

ΕΘΝΙΚΟ & ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΤΟΜΕΑΣ: ΥΓΕΙΑΣ ΜΗΤΕΡΑΣ-ΠΑΙΔΙΟΥ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΣΕΝΘΑΚΙΝΗΣ
ΜΕ ΥΔΡΟΞΥ ΑΙΘΥΛΑΜΥΛΟ
ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ
ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΗΣ ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑΣ
ΣΕ ΝΕΑΡΑ ΧΟΙΡΙΔΙΑ

ΖΗΝΑΪΣ Χ. ΚΟΝΤΟΥΛΗ
ΙΑΤΡΟΣ– ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΟΣ



ΑΘΗΝΑ, 2018

ΘΕΜΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ:

**ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΣΕΝΘΑΚΙΝΗΣ ΜΕ ΥΔΡΟΞΥ ΑΙΘΥΛΑΜΥΛΟ
ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΗΣ ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑΣ
ΣΕ ΝΕΑΡΑ ΧΟΙΡΙΔΙΑ**

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΙΤΗΣΗΣ: 29/06/2012

**ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ
ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:** 18/07/2012

ΜΕΛΗ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια κα Χρυσούλα Στάικου (Επιβλέπον Μέλος)
Καθηγήτρια κα Χρύσα Τζουμάκα - Μπακούλα
Καθηγήτρια κα Νικολέττα Ιακωβίδου

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΘΕΜΑΤΟΣ: 08/02/13

1^η ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΟΔΟΥ: 17/07/2013

2^η ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΟΔΟΥ: 04/08/2014

3^η ΕΚΘΕΣΗ ΠΡΟΟΔΟΥ: 20/04/2018

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ:

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:

ΟΝΟΜΑ ΠΡΟΕΔΡΟΥ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ:

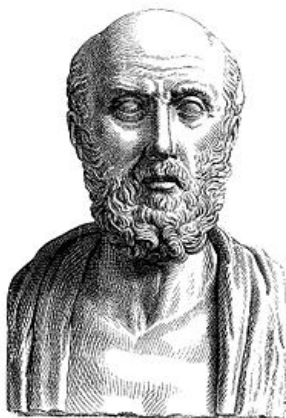
Πέτρος Π. Σφηκάκης

ΜΕΛΗ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:

- 1) Καθηγήτρια κα Χρύσα Τζουμάκα – Μπακούλα
- 2) Καθηγήτρια κα Νικολέττα Ιακωβίδου
- 3) Αναπληρώτρια Καθηγήτρια κα Χρυσούλα Στάικου
- 4) .
- 5) .
- 6) .
- 7) .
- 8) .

Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

 ΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ, ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ,
 ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝ
 ΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ, ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙ
 ΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ
 ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ· ΗΓΗΣΑΣΘ
 ΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗ
 Ν ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΑΣΘΑΙ, Κ
 ΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ, Κ
 ΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΕΥΤΕΟΥ ΑΔΕΛΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝ
 ΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ, ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ,
 ΗΝ ΧΡΗΖΟΥΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥ
 ΓΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ
 ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣ
 ΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝ
 ΤΟΣ, ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΛΟ
 ΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ, ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ, ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ·
 ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ὈΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟ
 ΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗ
 ΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ, ΕΙΡΞΕΙΝ,· ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ
 ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕΥ
 ΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ ὈΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥ
 ΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ,· ΑΓΝΩΣ Δ
 Ε ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝ
 ΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ,· ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘ
 ΙΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ ΠΡ
 ΗΪΟΣ ΤΗΣΔΕ,· ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΩ
 ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ὈΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤ
 ΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ, Τ
 ΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥ
 ΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡ
 ΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ,· Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ,
 Η ΙΔΩ, Η ΑΚΟΥΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΤΑ Β
 ΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Δ ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ
 ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟ
 ΙΑΥΤΑ,· ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕ
 Α ΠΟΙΕΟΝΤΙ, ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘ
 ΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ, ΠΑΡΑ Π
 ΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΔΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ· ΠΑΡΑΒΑΙ
 ΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΛΩ.



"Ορκίζομαι στον Απόλλωνα τον Ιατρό και στον Ασκληπιό και στην Υγεία και στην πανάκεια και σε όλους τους Θεούς επικαλούμενος την μαρτυρία τους, να τηρήσω πιστά κατά τη δύναμη και την κρίση μου αυτό τον όρκο και το συμβόλαιό μου αυτό. Να θεωρώ αυτόν που μου δίδαξε αυτή την τέχνη ίσο με τους γονείς μου και να μοιραστώ μαζί του τα υπάρχοντά μου και τα χρήματά μου αν έχει ανάγκη φροντίδας. Να θεωρώ τους απογόνους του ίσους με τα αδέρφια μου και να τους διδάξω την τέχνη αυτή αν θέλουν να τη μάθουν, χωρίς αμοιβή και συμβόλαιο και να μεταδώσω με παραγγελίες, οδηγίες και συμβουλές όλη την υπόλοιπη γνώση μου και στα παιδιά μου και στα παιδιά εκείνου που με δίδαξε και στους άλλους μαθητές που έχουν κάνει γραπτή συμφωνία μαζί μου και σε αυτούς που έχουν ορκισθεί στον ιατρικό νόμο και σε κανέναν άλλο και να θεραπεύω τους πάσχοντες κατά τη δύναμή μου και την κρίση μου χωρίς ποτέ, εκουσίως, να τους βλάψω ή να τους αδικήσω. Και να μη δώσω ποτέ σε κανένα, έστω κι αν μου το ζητήσει, θανατηφόρο φάρμακο, ούτε να δώσω ποτέ τέτοια συμβουλή. Ομοίως να μη δώσω ποτέ σε γυναίκα φάρμακο για να αποβάλει. Να διατηρήσω δε τη ζωή μου και την τέχνη μου καθαρή και αγνή. Και να μη χειρουργήσω πάσχοντες από λίθους αλλά να αφήσω την πράξη αυτή για τους ειδικούς. Και σε όποια σπίτια κι αν μπω, να μπω για την ωφέλεια των πασχόντων αποφεύγοντας κάθε εκούσια αδικία και βλάβη και κάθε γενετήσια πράξη και με γυναίκες

και με άνδρες, ελεύθερους και δούλους. Και ότι δω ή ακούσω κατά την άσκηση του επαγγέλματός μου, ή κι εκτός, για τη ζωή των ανθρώπων, που δεν πρέπει ποτέ να κοινοποιηθεί, να σιωπήσω και να το τηρήσω μυστικό. Αν τον όρκο μου αυτό τηρήσω πιστά και δεν τον αθετήσω, είθε να απολαύσω για πάντα την εκτίμηση όλων των ανθρώπων για τη ζωή μου και για την τέχνη μου, αν όμως παραβώ και αθετήσω τον όρκο μου να υποστώ τα αντίθετα από αυτά".

