzor de diluție de litiu cu un electrod selectiv de litiu. Cu ajutorul ecuației Nernst acest electrod calculează variația tensiunii arteriale prin traductorul conectat la o linie arterială și este utilizat pentru a detecta litiul [18].

După calibrare, măsurătoarea de VB continuu se realizează în trei etape: prima etapă este transformarea formei de undă de puls arterial într-o curbă de volum în timp, apoi sistemul va deriva durata VB și bătăile inimii, după care este calculat VB nominal.

Această tehnologie a fost utilizată în două studii clinic prospective randomizate adresate chirurgiei deschise elective a aortei abdominale [19 - 20] care au demonstrat o scădere a frecvenței complicațiilor doar în chirurgia vasculară periferică dar nu produce scăderea duratei de ședere în unitate de terapie intensivă (UTI) sau a duratei de spitalizare la pacienții vasculari supuși chirurgiei aortice elective deschise sau chirurgiei vasculare periferice.

2.3. Analizare necalibrate ale formei de undă a presiunii arteriale:

2.3.a. Tehnologia FloTrac™/Vigileo™ (Edwards Lifesciences®- USA):

Această tehnologie se bazează pe presupunerea că VB este proporțional cu presiunea pulsului și impedanța aortică (care poate fi estimată folosind un algoritm sofisticat în funcție de sex, vârstă, înălțime, greutate, suprafață corporală).

În ultimii 10 ani algoritmul DC a fost sub modificări continue cu scopul de îmbunătățirii acurateței și preciziei acestuia și până în prezent au fost elaborate patru generații de software. Tehnologia FloTrac™/Vigileo™ a fost utilizată tot în două studii de optimizare hemodinamică vizând pacienții de chirurgie vasculară. Primul studiu nu s-au evidențiat nici un fel de avantaje pentru pacienții incluși în protocolul de optimizare hemodinamică [21] iar al doilea studiu (din anul 2015) au concluzionat că aplicarea protocolului descris are drept rezultat scăderea complicațiilor în grupul pacienților „optimizați” prin comparație cu grupul control [22].

2.3.b. Tehnologia LiDCOrapid™ (LiDCO Ltd, Cambridge, UK):

LiDCOrapid™ și LiDCOplus™ folosesc același algoritm (sistemul PulseCO™) care urmărește continuu schimbarea de VB. În sistemul LiDCOrapid™ în loc de a folosi tehnica de diluție a litiului ca o metodă de calibrare se utilizează doar nomograme derivate in vivo (în funcție de vârstă, înălțime, și greutate) pentru estimarea VB și DC.

Sistemul este ușor de configurat (sub 1 minut), cu utilizarea unei linii arteriale standard și a oricărui kit de transductor de presiune și va oferi operatorului mulți parametri hemodinamici importanți ca: VB, DC, SVV, PPV, rezistența vasculară sistemică (RVS).

2.3.c. Tehnologia ProAQT™/ PulsioFlex™ (Pulsion Medical Systems® - Germany):

Tehnologia ProAQT™ oferă o abordare mini-invazivă noncalibrată de monitorizare complexă hemodinamică (foarte similară cu FlowTrac™/Vigileo™): o linie arterială standard (radială) și un senzor specific (ProAQT™ senzor) care vor oferi valorile VB și apoi DC continuu pe baza analizei conturului pulsului cu ajutorul unui algoritm propriu. Platforma PulsioFlex™ poate fi și calibrată extern (cu ajutorul ecocardiografiei, de exemplu) și dacă este conectată cu un modul PiCCO™ va deveni un sistem calibrat TPTD. Tehnologia ProAQT™ oferă și alți parametrii hemodinamici importanți precum SVV, PPV și RVS. Nu există până în prezent studii care să fi folosit această metodă în protocoale de optimizare hemodinamică la pacienții de chirurgie cardiacă sau vasculară ci doar un singur studiu în care un protocol de optimizare hemodinamică bazat pe Pulsioflex™ a fost aplicat în intervenții chirurgicale non-cardiace cu risc crescut [23].

2.3.d. Tehnologia ClearSight™/ccNexfin™ (Edwards Lifesciences®- USA):

Tehnologie ClearSight™ Măsoară continuu presiunea arterială cu ajutorul unei mici manșete în jurul unui deget de la mână. Există trei faze majore în măsurarea VB și DC. Prima este măsurarea continuă a tensiunii arteriale la nivelul unui deget prin metoda fotoelectrică-fotoplethismografică și tehnica volumului fixat. Apoi are loc transformarea curbei tensiunii arteriale care a fost măsurată la deget într-o formă de undă arterială brahială. Urmează calcularea VB pe baza curbei arteriale brahiale care se face prin analizarea conturului acesteia cu ajutorul a unui model non-linear format din 3 elemente (Windkessel) pentru impedanța arterială (Z_{in}).

Sistemul ClearSight™/ccNexfin™ utilizează un algoritm de auto-calibrare (Physiocal), care recalibrează periodic măsurătorile printr-un sistem de referință cardiac care corectează înălțimea verticală între manșeta de deget și inima. Tehnologia respectivă este controversată în ceea ce privește acuratețea.

2.3.e. Tehnologia MostCare™/PRAM (Vytech Health, Padova, Italy):

MostCare™ este o tehnologie bazată pe algoritmul PRAM (presiunea înregistrată prin metoda analitică) care analizează întreaga undă de presiune arterială (sistolă și diastolă) bătăie cu bătăie și detectează automat toate momentele semnificative ale curbei presiunii arteriale: sistolice, diastolice, închiderea valvei aortei și toate punctele de instabilitate hemodinamică.

Spre deosebire de alte metode de contur de puls, PRAM se bazează și pe teoria fizică a perturbațiilor [24]. Conform acestui principiu PRAM va măsura întreaga zonă sistolică sub curba de presiune arterială (pulsatilă și continuă), în loc de numai partea pulsatilă a curbei de presiune.

SV se calculează prin împărțirea ariei (pulsatile și continue) la impedanță $Z(t)$ care este obținută în mod direct (nu necesită alte date estimate în afară de tensiune arterială medie (**TAM**) așteptat din analiza morfologică a formei de undă a presiunii arteriale [25-26].

Tehnologia PRAM (MostCare™) oferă nu numai măsurarea continuă a VB și DC, dar și a altor parametri hemodinamici importanți: SVV, PPV, SPV și dP/dt max (pentru evaluarea contractilității VS). O bună corelație a fost constatată între PRAM - DC și cateterul arterei pulmonare (PAC) - DC și după intervenții chirurgicale [27-28].

2.4. Locul analizelor formelor de undă a presiunii arteriale în optimizarea hemodinamică în chirurgia cardiovasculară:

Dispozitivele de monitorizare unde pulsului au fost folosite doar în șapte studii randomizate controlate (**RCT**) *În chirurgia cardiacă*: trei studii cu tehnologia calibrată PiCCO™ [29 - 30], un studiu cu tehnologia calibrată EV-1000 [31], un studiu cu tehnologia calibrată LiDCO [32] și două studii cu tehnologia necalibrată FloTrac™/Vigileo™ [33 - 34].

Plus alte cinci studii RCT au utilizat protocoale de optimizare hemodinamică. Bazate pe PAC două dintre ele [8] și [35] iar bazat pe Doppler esesofagian continuu tot două studii [36] și [37] și pe măsurarea PPV cu ajutorul unui monitor avansat de funcții vitale (un studiu) [38].

Nici unul dintre cele șapte studii din chirurgia cardiacă care au utilizat protocoale de optimizare hemodinamică bazate pe dispozitivele de monitorizare unde pulsului nu a demonstrat însă că utilizarea acestor protocoale ar duce la scăderea mortalității la pacienții de chirurgie cardiacă și doar un singur studiu a demonstrat o reducere modestă a morbidității datorate scăderii incidenței disfuncției renale post chirurgie cardiacă [32].

4 dintre studiile enumerate au demonstrat că aplicarea unor protocoale de optimizare hemodinamică în chirurgia cardiacă poate conduce la o scădere a duratei de ventilație mecanică în postoperator [30], [33 - 34] și [39]. În plus, patru studii au demonstrat o scădere a duratei de ședere în UTI [30 - 32] și [34] iar cinci studii au demonstrat și scăderea duratei de spitalizare [30 - 34]. Dacă așa cum am demonstrat mai sus, majoritatea studiilor de optimizare hemodinamică din chirurgia cardiacă (7 din 12) au la bază dispozitive moderne de monitorizare unde pulsului.

În chirurgia vasculară: situația este inversată, din totalul de nouă studii de optimizare hemodinamică, doar patru studii [19 - 20] și [40 - 41] au utilizat protocoale bazate pe dispozitive moderne de monitorizare unde pulsului iar restul de cinci studii au folosit ca metodă PAC [42 - 46]. Dintre tehnologiile care utilizează analiza unde presiunii arteriale, în studiile de

optimizare hemodinamică din chirurgia vasculară în două studii s-a folosit tehnologia necalibrată FloTrac™/Vigileo™ [21 - 22], iar în două studii tehnologia calibrată LiDCO™ [19 - 20].