«Η έγκρισις Διδακτορικής Διατριβής υπό την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλοί αποδοχής των γνωμών του συγγραφέως»

Κανονισμός Πανεπιστημίου Αθηνών, άρθρο 202, παρ.2, Νόμος 5343/1932

Η παρούσα διδακτορική διατριβή εκπονήθηκε στο Ερευνητικό και Πειραματικό Κέντρο της ΕΛΠΕΝ Α.Ε.Φαρμακευτικής Βιομηχανίας, μετά από υποτροφία που έλαβα από το Ερευνητικό και Πειραματικό Κέντρο της ΕΛΠΕΝ Α.Ε.Φαρμακευτικής Βιομηχανίας.

Θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στον Πρόεδρο του Διοικητικού Συμβουλίου της ΕΛΠΕΝ, κ. Δημήτριο Πενταφράγκα, στο Διευθυντή του Ερευνητικού και Πειραματικού Κέντρου της ΕΛΠΕΝ, κ. Απόστολο Παπαλόη και στην Υπεύθυνη Τμήματος Υποτροφιών, κα Αναΐς Γκιάτα, για τη χορήγηση της υποτροφίας αυτής, που είχε ως αποτέλεσμα να τεθεί ένα λιθαράκι ακόμη στην προαγωγή της Υγείας και στην εξέλιξη της Έρευνας στην επιστημονική κοινότητα του Ελλαδικού χώρου.

Αφιερώνεται

*Στις κόρες μου
και σε εκείνους που
δεν το βάζουν ποτέ κάτω...*

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Καταρχήν, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον κ. **Θεόδωρο Ξάνθο**, Καθηγητή Παθοφυσιολογίας της Ιατρικής σχολής του Ευρωπαϊκού Πανεπιστημίου Κύπρου, υπεύθυνο συντονιστή κι εμπνευστή της πραγμάτωσης της διδακτορικής διατριβής στο σύνολό της, για την εμπιστοσύνη που έδειξε στο πρόσωπό μου, καθώς επίσης και για την ενθάρρυνσή του στην υλοποίηση αυτής.

Μέσα από πολλές δυσκολίες καταφέραμε να υλοποιήσουμε τη διατριβή και να με μάθει ακόμα περισσότερα πράγματα όσον αφορά την ατέλειωτη γνώση της επιστήμης μας καθώς και την συμπεριφορά μας σαν επιστήμονες.

Ο ίδιος άνθρωπος αποτέλεσε και το συνδετικό κρίκο της γνωριμίας μου με την αξιότιμη κα **Νικολέττα Ιακωβίδου**, Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Νεογνολογίας της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών και μέλος της Τριμελούς Επιτροπής. Η κυρία Ιακωβίδου μου έδειξε εμπιστοσύνη από την πρώτη στιγμή. Ήταν εκείνος ο άνθρωπος, ο οποίος με έβαλε να ξεπεράσω μερικές φορές και τον εαυτό μου, ώστε να συνεχίσω την εργασία της διατριβής. Η εμπιστοσύνη που επέδειξε στο πρόσωπό μου είναι άκρως τιμητική.

Επίσης, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές ευχαριστίες μου στην κα **Χρυσούλα Στάικου**, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας της Ιατρικής Σχολής, του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, επιστημονική υπεύθυνη του συγκεκριμένου πονήματος. Με την καθοδήγησή της και την επιμονή της, καταφέρα να ξεπεράσω δυσκολίες και να συνεχίσω τη διατριβή ώστε να ολοκληρωθεί αυτό το έργο. Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω την κυρία **Χρύσα Μπακούλα**, Καθηγήτρια

Παιδιατρικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών και μέλος της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής, για την αμέριστη και αέναη βοήθεια, την άριστη καθοδήγηση και την εποικοδομητική κριτική της.

Η παρούσα ερευνητική μελέτη εκπονήθηκε στο Ερευνητικό και Πειραματικό Κέντρο της ΕΛΠΕΝ Α.Ε. Φαρμακευτικής Βιομηχανίας. Θα ήθελα οπωσδήποτε να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στον αξιότιμο κ. **Απόστολο Παπαλόη**, Καθηγητή Βιοχημείας στο Τμήμα Νοσηλευτικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών και Διευθυντή του συγκεκριμένου κέντρου για την ηθική, επιστημονική και υλική υποστήριξη που μου παρείχε απλόχερα, καθ' όλη την διάρκεια των πειραμάτων αλλά και για την μετέπειτα αρωγή του σε σημαντικής φύσεως θέματα. Από την ημέρα που είχα την τιμή να τον συναντήσω για πρώτη φορά μέχρι το πέρας της διατριβής, η εμπιστοσύνη και η συμπαράσταση που έτυχα εκ μέρους του ήταν αμέριστη.

Ασφαλώς, πολύτιμη ήταν και η συμβολή όλου του επιστημονικού και βοηθητικού προσωπικού του Ερευνητικού και Πειραματικού Κέντρου της ΕΛΠΕΝ.

Η ολοκλήρωση της διατριβής θα ήταν ανέφικτη χωρίς τη συνεισφορά ορισμένων ανθρώπων, των οποίων η συμβολή ήταν καθοριστική. Θα ήθελα, λοιπόν, να ευχαριστήσω από καρδιάς τον Αναισθησιολόγο κ. **Αθανάσιο Χαλκιά**, τον στενό μου φίλο και τρομερά εργατικό Γενικό Ιατρό κ. Παναγιώτη Παπαπαναγιώτου και τον Μαθηματικό κ. Μανώλη Χάλαρη για την άριστη συνεργασία, την ψυχική υποστήριξη και την ανεκτίμητη βοήθεια που μου παρείχαν.

Δε θα μπορούσα να παραλείψω από τις ευχαριστίες μου τη φίλη **Ιωάννα Τέσση**, γραμματέα της Ελληνικής Εταιρείας Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης, για την αμέριστη εμπιστοσύνη και εκτίμηση στο πρόσωπό μου καθώς και για την ανιδιοτελή βοήθειά της καθ' όλη τη διάρκεια της πολυετούς γνωριμίας και συνεργασίας μας.

Τέλος, οφείλω ένα τεράστιο “ευχαριστώ” σε όλους εκείνους τους δασκάλους και καθηγητές που με έκαναν να αγαπήσω τη Γνώση.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ στη φίλη και φοβερή γραφίστρια Μέλπω για την επεξεργασία του κειμένου.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω την **οικογένεια μου** για την στήριξή τους και την υπομονή τους όταν δεν ήμουνα παρούσα μαζί τους γιατί δούλευα για την εκπόνηση της διατριβής αυτής.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω τον **Στέφανο** που με στήριξε σε μια δύσκολη στιγμή της καριέρας μου και μου έδωσε έμπνευση και κίνητρο να συνεχίσω, εκεί που ήθελα να τα παρατήσω. Μου έδειξε ότι η δύναμη που έχουμε μέσα μας είναι ατελείωτη, όταν κάνουμε αυτό που αγαπάμε και τα όνειρα πρέπει να είναι μεγάλα.