Datele din cele patru studii nu au demonstrat nici un efect asupra mortalității acestor pacienți. Doar, două studii [47] și [48] a demonstrat că pacienții optimizați vor avea mai puține complicații postoperatorii. Nici unul dintre cele patru studii nu a demonstrat scăderea duratei de ventilație mecanică, a șederii în UTI sau spital [20], [40- 41] și [48].

CAPITOLUL III.

RECOMANDĂRI ACTUALE ȘI TENDINȚE VIITOARE DE MONITORIZARE HEMODINAMICĂ ÎN ȘOCUL HEMODINAMIC ȘI LA PACIENTUL CRITIC:

În acest capitol vom trece în revistă și vom analiza recomandările din acest ghid cu privire la: individualizarea valorilor țintă ale tensiunii arteriale, predicția răspunsului DC la administrare de volum, utilizarea ecocardiografiei ca primul instrument în timpul evaluării inițiale pacientului în stare de precum și locul tehnicilor mai puțin invazive de monitorizare hemodinamică.

Vom descrie și posibilele tendințe viitoare în monitorizarea hemodinamică și metabolică în șocul hemodinamic conform cu ultimele achiziții tehnologice în domeniu care s-au dezvoltat ulterior publicării Consensului ESICM din 2014.

3.1. Definiție și caracteristici fiziopatologice ale șocului hemodinamic:

Sunt recunoscute patru tipuri de șoc hemodynamic [49] dar în practica clinică însă nu ne întâlnim întotdeauna cu o formă de șoc „pure” ci mulți pacienți asociază în același timp două sau mai multe forme de șoc.

Deoarece Consensul ESICM 2014 statuează că prezența de hipotensiunii arteriale nu mai este obligatorie pentru a defini o stare de șoc nu putem să nu aducem în discuție date foarte recente din literatura medicală care particularizează șocul septic prin menținerea hipotensiunii arteriale ca și criteriu de diagnostic.

Până de curând (1994 - 2016), sepsisul a fost definit ca sindrom de răspuns inflamator sistemic (**SIRS**), declanșat de o agresiune infecțioasă (bacteriană, virală, fungică). Sepsisul a fost redefinit conform Sepsis-3 ca "o disfuncție de organ ce pune viața în pericol, cauzată de un răspuns neadaptat al gazdei la o infecție" adică șocul septic este o sub-categorie a sepsisului asociată cu anomalii circulatorii și metabolice și deci cu un risc mai mare de mortalitate decât sepsisul singur (> 40% față de > 10%). Definiția Sepsis-3 pentru șocul septic la pacienții adulți

se bazează însă pe trei criterii cumulative: a) sepsis, b) hipotensiune arterială care necesită utilizarea vasopresoarelor pentru menținerea TAM ≥ 65 mmHg, c) lactat seric > 2 mmol/l, care persistă după o resuscitare adecvată cu volum.

3.2. Caracteristici epidemiologice ale stărilor de șoc:

Șocul hemodinamic afectează aproximativ 30 % din pacienții admiși în UTI [50]. În Europa, șocul septic a fost cea mai frecventă cauză de șoc, reprezentând 62% din cazuri, urmat apoi de șocul cardiogen 17 % și hipovolemic 16% [51].

În stările de șoc septic rata de mortalitate raportată a variat între 40-50%, în unele cazuri severe a ajuns la 80% [52]. În SUA șocul septic este considerat a fi a 10-a cauză de deces, iar incidența sa raportată în UTI variază între 6,3 și 14,7% [53]. Ratele de mortalitate sunt în jur de 17,9% pentru sepsis, 28,6% pentru sepsisul sever și mai mare de 40% pentru șocul septic [54 - 56]. Ca o consecință a infarctului miocardic acut, 3-8% din cazuri se complică cu șoc cardiogen, iar mortalitatea s-a apropiat la o valoare istorică de 80%. În prezent, în ciuda progreselor medicale, mortalitatea este în continuare la fel de mare în jur de 40-70% [57 - 58]. Date civile indică faptul că aproximativ 10% din decesele traumatiche pot fi prevenite și 16% din decesele care pot fi prevenite sunt datorate șocului hemoragic [59].

3.3. Diagnosticul de șoc hemodinamic:

3.3.a. Semne, simptome și observații clinice:

În multe cazuri cu tensiune arterială normală este însă posibilă identificarea de markeri ai perfuziei tisulare inadecvate cum ar fi niveluri crescute de lactat în sânge, sau valori scăzute ale saturatie venoasă centrală mixtă (SvO₂) sau saturația venoasă centrală (ScvO₂) [60-61].

De aceea, hipotensiunea arterială a fost exclusă din definiția obligatorie stărilor de șoc, cu excepția notabilă a șocului septic [54] și [62-64].

3.3.b Markeri metabolici (markeri ai circulației regionale, ai microcirculației și ai funcției celulare în starea de șoc hemodinamic):

Măsurarea nivelului de lactat în sânge este considerată a fi o abordare rapidă și ușoară oferă markerul distinctiv real al unei stări de șoc și noul Consens ESICM 2014 subliniază faptul că nivelurile de lactat în sânge > 2 mEq/L ar trebui să fie luate în considerare ca semne distinctive ale unui sindrom de șoc deja existent [62] și [65].

Valorile SvO₂, ScvO₂ sau diferența de bioxid de carbon veno-arterial (Δv -a PCO₂) pot oferi informații importante despre echilibrul dintre livrare de oxigen (DO₂) și consumul de oxigen

(VO₂): valorile scăzute sunt un semn clar de transport inadecvat de oxigen [62], iar valorile lor îmbunătățite au fost folosite ca ținte finale în diverse protocoale de optimizare hemodinamică dar cu rezultate neuniforme [66].

3.4. Tehnici de monitorizare în șocul hemodinamic:

Există trei motive principale pentru monitorizarea hemodinamică la pacienții aflați în stare de șoc: 1. a identifica tipul de șoc, 2. a selecta terapia cea mai potrivită și 3. a evalua răspunsul la tratament.

3.5. Metode și parametri utilizați în monitorizarea hemodinamică pentru identificarea tipului de șoc:

Ecocardiografia are caracteristici unice pentru a oferi informații esențiale în timp real (cu privire la funcția cardiacă și la structură), și poate face un diagnostic diferențial rapid între tipurile de șoc. Echocardiografia evaluează atât presarcina cât și funcția cardiacă sistolică și cea diastolică, dar poate prezice și răspunsul la administrare de volum și astăzi este considerată a fi standardul de aur în evaluarea hemodinamică inițială a pacienților în stare de șoc hemodinamic.

Prin urmare, după o evaluare inițială, ar trebui să fie utilizată ca instrument complementar la pacienții monitorizați invaziv [62] și [67 - 68].

3.6. Importanța parameterilor de monitorizare hemodinamică în alegerea și evaluarea terapiei:

Consens ESICM 2014 a răspuns la următoarele două întrebări importante: 1. cum și când ar trebui să monitorizăm SV sau DC în stările de șoc?, 2. ar trebui să monitorizăm presarcina și aprecierea răspunsului la administrare de volum în stările de șoc?

Măsurarea de rutină a DC este recomandată doar la pacienții aflați în șoc hemodinamic care nu răspund la tratamentul inițial, deoarece la acești pacienți trebuie să evaluăm într-un mod foarte precis răspunsul lor la inotrope sau la administrare de fluide [62].

Și dacă trebuie să monitorizăm presarcina și aprecierea răspunsului la administrare de volum în stările de șoc, parametrilor dinamici ar fi cea mai corectă opțiunea [69-72].

3.7. Tendințe viitoare de monitorizare în șocul hemodinamic:

3.7.a. Ecocardiografia transesofagiană continuă:

Eficacitatea ecocardiografiei pentru a asista managementul hemodinamic al pacienților în timpul anesteziei generale și fiabilitatea sa în diagnosticul perioperator a fost bine stabilit [73 - 74]. Mai mult decât atât, mulți oameni de știință consideră că indexul colapsabilității venei cave superioare

(SVC-CI) oferit de ecocardiografia transesofagiană (TEE) pare a fi indexul cel mai fiabil de prezicere a răspunsului DC la administrare de volum [68 - 69] și [75 - 76].

S-a introdus recent un sistem de monitorizare ecocardiografică hemodinamică (ImaCor™ htee), alcătuit dintr-o unitate emițătoare de ultrasunete optimizate și o sondă TEE miniaturizată cu un diametru 5,5 mm, principalele avantaje ale acestui dispozitiv sunt reprezentate de către operarea rapidă, manipularea ușoară, continuitatea monitorizării fără o pregătire extensivă [77 - 78] și mai ales vizualizarea directă a performanței cardiace precum și predicția răspunsului DC prin calcularea SVC-CI.

Sistemul de monitorizare ImaCor™ a arătat rezultate foarte promițătoare. și ne place să ne imaginăm că în viitorul apropiat această tehnică va deveni doar un alt modul de monitorizare al unui monitor multi-parametric dedicat pacienților în stare critică.

3.7.b. Monitorizarea continuă în timp real a lactatului și glucozei serice:

O nouă tehnologie de monitorizare (Eirus - Maquet Germany) pentru măsurarea continuă și simultană a lactatului și a glucozei la pacienții critici a fost introdusă recent pentru utilizarea clinică. Acest sistem utilizează o tehnologie de micro-dializă (necesită un CVC special), care analizează lactatul și glucoza la fiecare minut, fără recoltări repetate de sânge.

Recomandările Consesului ESICM 2014 iau în considerare lactatul ca cel mai important marker al perfuziei ineficiente în șocul hemodinamic [62] și recomandă o serie de măsurători ale nivelului sanguin de lactat în toate cazurile în care șocul este suspectat ca și în stările de șoc deja documentate [62], iar gestionarea precoce a pacienților cu hiperlactatemie pe baza protocoalelor ghidate de lactat, reduce semnificativ lungimea șederii la spital și mortalitatea la pacienți septici [61] și [79 - 80].

PARTE SPECIALĂ

STUDIUL CLINIC

CAPITOLUL IV.

PREMIZELE STUDIULUI: LOCUL ȘI ROLUL OPTIMIZĂRII HEMODINAMICE PERIOPERATORII ÎN CHIRURGIA CARDIOVASCULARĂ MODERNĂ.

Termenul de “optimizare hemodinamică”, cunoscut în literatura de limbă engleză drept “goal directed therapy” sau GDT, definește în anestezie și terapie intensivă totalitatea strategiilor terapeutice care aplicate au drept obiectiv atingerea unor ținte (valori) predefinite a unor parametri fiziologici în scopul îmbunătățirii evoluției și prognosticului unor pacienți.

Prin urmare, pacienții fără rezerve fiziologice sau cu rezerve fiziologice limitate de a-și crește DO₂ prin creșterea DC la valorile necesare pentru o perfuzie tisulară adecvată au un risc mai mare de mortalitate și de complicații postoperatorii.

În consecință, un protocol de optimizare hemodinamică care ar crește DO₂ ar putea să prevină sau să corecteze datoria în oxigen care apare în perioade de hipoperfuzie tisulară.

Pentru această abordare există serioase argumente fiziopatologice.

Conceptul de optimizare hemodinamică a fost introdus în practica medicală de către grupul condus de Shoemaker, care în două studii succesive a demonstrat că:

1. În cazul pacienților critici chirurgicali non-supraviețuitorii prezentau valori mai mici ale preformanței cardiace [indexul cardiac (**IC**) mai mic în prezența unor presiuni de umplere mari], și DO₂ mai mic (deși oxigenarea și hemoglobina erau normale) în comparație cu supraviețuitorii
2. În cazul pacienților critici chirurgicali aplicarea unui protocol de optimizare hemodinamică bazat pe PAC și atingerea unor ținte “supranormale” precum IC > 4.5 l/min/m² și DO_{2i} > 600 ml/min/m² prin administrarea de fluide, inotrope, vasodilatatoare și masă eritrocitară a dus la o mortalitate de doar 4% în acest grup prin comparație cu celelalte două grupuri în care terapia s-a bazat pe valorile presiune venoasă centrală (**PVC**) și Presiune de ocluzie în arteră pulmonară (PAOP) cu mortalități de 33%, respectiv 23% [81].

Ulterior acestor două studii, literatura de specialitate practic a explodat prin publicarea a extrem de numeroase studii de optimizare hemodinamică care au utilizat variate protocoale de optimizare hemodinamică adresate unor variate populații de pacienți și pentru a avea o imagine

de ansamblu și cât mai fundamentală statistic, trebuie să luăm în studiu meta-analizele publicate în literatura recentă de specialitate cu privire la locul și rolul optimizării hemodinamice la populația chirurgicală globală, cardiacă și vasculară

4.1. Optimizarea hemodinamică perioperatorie: definiție, istoric, date recente asupra beneficiului aplicării la pacientul chirurgical:

Cu privire la locul și rolul optimizării hemodinamice la populația chirurgicală globală am figurat în Tabelul 1 toate datele de bază precum și concluziile exprimate de către autorii

Studiu	Nr. pacienți	Nr. studii RCT	Categorii studii	Risc	Mortalitate	Morbiditate	Elemente cu efect pozitiv
Hamilton MA, et al. [82]	4805	29	- 15 chir. majoră - 5 chir. vasculară - 4 chir. cardiacă - 3 traumă - 2 ortopedie	- Mare - Mediu	↓ ↓	↓ ↓	- PAC - Fluide + ionotrope - Ținta IC sau DO2 - Ținte supranormale
Cecconi M, et al. [83]	2808	32	- 23 chir. majoră - 6 chir. vasculară - 3 ortopedie	- Extrem - Mare - Mediu	↓ ↔ ↔	↓ ↓ ↓	- PAC - Ținta IC sau DO2 - Ținte supranormale
Ripollés-Melchor J, et al [84]	1527	10	- 5 chir. majoră - 3 chir. majoră și vasculară - 2 chir. vasculară	- Mare - Mediu	↓ ↓	↔ ↔	- Ținte supranormale - Perioperator complet
Arulkumaran N, et al. [85]	2129	22	- 17 chir. majoră - 5 chir. vasculară	- Mare	?	↓	- Mini-invaziv - Fluide + ionotrope - Ținte supranormale DO2

Nr. Număr, chir. Chirurgia

Rezultatele figurate în tabelul respectiv ar putea fi interpretate astfel:

1. Aplicarea protocoalelor de optimizare hemodinamică poate scădea mortalitatea dacă. sunt aplicate pacienților chirurgicali indiferent de tipul chirurgiei abordate dar cel mai mare beneficiu pare a se regăsi în grupul pacienților cu risc extrem de mare.
2. Aplicarea protocoalelor de optimizare hemodinamică poate scădea morbiditatea dacă sunt aplicate pacienților chirurgicali cu risc extrem de mare, risc mare și risc mediu, indiferent de tipul chirurgiei abordate.
3. În cazul pacienților cu risc mare adresați chirurgiei non-cardiace aplicarea unor protocolare precoce de optimizare hemodinamică bazate pe tehnici mini-invazive de monitorizare hemodinamică și având ca țintă atingerea unor valori supranormale ale DO2 prin administrare de fluide și inotrope produce scăderea complicațiilor cardiovasculare

4. Factorii care ar putea influența pozitiv rezultatele unui protocol de optimizare hemodinamică sunt monitorizarea hemodinamică cu PACobținerea țintelor prin administrare atât de fluide cât și de inotrope utilizarea unor ținte care reprezintă parametrii hemodinamici „de flux” precum IC, VB, DO2 și atingerea unor valori supranormale ale respectivelor ținte.
5. Protocoalele de optimizare hemodinamică ar putea fi mai eficace dacă sunt aplicate atât în perioada intraoperatorie cât și în perioada postoperatorie.

4.2. Locul și rolul optimizării hemodinamice perioperatorii în chirurgia cardiacă:

Am figurat principalele beneficii asociate aplicării unui protocol de optimizare hemodinamică la pacienții de chirurgie cardiacă așa cum rezultă din 12 studii analizate în tabelul 2:

Studiu	Monitor	Mortalitate	Morbiditate	Durată Ventilație Mecanică	Durată ședere în UTI	Durată ședere în spital	Doze și durată Inotrope / Vasopresoare
Pölönen P, et al. [86]	PAC	0	↓	0	0	↓	0
Magder S, et al. [87]	PAC	0	0	0	0	0	0
Goepfert MS, et al. [39]	PiCCO	0	0	↓	0	0	↓
Smetkin AA, et al. [29]	PiCCO	0	0	0	↓	↓	0
Lenkin AI, et al. [30]	PiCCO	0	0	↓	0	0	0
Kapoor PM, et al. [31]	EV1000	0	0	0	↓	↓	0
Thomson R, et al. [32]	LiDCO	0	↓ <i>Doar disfuncția renală</i>	0	↓	↓	0
Kapoor PM, et al. [33]	Vigileo	0	0	↓	0	↓	0
Kapoor PM, et al. [34]	Vigileo	0	0	↓	↓	↓	0
Mythen MG, et al. [36]	Doppler Esofagian	0	↓	0	↓	↓	0
McKendry M, et al. [37]	Doppler Esofagian	0	0	0	0	↓	0
Suzuki S, et al. [38]	Monitor de pat	0	0	0	0	0	0

Studiind datele din Tabelul respectiv, se pot trage câteva concluzii provizorii:

1. Aplicarea protocoalelor de optimizare hemodinamică în chirurgia cardiacă nu are nici un efect benefic asupra reducerii mortalității acestor pacienți
2. Efectul aplicării protocoalelor de optimizare hemodinamică în chirurgia cardiacă asupra morbidității acestor pacienți pare a fi inconstant dar este de luat în seamă

3. Cele mai frecvente efecte pozitive ale aplicării protocoalelor de optimizare hemodinamică în chirurgia cardiacă par a fi reducerea duratei de ședere în spital apoi a duratei de ședere în TI urmată de scăderea duratei de ventilație mecanică.