Εύχομαι, ολόψυχα, το παρόν πόνημα να δικαιώνει την εμπιστοσύνη όλων αυτών των ανθρώπων. Η προσωπική μου εκτίμηση για καθέναν από αυτούς είναι δεδομένη.

Ζηναίς Χ. Κοντούλη
Αθήνα, Ιούνιος 2018

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΚΑΙ ΑΚΑΔΗΜΑΪΚΗ ΚΑΡΙΕΡΑ

1. 2016- Σήμερα Επιμελήτρια στο Πανεπιστήμιο Imperial University London, Λονδίνο. Εξειδίκευση στον χρόνιο πόνο.
2. 2016. Υπεύθυνη Ιατρείου πόνου Νοσοκομείο Μετροπόλιταν.
3. 2015-2016 Εξειδικευόμενη ιατρός στην Νευροτροποποίηση και στον Χρόνιο πόνο King' s college NHS – St Thomas Hospital Λονδίνο, Ηνωμένο Βασίλειο.
4. 2015 Απόκτηση εξειδίκευσης στον χρόνιο πόνο Medical school Imperial University Λονδίνο.
5. 20014-2015 Εξειδικευόμενη Ιατρός στον χρόνιο πόνο – Imperial College NHS Λονδίνο, Ηνωμένο Βασίλειο.
6. 2012-2015: Εκπόνηση διδακτορικής διατριβής, Ιατρική σχολή, πανεπιστήμιο Αθηνών (με υποτροφία)
The effect of senthaquine combined with hydroexyl-starch on hemorrhagic shock induced on young pigs.
7. 2010-2012 Μεταπτυχιακές σπουδές στην καρδιοαναπνευρική αναζογώνηση. Ιατρική σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών.
8. 2008: CCT. Απόκτηση ειδικότητας στην Αναισθησιολογία
9. 2002: Αποκτηση Τίτλου Ιατρικής. Ιατρική σχολή Αθηνών.

ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

1. 2013 PAIN MANAGEMENT CADAVER WORKSHOP (3 days course) Brussels Belgium
2. 2013: ALS Resuscitation council UK

3. 2012-2014 Experiments in Experimental research Centre ELPEN – Medical school Athens University
4. 2012: BLS and ACLS 2012 (Resuscitation Council USA)
5. 2010-2012 Master in science ‘Cardiopulmonary resuscitation’ Medical School Athens University
6. 2010: 3- DAY COURSE – MECHANICAL VENTILATION in ITU
7. 2009: ATLS (Resuscitation Council USA) – Meditaraneo Hospital Athens Greece
8. 2007: DIFFICULT AIRWAY MANAGEMENT – 2 DAY COURSE
Greek society of Anaesthetists
9. 2004: ALS (Resuscitation Council of UK) – Walsall Hospital UK
10. 2004: FIBEROPTIC INTUBATION course. Luton and Dunstable Hospital
11. 2003: BLS (Resuscitation Council of UK) – Walsall Hospital UK

AUDIT

1. Jun 2016 Αντικατάσταση ηλεκτρικού διεγέρτη σε ασθενείς με χρόνιο πόνο.
2. Jun 2015 Συνταγογράφηση ναρκωτικών.
3. May 2015 Η χρήση πρεγκαμπαλίνης σε ασθενείς με χρόνιο πόνο.
4. Sept 2011 Χρήση σουγκαμαντεξ σε επεμβάσεις εγκεφάλου.
5. Jun 2009 Ενημέρωση ασθενών για διακομιδή στη Μονάδα εντατικής θεραπείας.
6. Mar 2007 Η σημαντικότητα της νορμοθερμίας
7. Jan 2005: Πολιτική διαδικασία σε μεγάλες καταστροφές
8. Jan 2004: Κεφαλαλγία μετά από τρώση σκληράς μήνιγγας

ΕΡΓΑΣΙΕΣ - ΠΟΣΤΕΡΣ

1. 2016 IPGreplacement / Μελέτη 8 χρόνων ασθενών με διεγέρτη στη σπονδυλική στήλη για χρόνιο πόνο.
2. 2015. Η χρήση αντλίας πόνου μορφίνης σε ασθενείς με καρκινικό πόνο.
3. 2014 -2017 Sentaquine improves cardiac output and survival rate after major hemorrhage in young pigs. Anaesthesiology. P Papapanagiotou, Z Kontouli, T Xanthos
4. 2012 Sugammadex administration improves neuromonitoring (baseline response MEPs) in spinal cord surgery patients anaesthetized with TIVA Zinais Kontouli, V Mariatou 2012, Paris EJA
5. 2011 New York PGA Anaesthesia: Poster presentation: Blocked scavenging system. I. Giannakikou, Zinais Kontouli
6. 2008 Single dose rocuronium as an induction agent in addition to TIVA composing an anaesthetic protocol for neurosurgical operations using MEPs and SEPs monitoring Zinais Kontouli, Eleni Halari, Athanasios Grivas, Ioanna Kasselouri, Dimitrios Rologis. Department of Anaesthesia, Department of Neurosurgery, Department of Neurophysiology, Metropolitan Hospital
Euroanaesthesia 2008 Copenhagen
7. 2007 Spinal Cord Congress Athens Greece. Anaesthesia and Neuromonitoring. Zinais Kontouli
8. 2004: Comparison of intrathecal Fentanyl, Morphine and Diamorphine in addition to bupivacaine for caesarian section under spinal anaesthesia in obstetrics. A prospective study. Reg Anaes and Pain med Sept 2004;29(5) 33-34. European congress of Regional Anaesthesia and Pain therapy 2004, Sept 2004. Free paper presentation.
9. 2002: Greek Neurosurgery Jan 9:33-40 2002: Comparative study of Laminoplasty and Laminectomy in cervical spondylosis due to cervical myelopathy. Vretakos G, Kontouli Z, Tzanis S.
10. 2001: Greek Neurosurgery Sept 2001;18:151-156 2001: Lumbar Microdiscectomy. Technique and statistics. Vretakos G, Issa B, Taha L, Kontouli Z, Tzanis S.
11. 2001: Greek Neurosurgery May 2001 8:103-107 2001: Psychiatric symptoms in brain tumors. Vretakos G, Issa B, Masoura A, Kontouli Z, Tzanis S.

12. 1998: Anticoagulant factors- Thrombolysis. Kontouli Z. Department of pharmacology, School of Medicine, University of Athens.