4.3. Locul și rolul optimizării hemodinamice perioperatorii în chirurgia vasculară:

Am figurat cele mai recente 9 studii de optimizare hemodinamică efectuate în chirurgia vasculară în tabelul 3:

Studiu	Monitor	- Nr. Pacienți - Timpul de - Tipul de operație	Efect pe Mortalitat -e	Efect pe Morbiditat -ea Generală	Efect pe Morbiditat -ea Cardiacă	Durată Ventilaț -ie Mecani- că	Durată ședere în UTI	Durată ședere în spital
Van der Linden PJ, et al. [21]	FloTrac TM	89 pacienți <i>Intra-operator</i> Membru inf.	0	0	0	0	0	0
Funk DJ, et al. [22]	FloTrac TM	40 pacienți - <i>Intra-operator</i> Aortă	0	↓	0	0	0	0
Bisgaard J, et al. [19]	LiDCO TM	40 pacienți <i>Intra-operator</i> + 6 ore <i>postoperator</i> Membru inf.	0	↓	-	0	0	0
Bisgaard J, et al. [20]	LiDCO TM	64 pacienți <i>Intra-operator</i> + 6 ore <i>postoperator</i> Aortă	0	0	0	0	0	0
Berlaak JF, et al. [42]	PAC	89 pacienți <i>Perioperator</i> Membru inf.	0	0	↓	0	0	0
Ziegler DW, et al. [45]	PAC	78 pacienți <i>Pre-operator</i> Membru inf.	0	0	0	0	0	0
Bender JS, et al. [46]	PAC	104 pacienți <i>Perioperator</i> Aortă + membru inf.	0	0	0	0	0	0
Valentine RJ, et al. [44]	PAC	120 pacienți <i>Pre-operator</i> Aortă	0	0	0	0	0	0
Bonazzi M, et al. [43]	PAC	100 pacienți <i>pre-operator</i> Aortă	0	0	0	0	0	0
Total		724						

Analizând rezultatele figurate în tabelul respectiv se pot emite câteva concluzii:

1. Aplicarea unor protocoale de optimizare hemodinamică în chirurgia vasculară indiferent tipul chirurgiei, de tehnologia, de monitorizare și de țintele hemodinamice utilizate, nu are nici un efect benefic asupra mortalității acestor pacienți

2. Aplicarea unor protocoale de optimizare hemodinamică în chirurgia vasculară indiferent tipul chirurgiei, de tehnologia, de monitorizare și de țintele hemodinamice utilizate, nu are nici un efect asupra scăderii duratei de ședere în UTI sau spital sau a duratei de ventilație mecanică
3. Aplicarea unor protocoale de optimizare hemodinamică în chirurgia vasculară, indiferent tipul chirurgiei a dus la o scădere a morbidității în mod inconstant (2 studii din 9) și numai atunci când tehnologia utilizată a folosit ținte compozite adică inițial s-a optimizat presarcina prin administrare de fluide și apoi s-au maximizat parametrii de flux cu fluide, inotrope ± vasoconstrictoare.

CAPITOLUL V.

5.1. SCOPUL LUCRĂRII.

5.1.a. Importanța noilor parametrii „dinamici” ai dependenței de presarcină a debitului cardiac, în predicția răspunsului hemodinamic la umplere:

În ultimii 15 ani toate studiile din literatura de specialitate au demonstrat superioritatea unor noi parametrii hemodinamici, numiți “parametrii dinamici ai dependenței de presarcină a debitului cardiac” (SVV, PPV, variație de presiune sistolică (**SPV**), delta down, SVC-CI, etc) în detrimentul vechilor parametrii statici (PVC, PAOP, TAM, etc.). Realitatea că vechii parametrii statici (clasici) precum PVC, TAM, PAOP, GEDV nu sunt parametrii fiabili ai predicției răspunsului DC la umplere volemică.

Noii parametrii dinamici evaluează răspunsul sistemului cardio-circulator la o variație de presarcină controlată și reversibilă, în ceea ce privește valoarea dar și utilizarea SVV în chirurgia vasculară, datele din literatură sunt deosebit de sărace.

Variațiile respiratorii în diametre ale venei cave superioare și inferioare și variațiile respiratorii ale VB al ventriculului stâng au fost validate ca parametri de apreciere a responsivității la fluide. SVC-CI este unul dintre cei mai fiabili parametri ai dependenței de presarcină a DC, dar necesită o explorare ecocardiografică transesofagiană.

Recent, utilizarea sistematică a sistemului ImaCor hTEE™, (ImaCor Garden City, NY) cu sonda miniaturizată ClariTEE™ a fost concepută special pentru evaluarea hemodinamică continuă și managementul hemodinamic TEE-ghidat.

Tehnologia hTEE ne oferă o posibilitate de înregistrare (continuă și în timp real) a modificărilor dimensionale ale venei cave superioare în timpul ventilației mecanice.

În studiul nostru am dorit să testăm și ipoteza că amplitudinea modificărilor dimensionale ale venei cave superioare în timpul ventilației mecanice exprimată ca SVC-CI are o valoare în predicția efectului hemodinamic dat de administrarea de volum la pacienții de chirurgie vasculară.

De asemenea am dorit să comparăm valoarea SVV cu cea a SVC-CI în același scop.

5.1.b. Ipoteze de lucru: Interesul unui astfel de studiu în chirurgia vasculară:

Dacă analizăm însă rezultatele aplicării strategiei de optimizare hemodinamică pe categorii separate de populație chirurgicală, datele la zi din literatură (analizate pe larg în Capitolul IV) demonstrează că:

1. **În chirurgia cardiacă:** protocoalele de optimizare hemodinamică nu și-au demonstrat utilitatea în reducerea semnificativă a mortalității ci doar a scăderii morbidității (complicații postoperatorii), a duratei de spitalizare atât în TI cât și în spital precum și a duratei de ventilație mecanică.
2. **În chirurgia vasculară:** până în prezent, aplicarea unor protocoale de optimizare hemodinamică, indiferent de tehnologia de monitorizare și de țintele hemodinamice utilizate, nu are nici un efect asupra scăderii mortalității perioperatorii.

Constatările noastre sunt în consens cu meta-analiza publicată de Benes et al. în 2014 [88] care a analizat 14 rezultatele a 14 studii RCT de optimizare hemodinamică la pacienți cu risc moderat și mare care au avut ca primă țintă hemodinamică optimizarea presarcinii adică minimizarea valorii unor parametri dinamici ai dependenței de presarcină a DC (în 8 studii SVV, în 4 studii PPV, în 1 studiu SPV și PVi) prin administrarea de fluide, meta-analiza a demonstrat că:

1. Aplicarea unui protocol de optimizare hemodinamică bazat pe parametri dinamici ai dependenței de presarcină a DC se asociază cu scădere semnificativă a morbidității post-chirurgicale și a duratei de ședere în UTI.
2. Protocoalele de optimizare hemodinamică bazate pe optimizarea unor parametri dinamici ai dependenței de presarcină a DC sunt o alternativă interesantă la cele bazate pe numai pe optimizarea unor parametri de flux precum DC sau DO2.

Prin urmare, am decis să studiez pacienții propuși unei intervenții chirurgicale vasculare majore și am efectuat în acest sens un studiu clinic prospectiv, pentru a studia posibilitatea de

implementare unor noi tehnologii mini-invazive și verificarea valorii unor parametri hemodinamici dinamici (funcționali) recenți care ar putea fi utilizați în optimizarea hemodinamică în perioada perioperatorie, în chirurgia vasculară.

Voi prezenta deci un studiu clinic prospectiv cu caracter personal efectuat în cadrul Institutului de Boli Cardiovasculare Prof.dr. C.C.Iliescu București, Secția de Anestezie-Terapie Intensivă 1 (Șef Secție Prof.dr. Șerban Bubenek), care a avut următoarele obiective :

1. Testarea fezabilității noului algoritm (software-ul de generația a 4-a) de către Edward lifescience®/Flotrac™/Vigileo™ în măsurarea variației volumului bătaie (SVV) în chirurgia vasculară majoră și implicit a valorii parametrului SVV în predicția răspunsului DC la umplere
2. Studierea valorii parametrului SVC-CI, măsurat cu ajutorul noii tehnici de ecocardiografie transesofagiană mini-invazivă continuă hemodinamică (hTEE-Imacor) ca parametru dinamic în prezicerea răspunsului DC la administrare de volum la pacienții de chirurgie vasculară prin comparație cu SVV dar și cu parametrii clasici-statici.
3. Testarea superiorității SVV și SVC-CI ca parametrii hemodinamici dinamici (funcționali) în predicția răspunsului DC la administrare de volum la pacienții propuși pentru chirurgia vasculară majoră prin comparație cu parametrii statici (clasici) și aprecierea utilității acestora în elaborarea unor protocoale de optimizare hemodinamică.

5.2. PROIECTAREA PROGRAMULUI DE STUDIU EXPERIMENTAL:

Proiectului studiului clinic de cercetare a fost formulat pornind atât de la o bază de experiențe personale anterioare privind managementul hemodinamic al pacientului de chirurgie vasculară cât și de la datele cele mai recente din literatura de specialitate care demonstrează că administrarea perioperatorie de fluide are o influență majoră asupra rezultatelor post operatorii. De fapt administrare peri-operatorie de fluide depinde în mare măsură de experiența individuală, cu mare variabilitate între specialiști dar și între specialiștii anestezie și terapie intensivă (ATI) care deservesc aceeași patologie chirurgicală. Majoritatea medicilor ATI folosesc încă ținte hemodinamice peri-operatorii cum ar fi: TAM, PVC, PAOP, debitul urinar,etc. Aceste ținte simple au fost dovedite că nu au nici un impact major nici asupra cantității de fluide administrate și nici asupra evoluției pacienților chirurgicali. În fapt, administrarea perioperatorie de fluide ar

trebui să fie standardizată și în plus decizia de a administra unui pacient o anumite cantitate de volum trebuie justificată prin certitudinea că volumul de fluide administrat va pune pacientul în condiția optimă de presarcină de pe curba lui Starling, cu alte cuvinte că administrarea de volum va duce la o creștere semnificativă a unui parametru hemodinamic de flux, cum ar fi: VB, IC, DC sau DO2.

Aceste considerente m-au condus și m-au provocat să concretizez un studiu clinic asupra a doi parametri dinamici ai dependenței de presarcină a DC, respectiv SVC-CI și SVV la pacienții de chirurgie vasculară.

Acest proiect științific experimental a fost efectuat pentru a se testa ipoteza de lucru în pașii următori:

1. Stabilirea temei de cercetare cu conducătorul științific și prin mai multe grupe de lucru cu echipa de cercetare al departamentului.
2. Derularea studiului bibliografic din mai multe resurse fizice și online.
3. Formularea ipotezei de lucru prin proiectarea experimentelor cu un protocol științific de studiu în timp ce am luat în considerare două valori importante și anume: fezabilitate și etică.
4. Derularea studiului clinic și achiziția datelor

Studiul clinic a fost desfășurat în cadrul Institutului de Boli Cardiovasculare (prof.dr. C.C.Iliescu), Secția de Anestezie și Terapie Intensivă I (Șef Secție Prof.dr. Șerban Bubenek), efectuat pe un lot de 40 de pacienți înrolați consecutiv cu un diagnostic primar de o boală vasculară majoră de aorta abdominală și anume: anevrism de aorta abdominală care necesită o intervenție chirurgicală de tip deschis care implică o clampare / declampare de aortă abdominală.

Durata de derulare a experimentelor a fost timp de doi ani și șase luni în perioada 2013-2016 și achiziția datelor timp de șase luni.

5.3. MATERIAL ȘI METODĂ:

5.3.a. Pacienți și etica cercetării:

Prezentul studiu clinic prospectiv a fost efectuat pentru a evalua dacă doi noi parametri dinamici ai dependenței de presarcină a DC, anume SVV (măsurat cu ajutorul noului algoritm de software de generația a 4-a inclus în platforma Flotrac™/Vigileo™) și amplitudinea modificărilor dimensionale a SVC (SVC-CI) în timpul ventilației mecanice (măsurată cu ajutorul noii tehnici de ecocardiografie transesofagiană mini-invazivă continuă hemodinamică hTEE- Imacor), pot

prezice efectul hemodinamic al expansiunii volumului intravascular în intervențiile chirurgicale vasculare majore și pentru a compara valoarea acestor doi parametri cu mai vechii parametri statici precum TAM și PVC.

După obținerea acordului instituțional, a definirii protocolului de studiu și după un program de formare timp de o luna pe noul sistem de monitorizare ImaCor™, pacienții programați pentru intervenții chirurgicale vasculare majore, au fost rugați să participe la studiu după ce își dau acordul de participare la studiu semnând un formular de consimțământ informat. Pre și intra și postoperator, pacienții au fost gestionați în conformitate cu practica clinică standard a secției ATI 1 din IUBCV CC Iliescu București.

Am studiat 40 pacienți succesivi, programați pentru intervenții chirurgicale vasculare majore (34 bărbați, 6 femei, cu vârsta medie de 63 ± 9 ani, cu un prag de vârstă 37-82).

Criteriile de includere în studiu au fost după cum urmează:

1. Adult > 18 ani,
2. Pacient programat pentru chirurgie vasculară majoră care a semnat acordul de studiu (un consimțământ informat)
3. Pacientul este în ritm sinus.
4. Pacientul este sub anestezie generală și prezintă o adaptare perfectă la ventilația mecanică controlată în volum, fără nici un efort de respirație spontană urmărită prin monitorizarea continuă a presiunii în căile respiratorii și a capnografiei.

5.3.b. Metode de monitorizare hemodinamică utilizate în studiu:

Frecvența cardiacă și presiunea arterială sistemică (sistolică / diastolică / medie) de la un cateter arterial (de arteră radială) au fost înregistrate în pre și post intervenție hemodinamică (înainte și după manvera de administrare de volum) pe tot parcursul studiului cu ajutorul monitorului de funcții vitale al aparatului de anestezie. PVC a fost măsurat la sfârșitul expirului mecanic având ca referință pentru zero linia medioaxilară. Toți pacienții au fost monitorizați continuu ECG cu cinci derivații, pulsoximetrie pentru SpO₂ și capnografie.

Măsurarea debitului cardiac a fost efectuată cu FloTrac™/Vigileo™ (Edwards Life Sciences LLP, Irvine CA), cu a 4-a generație de algoritm software, descris anterior. Valorile IC, VB și SVV au fost măsurate, indexate în mod automat și documentate înainte și după administrarea de volum iar valoarea tensiunii arteriale medii luată în calcul a fost cea afișată continuu de către curba de presiune oferită de către aparatul FloTrac™/Vigileo™.

Pentru măsurăturile ecocardiografice am utilizat sistemul de monitorizare ImaCor™ care folosește o sondă miniaturizată de ecocardiografie transesofagiană monoplană (ClariTEE®), sondă de unică folosință pentru fiecare pacient, și care poate funcționa continuu timp de 72 ore.

5.3.c. Protocol de studiu:

Un volum circulator de 500 ml de cristaloide sau coloide infuzat timp de 15 minute la fiecare pacient atunci când pacientul a avut (una sau mai multe dintre următoarele): **1.** Hipotensiune arterială definită ca o scădere a tensiunii arteriale sistolice < 90 mmHg sau o scădere a tensiunii arteriale sistolice 40 mmHg de la valoarea de baza **2.** DC scăzut definit prin IC mai mic de 2,2 l/min/m² **3.** oligurie **4.** piele marmorată **5.** hiperlactatemie, **6.** ScvO₂ $< 65\%$.

Un set complet de măsurători hemodinamice și ecocardiografice au fost efectuate înainte și după administrarea de volum. Protocolul experimental se începe intraoperator și rămâne până când pacientul este detubat la UTI.

5.4. STATISTICĂ:

Interpretarea rezultatelor s-a făcut printr-o analiză statistică dedicată studiului, prezentată în mai multe detalii în text.

Regresia liniară simplă bivariată pentru relația dintre modificările tensiunii arteriale sistolice, medii și diastolice (**TAS, TAM, TAD**), PVC, SVV și SVC-CI prin raportare la modificările IC Generarea de curbe ROC (receiver operating characteristic curve) care au fost folosite pentru determinarea unui nivel de referință optimal și compararea rezultatelor mai multor teste care pot avea, fiecare dintre ele, alte nivele de referință

Valoarea $p < 0,05$ a fost considerată semnificativă din punct de vedere statistic.

5.5. REZULTATE:

Astfel, ca răspuns la administrarea de volum, din cele 284 de probe de umplere în cazul a 245 de probe s-a înregistrat un răspuns pozitiv (o creștere de cel puțin 11 % a IC) iar acestea au fost incluse în categoria respondenți.

În cazul a 39 de probe de umplere, s-a produs un răspuns negativ (o creștere de mai puțin de 11 % a IC) și acestea au fost incluse în categoria non-respondenți.

Pentru cele 245 de probe pozitive s-a înregistrat o creștere a IC după administrarea de volum de la $2,07 \pm 0,45$ la $3,33 \pm 0,70$ l/min/m²).