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. 2017 MOF Αθήνα Ελλάδα
2. 2017 EFIC Κοπεγχάγη Δανία
3. 2016 WIP New York – Αμερική
4. 2015 EFIC Vienna – Αυστρία
5. 2014 Algologia GR. Καρπενήσι – Ελλάδα
6. 2013 Neuropathic pain symposium Ναύπλιο - Ελλάδα
7. 2013 EFIC. Europe against pain. Φλωρεντία - Ιταλία
8. 2013 Greek Congress of Anaesthesia. Αθήνα– Ελλάδα
9. 2012 New York PGA Anesthesia congress Dec – Νέα Υόρκη Αμερική
10. 2012 Euroanaesthesia congress παρίσι – Γαλλία
11. 2010 Pain management Σάμος- Ελλάδα
12. 2009 EACTA Annual meeting , Αθήνα– Ελλάδα
13. 2008 Euroanaesthesia congress Κοπεγχάγη – Δανία
14. 2008 World congress of anaesthesia. Κέιπ Τάουν Νότιο Αφρική
15. 2007 Annual congress of ESRA, Βαρκελώνη– Ισπανία
16. 2004. European Congress of Regional Anaesthesia and Pain therapy, Αθήνα – Ελλάδα
17. 2004. Euroanaesthesia. Lisbon, Portugal 5-8 Jun – Πορτογαλία
18. 2003 Blood transfusion. Hellenik Society of Anaesthesia Athens Oct 2002. – Ελλάδα
19. 2002. 1st World Congress on Regional Anesthesia and Pain Management. Barcelona 29 Mai- 2 June 2002 – Ισπανία
20. 2002. 4th Greek Congress of Pain. Karpenisi- 8-10 November 2002 –Ελλάδα
21. 2002. The 5th Athens Congress on woman health and disease. Athens- September 26-29 2002 – Ελλάδα

22. 2002. 4th Greek Congress of Gynecology- Oncology. Athens- May 2002. – Ελλάδα
23. 2001. Continues Medical Education in Anesthesia 2001. Athens- December Medical School, Department of Anaesthesia University of Athens. Ελλάδα

ΥΠΟΤΡΟΦΙΕΣ

Υποτροφία από το Ερευνητικό–Πειραματικό Κέντρο της ELPEN Α.Ε. Φαρμακευτικής Βιομηχανίας για την εκπόνηση Διδακτορικής Διατριβής με τίτλο: *«Χορήγηση σενθακίνης και κρυσταλλοειδούς διαλύματος σε παιδιατρικό χοίρειο μοντέλο με αιμορραγική καταπληξία»*. Ημερομηνία: 3 Δεκεμβρίου 2012.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Ευχαριστίες	13
Βιογραφικό Σημείωμα	16
Συντομογραφίες	23
Αντί Προλόγου	25

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1

Αιμορραγική καταπληξία	29
Κατάταξη του shock.....	30
Διάγνωση αιμορραγικής καταπληξίας	32
Συμπτώματα αιμορραγικής καταπληξίας	34
Υπολογισμός του ποσού του αίματος της αιμορραγίας	38

Κεφάλαιο 2

Παθοφυσιολογία της αιμορραγικής καταπληξίας	39
Μεταβολές στη συστηματική παροχή και κατανάλωση οξυγόνου	39

Κεφάλαιο 3

Συμπτώματα της αιμορραγικής καταπληξίας	47
---	----

Κεφάλαιο 4

Monitoring της αιμορραγικής καταπληξίας	50
---	----

Κεφάλαιο 5

Διαθέσιμα υγρά - διαλύματα.....	51
Κρυσταλλοειδή διαλύματα.....	51
Ισότονα κρυσταλλοειδή διαλύματα.....	52
Υπέρτονα κρυσταλλοειδή	54
Κολλοειδή διαλύματα.....	56
Αλβουμίνη	58
Δεξτράνες	60
Ζελατίνες	62
Ζελατίνες τρίτης γενιάς	62
Άμυλα	63
Αντιμετώπιση αιμορραγικής καταπληξίας	69

Υπέρηχος	70
Τοποθέτηση καθετήρα κεντρικής φλεβικής πίεσης	70
1. Υποτασική ανάνηψη.....	71
2. Αιμοστατική αναζωογόνηση	72
3. Ερυθρά αιμοσφαίρια	72
4. Υποκατάστατα ερυθρών αιμοσφαιρίων	72
5. Υπέρτονο κρυσταλλοειδές διάλυμα χλωριούχου νατρίου	73
6. Φαρμακευτικοί παράγοντες.....	73
Σενθακίνη	76
Ιδιότητες Σενθακίνης. Δράση σενθακίνης στην αναισθησία	80
Δράση σενθακίνης στο καρδιαγγειακό σύστημα	81

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 6

Πειραματικό μοντέλο αιμορραγικής καταπληξίας.....	89
Υλικό και μέθοδοι	90
<i>Πειραματικές φάσεις</i>	
1. Φάση προετοιμασίας	92
2. Πειραματικό πρωτόκολλο	99
3. Στατιστική ανάλυση	104

Κεφάλαιο 7

Αποτελέσματα	105
Γενικά	105
Αιμοδυναμικές παράμετροι.....	106
Ανάλυση αποτελεσμάτων.....	107

Κεφάλαιο 8

Συζήτηση και ανάλυση των αποτελεσμάτων	115
Περιορισμοί της μελέτης.....	120
Συμπεράσματα.....	121
Περίληψη.....	122
Abstract	124
Βιβλιογραφία.....	126

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ALI = Acute Lung Injury, οξεία βλάβη πνευμόνων

ARDS = Acute Respiratory Distress Syndrom, σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας.

CaO₂ = Arterial Oxygen Content, αρτηριακό περιεχόμενο οξυγόνου

DO₂ = Oxygen Delivery, προσφορά οξυγόνου

DO₂crit = Critical Oxygen Delivery, κρίσιμη προσφορά οξυγόνου

EBL = Estimated Blood Loss, εκτιμώμενη απώλεια αίματος

EBV = Estimated Blood Volume, εκτιμώμενος όγκος αίματος

FFP = Fresh Frozen Plasma, φρέσκοκατεψυγμένο πλάσμα

HES = Hydroxyethyl Starch 6%, υδροξυαιθύλο άμυλο 6%

MOF = Multiple Organ Failure, πολυοργανική ανεπάρκεια

NaCl 7,5% = Υπέρτονοχλωριούχο νάτριο 7,5%

NS 0,9% = Normal Saline, φυσιολογικός ορός

pCO₂ = Μερική πίεση του διοξειδίου στο αρτηριακό αίμα

pO₂ = Μερική πίεση του οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα

PEEP = Positive End Expiratory Pressure, θετική τελοεκπνευστική πίεση

R-L = Ringer's Lactated Solution, διάλυμα γαλακτικού Ringer's

SaO₂ = Arterial Oxygen Saturation, κορεσμός της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο

SIRS = Systemic Inflammatory Response Syndrome, σύνδρομο συστηματικής Φλεγμονώδους αντίδρασης

TBW = Total Body Water, ολικό ύδωρ σώματος

VO₂ = Oxygen Consumption, κατανάλωση οξυγόνου

WFI = Water For Injection, ενέσιμο ύδωρ

ΒΣ = Βάρος σώματος

ΚΝΣ = Κεντρικό νευρικό σύστημα

ΚΠ = Καρδιακή παροχή

ΚΣ = Καρδιακή συχνότητα

ΚΦΠ = Κεντρική φλεβική πίεση

ΜΑΠ = Μέση αορτική πίεση

ΟΠ = Όγκος παλμού

ΣΑΑ = Συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις

ΑΝΤΙΠΡΟΛΟΓΟΥ

“ Δίνω αξία σε εκείνον τον ιατρό ο οποίος τη στιγμή που η συνέχεια της ανθρωπότητας κόβεται από οξεία νόσο, εκείνος εφαρμόζει τη θεραπεία η οποία είναι καλύτερη των άλλων.