Pentru cele 39 de probe negative s-a înregistrat o scădere de IC după administrarea de volum de la $2,55 \pm 0,64$ la $2,53 \pm 0,57$ l/min/m² .

S-a observat că între momentul deciziei administrării de volum și sfârșitul acesteia valorile TAS, TAM, TAD, IC și VB au crescut semnificativ în timp ce SVV și SVC-CI au scăzut semnificativ în același interval. Dintre toți parametrii hemodinamici studiați doar PVC nu s-a modificat statistic semnificativ între momentul deciziei administrării de volum și sfârșitul administrării.

De asemenea, înaintea administrării de volum valorile TAS, TAM, TAD au fost semnificativ statistic mai mici în grupul respondenților decât în cel al non-respondenților iar valoarea SVC-CI a fost semnificativ mai mare în grupul respondenților decât în cel al non-respondenților. Nu au existat în schimb diferențe statistic semnificative pentru PVC, IC, Vbi și SVV între cele două grupuri.

În grupul respondenților, s-a înregistrat o modificare semnificativă statistic după administrarea de volum astfel: în sensul creșterii acestor valori, pentru parametrii: TAS, TAM, TAD, IC și VB și în sensul scăderii acestor valori, pentru parametrii: SVV și SVC-CI.

Singurul parametru hemodinamic care nu s-a modificat semnificativ după administrarea de volum în grupul respondenților a fost PVC.

În grupul non-respondenților, singurul parametru care a înregistrat o modificare semnificativ statistică după administrarea de volum, anume în sensul scăderii valorilor acestuia, a fost SVC-CI. În rest nici un alt parametru hemodinamic nu a prezentat variații statistic semnificative în grupul non-respondenților după administrarea de volum.

Valoarea prag a SVC-CI $\geq 37,5 \%$ a discriminat între cei care vor răspunde la administrarea de volum cu creșterea IC cu $\geq 11 \%$ și cei care nu vor răspunde în această manieră cu o sensibilitate de 93% și o specificitate de 82% (aria de sub curba ROC 0,956)

Valoarea prag a SVV de $\geq 13,5 \%$ discriminează între cei care vor răspunde la administrarea de volum cu creșterea IC cu $\geq 11 \%$ de cei care nu vor răspunde în această manieră cu o sensibilitate de 98% și o specificitate de 77% . (aria de sub curba ROC 0,955).

Prin comparație TAS, TAD și TAM au prezentat curbe ROC total nesatisfăcătoare (0,529, 0,536, respectiv 0,562). PVC nu a avut nici el nici o valoare în predicția răspunsului hemodinamic la umplere.

5.6. DISCUȚII:

Se subliniază faptul că studiul este al doilea din literatura de specialitate care a studiat valoarea SVV ca predictor al răspunsului la umplere în chirurgia vasculară. În plus studiul a oferit o valoare prag a predicției răspunsului hemodinamic la administrarea de fluide.

Se discută de asemenea faptul că și SVC-CI a fost demonstrat în acest studiu un excelent parametru dinamic al dependenței de presarcină a debitului cardiac cu un prag de 37,5 % .

Singurul studiu din literatură care a mai studiat valoarea SVC-CI (valoare prag >36 %) ca parametru al dependenței de presarcină a DC a fost publicat de către Vieillard- Baron et al. în anul 2004, a fost efectuat pe pacienți septici aflați în secția de terapie intensivă, este citat de 196 de ori în literatura de specialitate, iar parametrul SVC-CI este considerat de către autori prestigioși “cel mai fiabil parametru dinamic” !

Originalitatea studiului rezidă și în faptul că spre deosebire însă de secțiunea venă cavă superioară (VCS) utilizată de către Vieillard- Baron care era una longitudinală iar SVC-IC era determinată pe baza variațiilor diametrului VCS, secțiunea la nivelul VCS oferită de către hTEE continuă și utilizată în studiul de față este una transversală, iar SVC-CI a fost determinat din variațiile suprafeței VCS și nu ale diametrului acesteia.

Deoarece din punct de vedere anatomic VCS nu este un cerc perfect ci are mai degrabă o formă ovalară-elipsoidală este posibil ca variația VCS măsurată nu ca variație de diametre (TEE clasică, imagine bicavală, ax lung) ci ca variație de suprafață (hTEE oferă imaginea VCS în ax scurt) să fie mai corectă și mai precisă iar valoarea obținută de noi să fie mai precisă.

Studiul oferă prin SVV și SVC-CI, doi parametri dinamici care pot fi utilizați cu încredere în predicția răspunsului DC la umplere și optimizarea presarcinii la pacientul de chirurgie vasculară ca prim pas de aplicare a unui nou model de protocol de optimizare hemodinamică.

5.7. CONCLUZII:

Concluziile rezumă rezultatele studiului și oferă 2 noi parametri dinamici care pot fi utilizați la pacientul de chirurgie vasculară.

Studiul prezentat și-a atins obiectivele propuse cu privire la evaluarea valorii SVV și SVC-CI ca parametri ai dependenței de presarcină a debitului cardiac.

Autorul a demonstrat superioritatea parameterilor hemodinamici funcționali SVV și SVC-CI asupra parametrilor hemodinamici clasici, statici, studiați (TAS, TAD, TAM, PVC) în predicția răspunsului DC la administrare de volum la pacientul de chirurgie vasculară.

Astfel, atât parametrul SVV (măsurat cu ajutorul tehnologiei FloTrac™/Vigileo™ generația a 4-a) cât și parametrul SVC-CI (măsurat cu ajutorul noului sistem ImaCor™ hTEE) s-au dovedit a fi foarte buni parametri dinamici care pot discrimina cu precizie răspunsul hemodinamic la administrarea de volum, la pacienții propuși pentru intervenții vasculare majore, cu valori prag

de 13,5 % respectiv 37,5 %. Concluzia finală a autorului este una deosebit de tranșantă și provocatoare: dacă dorim ameliorarea cel puțin a morbidității la pacienții de chirurgie vasculară, atunci acești doi parametri trebuie să-și găsească locul în construcția viitoarelor protocoale de optimizare hemodinamică bazate pe ținte compozite atinse în 2 etape, aplicate acestor pacienți.

CAPITOLUL VI.

VI. ORIGINALITATE ȘI CONTRIBUȚIILE INOVATIVE ALE TEZEI:

Lucrarea de față “Optimizarea hemodinamică perioperatorie în chirurgia cardiovasculară” se remarcă prin noutatea domeniului de cercetare dată de acumularea de informații recente, studii pe baza unor aparate și dispozitive de specialitate de ultimă generație și interpretarea datelor la nivel științific. Acest ultim aspect dă și profunzime lucrării și aduce o contribuție majoră în literatura de anestezie și terapie intensivă pentru boli cardiovasculare.

Lucrarea are la bază atât o bibliografie amplă cu cele mai recente titluri din anestezie și terapie intensivă pentru boli cardiovasculare din literatura de specialitate internațională cât și informații obținute în urma participării la diferite congrese naționale și internaționale pe această temă.

Partea generală a tezei de doctorat se remarcă prin faptul ca însumează într-o singură lucrare atât cele mai recente dispozitive de optimizare hemodinamică cât și tendințele actuale și viitoare de monitorizare în șocul hemodinamic.

Partea clinică reprezintă o abordare originală obținută prin un studiu clinic care s-a finalizat cu următoarele concluzii:

1. Rolul important al ecocardiografiei transesofagiane hemodinamice (hTEE) în managementul peri-operator al pacienților propuși pentru chirurgia vasculară.
2. Importanța variației de volum bătaie (SVV) și a indexului colapsului venei cave superioare (SVC-CI) în predicția răspunsului DC la umplere la pacienții de chirurgie vasculară.
3. Superioritatea parameterilor hemodinamici funcționali de tip SVV și SVC-CI asupra parametrilor hemodinamici statici în predicția răspunsului hemodinamic la administrarea de volum la pacienții de chirurgie vasculară și necesitatea includerii acestor parametri în viitoare protocoale moderne de optimizare hemodinamică adresate acestor pacienți cu scopul înmuntării evoluției postoperatorii.