Ιπποκράτης

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΗ ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑ

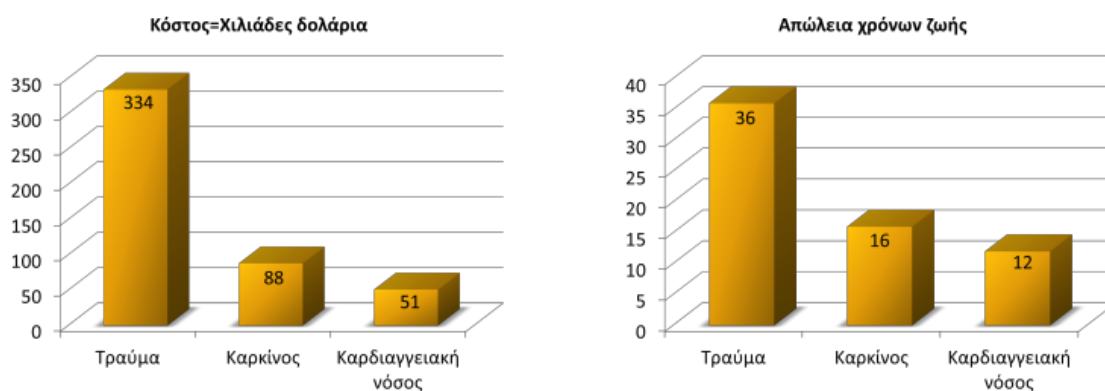
Η αιμορραγική καταπληξία αποτελεί αιτία θανάτου για περισσότερα από 3 εκατομμύρια ασθενών κάθε χρόνο στον κόσμο. Η κυριότερη αιτία της καταπληξίας από αιμορραγία είναι το τραύμα και πολλές φορές η ρήξη αορτικού ανευρύσματος, αιμορραγίες από το πεπτικό σύστημα και αιμορραγίες από άλλα συστήματα αυτόματες, ιατρογενείς ή παθολογικές. Περισσότερο από 16.000 άνθρωποι κάθε μέρα πεθαίνουν λόγω τραύματος, και ένας μεγάλος αριθμός από αυτούς παραμένει με αναπηρία. Η πρώτη αιτία θανάτου σε άτομα μικρής ηλικίας από 5 έως 44 ετών είναι το τραύμα. Αυτό αποτελεί ένα μεγάλο πρόβλημα το οποίο απασχολεί όχι μόνο τους επιστήμονες, κλινικούς γιατρούς αλλά και τις κυβερνήσεις κάθε χώρας, αφού η απώλεια των νέων επιφέρει μεγάλο οικονομικό βάρος σε όλη την κοινωνία γιατί χάνεται ανθρώπινο δυναμικό. Από τα δεδομένα που έχουμε από τις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, γνωρίζουμε ότι μόνο για το έτος 2000 οι τραυματισμοί που συνέβησαν, κόστισαν στην κυβέρνηση περισσότερο από 400 δισεκατομμύρια δολάρια. Το τραύμα αποτελεί μέγιστη αιτία απώλειας οικονομικού εισοδήματος, μεγαλύτερου από εκείνο του καρκίνου και των καρδιακών νόσων.¹

Η μαζική αιμορραγία περιπλέκεται σχεδόν πάντα με αιμορραγική καταπληξία και αυτό είναι που οδηγεί και τον ασθενή στο θάνατο. Δυστυχώς, οι μαζικές αιμορραγίες σήμερα είναι συνήθως εκτός νοσοκομείου με αποτέλεσμα ο θάνατος των ασθενών να συμβαίνει πριν καν φτάσουν στα επείγοντα τμήματα των νοσοκομείων. Ένας στους τέσσερις ασθενείς φθάνουν στο νοσοκομείο με ήδη εγκατεστημένη

διαταραχή της αιμόστασης και αιμορραγικό σοκ. Οι ασθενείς αυτοί σχεδόν πάντα οδηγούνται σε πολυοργανική ανεπάρκεια, η οποία είναι και η αιτία θανάτου τους. Παρά τις μεγάλες προσπάθειες των ερευνητών και των κλινικών γιατρών, το τραύμα αποτελεί ένα μεγάλο ιατρικό πρόβλημα με σημαντική θνητότητα και αναπηρία. Θα πρέπει να βελτιωθεί η αντιμετώπιση του σοκ, τόσο σε προνοσοκομειακό όσο και νοσοκομειακό επίπεδο. Η πρόληψη του αιμορραγικού σοκ είναι απαραίτητη ώστε να αποφευχθεί η πολυοργανική ανεπάρκεια.¹⁻³

Θα μπορούσαμε να μειώσουμε τους θανάτους από μαζική αιμορραγία που προκαλείται από μεγάλο τραύμα. Τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει πολλές απόπειρες να βρεθεί μια λύση στο πρόβλημα αυτό.

Αντικείμενο μελέτης πολλών κλινικών ιατρών και ερευνητών αποτελεί η βελτίωση της έκβασης του αιμορραγικού σοκ.



Εικόνα 1: Το συγκριτικό κόστος, μετρημένο σε δολάρια και χρόνια ζωής, για την αντιμετώπιση τραυματιών και ασθενών με καρκίνο και καρδιαγγειακές νόσους κάθε χρόνο στις Η.Π.Α. Από το εγχειρίδιο *PrehospitalTraumaLifeSupport (PHTLS)*, έκδοση 2003.

Κατάταξη του shock

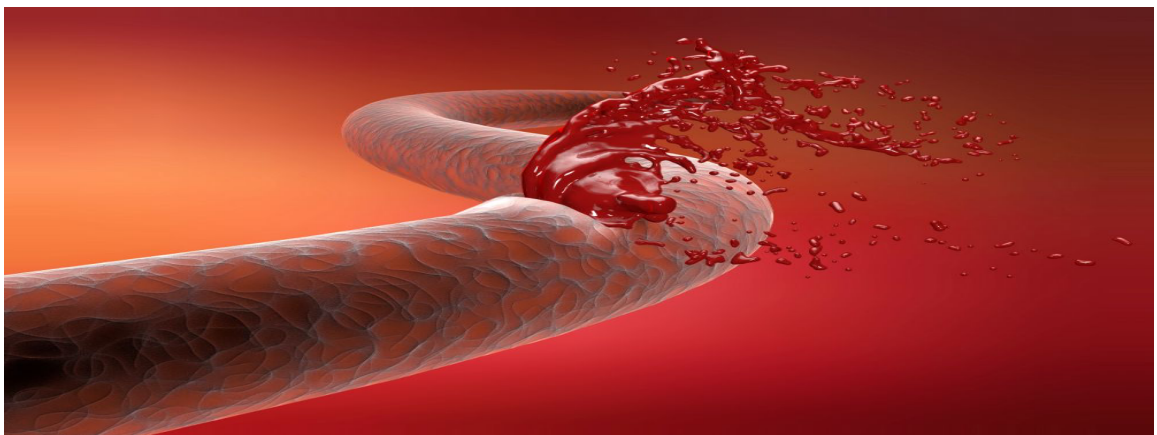
Ως καταπληξία (shock) ορίζεται η νοσηρή κατάσταση κατά την οποία σε κυτταρικό επίπεδο έχουμε μειωμένη παραγωγή ενέργειας. Αυτό συμβαίνει είτε λόγω μειωμένης παραγωγής ενέργειας από τον οργανισμό, είτε μειωμένης χρησιμοποίησης του οξυγόνου από τους ιστούς με αποτέλεσμα την παραγωγή ενέργειας με αναερόβιο τρόπο και την αύξηση του γαλακτικού οξέος.⁴⁻⁶

Τα διαφορετικά είδη τους είναι τα παρακάτω:

- ◆ Υπογκαιμικό - Υποβολαιμικό (hypovolemic): οφείλεται στην ελάττωση του ενδαγγειακού όγκου λόγω οξείας απώλειας αίματος ή αφυδάτωσης (μειωμένο προφόρτιο). Κύρια αιτία είναι η μαζική αιμορραγία.
- ◆ Καρδιογενές (cardiogenic): οφείλεται στην ελάττωση της καρδιακής παροχής (ΚΠ, μειωμένη λειτουργία της αντλίας). Μπορεί να προκληθεί είτε από ενδογενείς αιτίες, όπως η φθορά του καρδιακού μυός, η βλάβη των βαλβίδων και οι αρρυθμίες, είτε από εξωγενείς αιτίες όπως ο περικαρδιακός επιπωματισμός και ο πνευμοθώρακας υπό τάση.
- ◆ Αγγειοδιασταλτικό (vasodilator): οφείλεται στην μείωση των συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων (ΣΑΑ) λόγω αύξησης του μεγέθους του αγγειακού δικτύου είτε λόγω έκλυσης κυτοκινών ή μεσολαβητών (π.χ. ισταμίνης). Σπανιότερα μπορεί να οφείλεται σε απώλεια της δράσης του συμπαθητικού συστήματος στο αγγειακό δίκτυο (μειωμένο μεταφόρτιο). Στην κατηγορία αυτή ανήκουν η σηπτική, η αναφυλακτική και η νευρογενής καταπληξία.
- ◆ Κυτταροπαθητικό (cytopathic): οφείλεται σε ανεπαρκή παραγωγή ενέργειας σε μιτοχονδριακό επίπεδο.¹⁵⁻²²

Ως **αιμορραγική καταπληξία** ή αιμορραγικό σοκ ορίζεται το σοκ που έχει ως αιτία την απώλεια μεγάλης ποσότητας αίματος.

Το αιμορραγικό σοκ αποτελεί μια κατηγορία του υπογκαιμικού σοκ. Το υπογκαιμικό σοκ περιλαμβάνει οποιοδήποτε σοκ οφείλεται σε απώλεια υγρών είτε αίματος όπως συμβαίνει στην αιμορραγία, είτε πλάσματος όπως συμβαίνει στα εγκαύματα, είτε υγρών όπως συμβαίνει στην διάρροια.²³



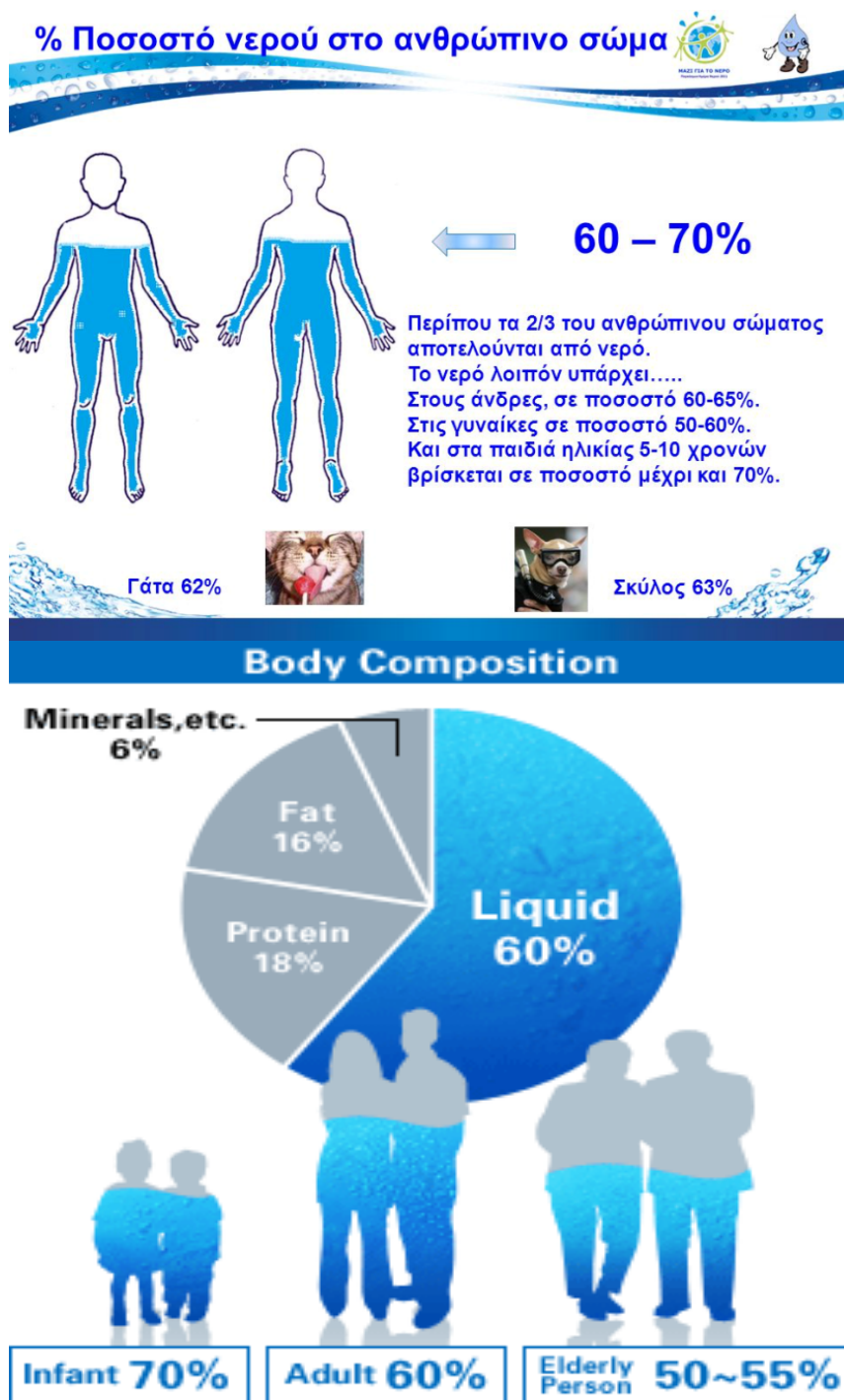
Εικόνα: Τραύμα που οδηγεί σε τρώση μεγάλου αρτηριακού αγγείου έχει αυξημένη πιθανότητα να δημιουργήσει αιμορραγική καταπληξία.