VII. BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ (88 de referințe dar numărul total de referințe în text 220):

1. Higgins TL, Yared JP, Ryan T. Immediate postoperative care of cardiac surgical patients. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 1996 Aug 31;10(5):643-58.
2. Warner CD, Weintraub WS, Craver JM, Jones EL, Gott JP, Guyton RA. Effect of cardiac surgery patient characteristics on patient outcomes from 1981 through 1995. *Circulation*. 1997 Sep 2;96(5):1575-9.
3. Shoemaker WC, Appel PL, Waxman K, Schwartz S, Chang P. Clinical trial of survivors' cardiorespiratory patterns as therapeutic goals in critically ill postoperative patients. *Critical care medicine*. 1982 Jun 1;10(6):398-403.
4. Bland R, Shoemaker WC, Shabot MM. Physiologic monitoring goals for the critically ill patient. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1978 Dec;147(6):833-41.
5. Beal AL, Cerra FB. Multiple organ failure syndrome in the 1990s: systemic inflammatory response and organ dysfunction. *Jama*. 1994 Jan 19;271(3):226-33.
6. Pearse R, Dawson D, Fawcett J, Rhodes A, Grounds RM, Bennett ED. Early goal-directed therapy after major surgery reduces complications and duration of hospital stay. A randomised, controlled trial [ISRCTN38797445]. *Critical care*. 2005 Nov 8;9(6):1.
7. Rhodes A & Sunderland R. Arterial Pulse Power Analysis: The LiDCOMplus System. In: *Functional hemodynamic monitoring*. Springer Berlin Heidelberg 2005; 183-192.
8. Wesseling KH, De Wit B, Weber JAP & Smith NT. A simple device for the continuous measurement of cardiac output. *Adv Cardiovasc Phys* 1983; 5(2): 16-52.
9. Mayer J & Suttner S. Cardiac output derived from arterial pressure waveform. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009; 22(6): 804-808.
10. Hamzaoui O, Monnet X, Richard C, Osman D, Chemla D & Teboul JL. Effects of changes in vascular tone on the agreement between pulse contour and transpulmonary thermodilution cardiac output measurements within an up to 6-hour calibration-free period. *Crit Care Med* 2008; 36(2): 434-440.
11. Kirov MY, Lenkin AI, Kuzkov VV, et al. Single transpulmonary thermodilution in off-pump coronary artery bypass grafting: haemodynamic changes and effects of different anaesthetic techniques. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51(4): 426-433.

12. Wiesenack C, Fiegl C, Keyser A, Prasser C & Keyl C. Assessment of fluid responsiveness in mechanically ventilated cardiac surgical patients. *Eur J Anaesthesiol*, 2005; 22(9): 658-665.
13. Reuter DA, Felbinger TW, Kilger E, Schmidt C, Lamm P & Goetz AE. Optimizing fluid therapy in mechanically ventilated patients after cardiac surgery by on-line monitoring of left ventricular stroke volume variations. Comparison with aortic systolic pressure variations. *Br J Anaesth* 2002; 88(1): 124-126.
14. Bendjelid K, Giraud R, Siegenthaler N & Michard F. Validation of a new transpulmonary thermodilution system to assess global end-diastolic volume and extravascular lung water. *Crit Care* 2010; 14(6): R209.
15. Kiefer N, Hofer CK, Marx G, et al. Clinical validation of a new thermodilution system for the assessment of cardiac output and volumetric parameters. *Crit Care* 2012; 16: R98.
16. Bendjelid K, Marx G, Kiefer N, Simon TP, Geisen M, Hoeft A, et al. Performance of a new pulse contour method for continuous cardiac output monitoring: validation in critically ill patients. *Br J Anaesth* 2013; aet116.
17. Alhashemi JA, Cecconi M & Hofer CK. Cardiac output monitoring: an integrative perspective. *Crit Care* 2011; 15(2): 214.
18. Jonas MM, Kelly FE, Linton RA, Band DM, O'Brien TK & Linton NW. A comparison of lithium dilution cardiac output measurements made using central and antecubital venous injection of lithium chloride. *J Clin Monit Comput* 1999; 15(7-8): 525-528.
19. Bisgaard J, Gillsaa T, Rønholm E, Toft P. Haemodynamic optimisation in lower limb arterial surgery: room for improvement?. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2013 Feb 1;57(2):189-98.
20. Bisgaard J, Gillsaa T, Rønholm E, Toft P. Optimising stroke volume and oxygen delivery in abdominal aortic surgery: a randomised controlled trial. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2013 Feb 1;57(2):178-88.
21. Van der Linden PJ, Dierick A, Wilmin S, Bellens B, De Hert SG. A randomized controlled trial comparing an intraoperative goal-directed strategy with routine clinical practice in patients undergoing peripheral arterial surgery. *European Journal of Anaesthesiology (EJA)*. 2010 Sep 1;27(9):788-93.

22. Funk DJ, HayGlass KT, Koulack J, Harding G, Boyd A, Brinkman R. A randomized controlled trial on the effects of goal-directed therapy on the inflammatory response open abdominal aortic aneurysm repair. *Critical Care*. 2015 Jun 10;19(1):247.
23. Carstens A, Gerstung S, Renner J, Bein B. Goal directed therapy using PulsioFlex monitoring in general surgery: 3AP3- 8. *Eur J of Anaesthesiol* 2012; 29: 45.
24. Romano SM & Pistolesi M. Assessment of cardiac output from systemic arterial pressure in humans. *Crit Care Med* 2002; 30(8): 1834-1841.
25. Romano SM, Conti AA, Giglioli C, Margheri M, Valente S & Gensini GF. Blood flow assessment by arterial pressure wave without external calibration. *Computers in Cardiology*, 2006; 293-296.
26. Burton AC. Physical principles of circulatory phenomena: the physical equilibria of the heart and blood vessels. *Handbook of physiology* 1962; 1: 85-106.
27. Barile L, Landoni G, Pieri M, Ruggeri L, Maj G, Neto CN, et al. Cardiac Index Assessment by the Pressure Recording Analytic Method in Critically Ill Unstable Patients After Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013; 27(6): 1108-1113.
28. Zangrillo A, Maj G, Monaco F, Scandroglio AM, Nuzzi M, Plumari V, et al. Cardiac index validation using the pressure recording analytic method in unstable patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2010; 24(2): 265-269.
29. Smetkin AA, Kirov MY, Kuzkov VV, Lenkin AI, Eremeev AV, Slastilin VY, Borodin VV, Bjertnaes LJ. Single transpulmonary thermodilution and continuous monitoring of central venous oxygen saturation during off- pump coronary surgery. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2009 Apr 1;53(4):505-14.
30. Lenkin AI, Kirov MY, Kuzkov VV, Paromov KV, Smetkin AA, Lie M, Bjertnæs LJ. Comparison of goal-directed hemodynamic optimization using pulmonary artery catheter and transpulmonary thermodilution in combined valve repair: a randomized clinical trial. *Critical care research and practice*. 2012 Apr 30;2012.
31. Kapoor PM, Magoon R, Rawat RS, Mehta Y, Taneja S, Ravi R, Hote MP. Goal-directed therapy improves the outcome of high-risk cardiac patients undergoing off-pump coronary artery bypass. *Annals of Cardiac Anaesthesia*. 2017 Jan 1;20(1):83.

32. Thomson R, Meeran H, Valencia O, Al-Subaie N. Goal-directed therapy after cardiac surgery and the incidence of acute kidney injury. *Journal of critical care*. 2014 Dec 31;29(6):997-1000.
33. Kapoor PM, Kakani M, Chowdhury U, Choudhury M, Lakshmy R & Kiran U. Early goal-directed therapy in moderate to high-risk cardiac surgery patients. *Ann Card Anaesth* 2008, 11:27-34.
34. Kapoor PM, Magoon R, Rawat R, Mehta Y. Perioperative utility of goal-directed therapy in high-risk cardiac patients undergoing coronary artery bypass grafting:“A clinical outcome and biomarker-based study”. *Annals of Cardiac Anaesthesia*. 2016 Oct;19(4):638.
35. Holm C, Mayr M, Hörbrand F, Tegeler J, von Donnersmarck, GH, Mühlbauer W, et al. Reproducibility of transpulmonary thermodilution measurements in patients with burn shock and hypothermia. *J Burn Care Res* 2005; 26(3): 260-265.
36. Mythen MG, Webb AR. Perioperative plasma volume expansion reduces the incidence of gut mucosal hypoperfusion during cardiac surgery. *Archives of Surgery*. 1995 Apr 1;130(4):423-9.
37. McKendry M, McGloin H, Saberi D, Caudwell L, Brady AR, Singer M. Randomised controlled trial assessing the impact of a nurse delivered, flow monitored protocol for optimisation of circulatory status after cardiac surgery. *BMJ* 2004; 329: 258.
38. Suzuki S, Woinarski NC, Lipcsey M, Candal CL, Schneider AG, Glassford NJ, Eastwood GM, Bellomo R. Pulse pressure variation–guided fluid therapy after cardiac surgery: A pilot before-and-after trial. *Journal of critical care*. 2014 Dec 31;29(6):992-6.
39. Goepfert MS, Reuter DA, Akyol D, Lamm P, Kilger E, Goetz AE. Goal-directed fluid management reduces vasopressor and catecholamine use in cardiac surgery patients. *Intensive care medicine*. 2007 Jan 1;33(1):96-103.
40. Van de Vijver K, Pigozzi C, Vervliet L, Vanbiervliet V, Brabers V, Vos I, et al. Validation of less-invasive hemodynamic monitoring with Pulsioflex in critically ill patients: interim results of a multicentre study. *Crit Care* 2013; 17(2): 189.
41. Monnet X, Vaquer S, Anguel N, Jozwiak M, Cipriani F, Richard C, et al. Comparison of pulse contour analysis by Pulsioflex and Vigileo to measure and track changes of cardiac output in critically ill patients. *Br J Anaesth* 2015; 114 (2): 235–43.