Διάγνωση αιμορραγικής καταπληξίας

Η διάγνωση της αιμορραγικής καταπληξίας γίνεται με κλινικά σημεία τα οποία οφείλονται σε μειωμένη αιμάτωση και μειωμένη οξυγόνωση των οργάνων. Το ανθρώπινο σώμα αποτελείται από νερό κατά 60% και έτσι ένα άτομο που είναι 70 kg περιέχει περίπου 40 λίτρα νερό. Τα δύο βασικά υγρά του σώματος είναι το ενδοκυττάριο και το εξωκυττάριο. Το ενδοκυττάριο υγρό είναι μέσα στα κύτταρα και αποτελεί το 45% του συνολικού βάρους του σώματος του ανθρώπου.¹¹

Το εξωκυττάριο υγρό είναι το διάμεσο υγρό το οποίο βρίσκεται ανάμεσα στα κύτταρα των ιστών, το εγκεφαλονωτιαίο υγρό και το ενδοαρθρικό υγρό. Το εξωκυττάριο υγρό αποτελεί το 15% του συνολικού βάρους του σώματος.

Τέλος το υγρό το οποίο βρίσκεται μέσα στα αιμοφόρα αγγεία είναι το ενδαγγειακό υγρό το οποίο αποτελεί περίπου το 5% του συνολικού βάρους του σώματος.¹¹⁻¹³



Εικόνα2: Καταμερισμός και περιεκτικότητα του ανθρώπινου σώματος σε νερό και η μεταβολή του με τα χρόνια. Εικόνα από το διαδίκτυο.

Υπολογίζεται ότι ο όγκος του αίματος για έναν μέσο άνθρωπο 70kg είναι περίπου το 7% του συνολικού βάρους του σώματος. Επομένως σε έναν ασθενή 70kg ο συνολικός όγκος του αίματος είναι περίπου 5 λίτρα. Αυτός ο λόγος δεν είναι σταθερός σε όλες τις ηλικίες. Στα παιδιά ο όγκος του συνολικού αίματος είναι περισσότερος και υπολογίζεται ότι είναι περίπου 9% του βάρους του σώματος τους. Σε ακόμα μικρότερες ηλικίες όπως τα νεογνά ο συνολικός όγκος του αίματος μπορεί να φτάσει μέχρι και το 10% του συνολικού βάρους του σώματος.²³⁻²⁵



Εικόνα 3: Κατανομή των υγρών του σώματος στον άνθρωπο.

Συμπτώματα αιμορραγικής καταπληξίας

Τα συμπτώματα της αιμορραγικής καταπληξίας εξαρτώνται από τον βαθμό της απώλειας αίματος. Η αιμορραγική καταπληξία χωρίζεται σε ήπια, μέτρια και σοβαρού βαθμού καταπληξία.

Όπως φαίνεται στο παρακάτω πίνακα υπάρχουν τέσσερις κατηγορίες αιμορραγικής καταπληξίας.²⁸

Πίνακας 1
Κατάταξη αιμορραγικής καταπληξίας
με τις συνυπάρχουσες κλινικές παραμέτρους²⁶

Βαρύτητα Αιμορραγικής Καταπληξίας				
Κατηγορία	I	II	III	IV
Απώλεια αίματος %	<15	15-30	30-40	>40
Απώλεια αίματος (ml)	750	750-1500	1500-2000	>2000
Καρδιακή συχνότητα (bpm)	<100	>100	>120	>140
Αρτηριακή πίεση (mmHg)	AM	AM	M	M
Πίεση σφυγμού	AM ή ΑΥΞ	M	M	M
Επαναπλήρωση τριχοειδών	AM	M	M	M
Αναπνοές /min	14-20	20-30	30-40	>35
Διούρηση (ml/h)	>30	20-30	5-15	Ελάχιστη
ΚΝΣ	Ελαφριά ανησυχία	Μέτρια ανησυχία	Ανησυχία - Σύγχυση	Σύγχυση – Λήθαργος
Οι τιμές είναι ενδεικτικές και αφορούν άνδρες σωματικού βάρους 70kg, με οξεία απώλεια αίματος. ΚΝΣ = Κεντρικό νευρικό σύστημα, AM = Αμετάβλητη, ΑΥΞ = Αυξημένη, M = Μειωμένη.				

- *Κατηγορία I:* Η απώλεια όγκου αίματος είναι έως 15%.

Τα συμπτώματα κατά την απώλεια αυτού του βαθμού είναι ελάχιστα. Σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να εμφανιστεί ταχυκαρδία. Οι φυσιολογικοί αντιρροπιστικοί μηχανισμοί οι οποίοι λειτουργούν, έχουν σαν αποτέλεσμα να αντικατασταθεί ο όγκος του αίματος που έχει απολεσθεί

μέσα σε 24 h. Μπορεί να υπάρξει μόνο μια ήπια αύξηση των αναπνοών ανά λεπτό και μερικές φορές αύξηση της αρτηριακής πίεσης.

- *Κατηγορία II:* Απώλεια όγκου αίματος 15-30%. Στις περιπτώσεις που έχουμε απώλεια αίματος έως και 30 % υπάρχει πάντα ταχυκαρδία, και αύξηση του αριθμού των αναπνοών ανά λεπτό. Ο ασθενής εμφανίζει μέτρια ανησυχία και έχει μειωμένη επαναπλήρωση των τριχοειδών. Μπορεί να εμφανίσει περιφερική αγγειοσύσπαση με αποτέλεσμα μείωση της θερμοκρασίας στα άνω και στα κάτω άκρα, με ή χωρίς υπόταση. Στην περίπτωση αυτή ο ασθενής θα πρέπει να αντιμετωπιστεί με χορήγηση υγρών, συνήθως κρυσταλλοειδών. Αν η ταχυκαρδία και η υπόταση επιμένουν, τότε χορηγούνται και κολλοειδή διαλύματα και πιθανώς και συμπυκνωμένα ερυθρά. Ο ασθενής χρειάζεται υποστήριξη και νοσοκομειακή περίθαλψη.
- *Κατηγορία III:* Απώλεια όγκου αίματος 30-40%. Στην περίπτωση αυτή πρόκειται για σημαντική απώλεια αίματος συνοδευόμενη από σοβαρά συμπτώματα μειωμένης αιμάτωσης στους ιστούς. Η ταχυκαρδία είναι εμφανής και ο ασθενής στις περισσότερες περιπτώσεις βρίσκεται σε σύγχυση. Παρατηρείται περιφερική αγγειοσύσπαση, πτώση της θερμοκρασίας στα άκρα και χρειάζεται σχεδόν πάντα μετάγγιση συμπυκνωμένων ερυθρών καθώς και αναπλήρωση του όγκου με υγρά. Η μειωμένη παραγωγή ούρων είναι χαρακτηριστική σε αυτή την κατηγορία απώλειας αίματος και η αντιμετώπιση – αντικατάσταση του όγκου θα πρέπει να γίνεται άμεσα.
- *Κατηγορία IV:* Απώλεια όγκου αίματος >40%.
Στην περίπτωση της μεγάλης απώλειας αίματος πάνω του 40 τοις 100 υπάρχει έντονη ταχυκαρδία και σημαντική υπόταση. Ο ασθενής είναι