42. Berlauck JF, Abrams JH, Gilmour IJ, O'Connor SR, Knighton DR, Cerra FB. Preoperative optimization of cardiovascular hemodynamics improves outcome in peripheral vascular surgery: a prospective, randomized clinical trial. *Ann Surg* 1991;214:289–99.
43. Bonazzi M, Gentile F, Biasi GM, Migliavacca S, Esposti D, Cipolla M et al. Impact of perioperative haemodynamic monitoring on cardiac morbidity after major vascular surgery in low risk patients. A randomised pilot trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002;23:44.
44. Valentine RJ, Duke ML, Inman MH, Grayburn PA, Hagino RT, Kakish HB, et al. Effectiveness of pulmonary artery catheters in aortic surgery: a randomized trial. *J Vasc Surg*. 1998;27:203–11. discussion 211–2.
45. Ziegler DW, Wright JG, Coban PS, Flancbaum L. A prospective randomized trial of preoperative 'optimization' of cardiac function in patients undergoing elective peripheral vascular surgery. *Surgery* 1997;122:584–92.
46. Bender JS, Smith-Meek MA, Jones CE. Routine pulmonary artery catheterization does not reduce morbidity and mortality of elective vascular surgery: results of a prospective, randomized trial. *Ann Surg* 1997;226:229–36.
47. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):775-87.
48. Mehta Y, Chand RK, Sawhney R, Bhise M, Singh A & Trehan N. Cardiac output monitoring: comparison of a new arterial pressure waveform analysis to the bolus thermodilution technique in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008; 22(3): 394-399.
49. Herget-Rosenthal S, Saner F, Chawla L S. Approach to hemodynamic shock and vasopressors. *J Am Soc Nephrol*. 2008;3(2):546-553.
50. Finfer S, Vincent JL, De Backer D. Circulatory Shock. *N Engl J Med*. 2013;369:1726-34.
51. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients I. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*. 2006;34:344-53.
52. Sakka SG, Klein M, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Prognostic value of extravascular lung water in critically ill patients. *Chest*. 2002;122(6):2080-6.
53. Burton AC. Physical principles of circulatory phenomena: the physical equilibria of the heart and blood vessels. *Handbook of physiology* 1962; 1: 85-106.

54. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* 1992;20(6):864-874.
55. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* 2003;348(16):1546-54.
56. Jawad I, Lukšić I, Rafnsson SB. Assessing available information on the burden of sepsis: global estimates of incidence, prevalence and mortality. *Population.* 2012;2(3):4.
57. Goldberg RJ, Spencer FA, Gore JM, Lessard D, Yarzebski J. Thirty-Year Trends (1975 to 2005) in the Magnitude of, Management of, and Hospital Death Rates Associated With Cardiogenic Shock in Patients With Acute Myocardial Infarction A Population-Based Perspective. *Circulation.* 2009;119(9):1211-9.
58. Awad HH, Anderson FA Jr, Gore JM, Goodman SG, Goldberg RJ. Cardiogenic shock complicating acute coronary syndromes: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Am Heart J.* 2012;163(6):963-71.
59. Kauvar DS, Wade CE. The epidemiology and modern management of traumatic hemorrhage: US and international perspectives. *Crit Care.* 2005;9(5):1.
60. Zenati MS, Billiar TR, Townsend RN, Peitzman AB, Harbrecht BG. A brief episode of hypotension increases mortality in critically ill trauma patients. *J Trauma.* 2002;53(2):232-6.
61. Rivers EP, Kruse JA, Jacobsen G, et al. The influence of early hemodynamic optimization on biomarker patterns of severe sepsis and septic shock. *Critical Care Medicine.* 2007;35(9):2016-24.
62. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2014;40(12):1795-815.
63. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016 Feb 23;315(8):801-10.
64. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016 Feb 23;315(8):775-87.

65. Wacharasint P, Nakada TA, Boyd JH, Russell JA, Walley KR. Normal-range blood lactate concentration in septic shock is prognostic and predictive. *Shock*. 2012;38(1):4-10.
66. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *New England Journal of Medicine*. 2001 Nov 8;345(19):1368-77.
67. Vincent JL, Rhodes A, Perel A, et al. Clinical review: Update on hemodynamic monitoring - a consensus of 16. *Crit Care*. 2011;15(4):229.
68. Vincent JL, Pelosi P, Pearse R et al. Perioperative cardiovascular monitoring of high-risk patients: a consensus of 12. *Crit Care*. 2015;19:224.
69. Perel A. Assessing fluid responsiveness by the systolic pressure variation in mechanically ventilated patients. Systolic pressure variation as a guide to fluid therapy in patients with sepsis-induced hypotension. *Anesthesiology*. 1998;89(6):1309-10.
70. Berkenstadt H, Margalit N, Hadan M, et al. Stroke Volume Variation as a Predictor of Fluid Responsiveness in Patients Undergoing Brain Surgery. *AnesthAnalg*. 2001;92(4):984-9.
71. Preisman S, Kogan S, Berkenstadt H, Perel A. Predicting fluid responsiveness in patients undergoing cardiac surgery: functional haemodynamic parameters including the Respiratory Systolic Variation Test and static preload indicators. *Br J Anaesth*. 2005;95(6):746-55.
72. Biais M, Ehrmann S, Mari A, et al. Clinical relevance of pulse pressure variations for predicting fluid responsiveness in mechanically ventilated intensive care unit patients: the grey zone approach. *Crit Care*. 2014;18(6):587.
73. Reeves ST, Finley AC, Skubas NJ, et al. Basic perioperative transesophageal echocardiography examination: a consensus statement of the American Society of Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists. *J Am SocEchocardiogr*. 2013;26(5):443-56.
74. Perrino AC JR, Harris SN, Luther MA. Intraoperative determination of cardiac output using multiplane transesophageal echocardiography: a comparison to thermodilution. *Anesthesiology*. 1998;89(2):350-7.
75. Vieillard-Baron A, Chergui K, Rabiller A, et al. Superior vena caval collapsibility as a gauge of volume status in ventilated septic patients. *Intensive Care Med*. 2004;30(9):1734-9.
76. Charron C, Caille V, Jardin F, Vieillard-Baron A. Echocardiographic measurement of fluid responsiveness. *Current opinion in critical care*. 2006;12(3):249-54.

77. Cioccari L, Baur HR, Berger D, Wiegand J, Takala J, Merz TM. Hemodynamic assessment of critically ill patients using a miniaturized transesophageal echocardiography probe. *Crit Care*. 2013;17(3):R121.
78. Vieillard-Baron A, Slama M, Mayo P, et al. A pilot study on safety and clinical utility of a single-use 72-hour indwelling transesophageal echocardiography probe. *Intensive Care Med*. 2013;39(4):629-35.
79. Puskarich MA, Trzeciak S, Shapiro NI, et al. Whole blood lactate kinetics in patients undergoing quantitative resuscitation for severe sepsis and septic shock. *Chest*. 2013;143(6):1548-53.
80. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, Arnold RC, Claremont HA, Kline JA. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2010;303(8):739–46.
81. 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.
82. 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: 1392–1402.
83. Cecconi M, Corredor C, Arulkumaran N, Abuella G, Ball J, Grounds RM, Hamilton MA, Rhodes A: Clinical review: Goal-directed therapy - what is the evidence in surgical patients? The effect on different risk groups. *Critical Care* 2013, 17:209-223.
84. Ripollés-Melchor J, Espinosa A, Martínez-Hurtado E, Abad-Gurumeta A, Casans-Francés R, Fernández-Pérez C, López-Timoneda F, Calvo-Vecino JM: Perioperative goal-directed hemodynamic therapy in noncardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Anesthesia* (2016) 28, 105–115.
85. Arulkumaran N, Corredor C, Hamilton MA, Ball J, Grounds RM, Rhodes A, Cecconi M: Cardiac complications associated with goal-directed therapy in high-risk surgical patients: a meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia*, 2014: 112 (4): 648–59.
86. Pölönen P, Ruokonen E, Hippeläinen M, Pöyhönen M, Takala J. A prospective, randomized study of goal-oriented hemodynamic therapy in cardiac surgical patients. *Anesthesia & Analgesia*. 2000 May 1;90(5):1052-9.

87. Magder S, Georgiadis G, Cheong T. Respiratory variations in right atrial pressure predict the response to fluid challenge. *J Crit Care*. 1992;7(2):76-85.
88. Benes J, Giglio M, Brienza N, Michard F: The effects of goal-directed fluid therapy based on dynamic parameters on post-surgical outcome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Critical Care* 2014, 18:584