ταχυκαρδικός και βρίσκεται σε λήθαργο. Επιπλέον παρουσιάζει αύξηση των αναπνοών και σοβαρή υπόταση. Υπάρχει μεγάλη περιφερική αγγειοσύσπαση και τα άκρα είναι ψυχρά. Οι ασθενείς αυτοί πρέπει να αντιμετωπίζονται άμεσα γιατί μπορεί η κατάσταση αυτή να οδηγήσει σε θάνατο.

Είναι σημαντικό να έχουμε στο μυαλό μας και ιδιαίτερες ομάδες ασθενών, όπως είναι τα νεογνά και οι υπερήλικες. Οι ασθενείς αυτοί έχουν μειωμένους αντιρροπιστικούς μηχανισμούς, οι οποίοι δεν καταφέρνουν να διατηρήσουν τη ζωή για μεγάλο χρονικό διάστημα. Σε αυτές τις ομάδες των ασθενών θα πρέπει να επεμβαίνουμε άμεσα.

Θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν πάντοτε η φαρμακευτική αγωγή που λαμβάνει ο ασθενής, η οποία μπορεί να δυσχεραίνει το έργο μας στην αντιμετώπιση της αιμορραγίας. Είναι σημαντικό να γνωρίζουμε αν ο ασθενής λαμβάνει αντιπηκτική αγωγή, αντιυπερτασική αγωγή, ή άλλα φάρμακα τα οποία μπορούν να δυσκολέψουν την αντιμετώπιση της μεγάλης απώλειας αίματος.

Συγχρόνως με την αντιμετώπιση της αιμορραγικής καταπληξίας θα πρέπει να γίνεται και αντιμετώπιση του αιτίου της αιμορραγίας πιθανόν με χειρουργείο. Οι ασθενείς τις περισσότερες φορές οδηγούνται στην μονάδα εντατικής θεραπείας για περαιτέρω χειρισμούς. Η αντικατάσταση του όγκου του αίματος που έχει χαθεί γίνεται με χορήγηση τόσο συμπυκνωμένων ερυθρών όσο και διαφόρων υγρών. Είναι σημαντικό να γίνεται συνεχής παρακολούθηση των κλινικών σημείων κατά αναζωογόνηση των ασθενών αυτών.

Το διάστημα μεταξύ της αιμορραγίας και της αντιμετώπισης θα πρέπει να είναι το μικρότερο δυνατό.¹⁸

Θα πρέπει να υπολογίζεται ο όγκος που έχει απολεσθεί και στη συνέχεια να υπάρχει στρατηγικό σχέδιο για την αντιμετώπιση του.

Υπολογισμός του ποσού του αίματος της αιμορραγίας

Είναι αρκετά δύσκολο να υπολογίσουμε το ποσό του αίματος που έχει απωλεσθεί. Ο υπολογισμός γίνεται λαμβάνοντας υπόψη την τιμή της αιμοσφαιρίνης καθώς και κάποια κλινικά σημεία που αναφέρθηκαν παραπάνω. Αν λάβουμε υπόψιν ότι ο ενδαγγειακός χώρος είναι ένα ενιαίο διαμέρισμα, η μείωση της αιμοσφαιρίνης μπορεί να μας καθοδήγησει στον υπολογισμό του ποσού της απώλειας του αίματος.²¹

Ένας άλλος τρόπος υπολογισμού του είναι η παρακάτω εξίσωση

$$EBL = EBV \times \ln (H_i / H_f)$$

όπου H_i και H_f υποδηλώνουν τον αρχικό και τελικό αιματοκρίτη.¹⁹⁻²²

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΗΣ ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑΣ

Μεταβολές στη συστηματική παροχή και κατανάλωση οξυγόνου

Η μεγάλη μείωση του όγκου του αίματος, η οποία συμβαίνει κατά την αιμορραγική καταπληξία, έχει ως αποτέλεσμα την διαταραχή της ισορροπίας ανάμεσα στην προσφορά και στην κατανάλωση του οξυγόνου στο οργανισμό.

Η ολική παροχή οξυγόνου (DO_2 [$\text{ml O}_2/\text{min}$ ανά m^2]) υπολογίζεται από την ακόλουθη εξίσωση:

$$\text{CaO}_2: 13,4 \times [\text{Hb}] \times \text{SaO}_2 + 0.03 \text{ PaO}_2$$

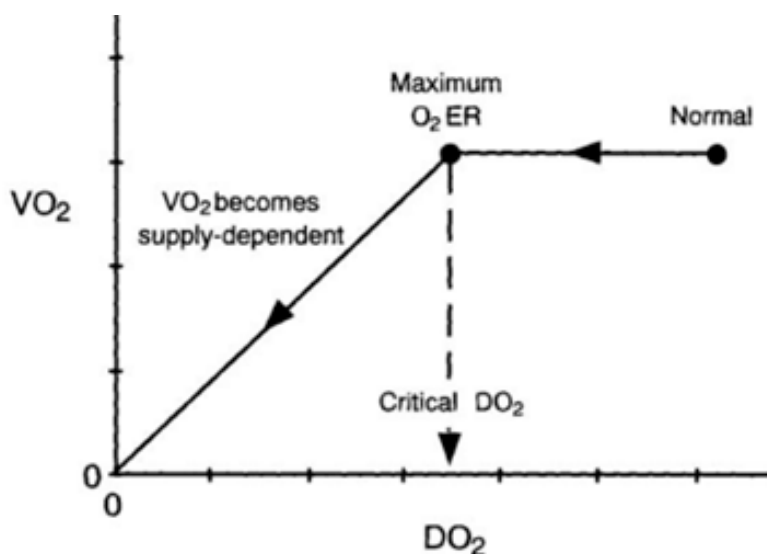
όπου $[\text{Hb}]$ αντιστοιχεί στη συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης στο αίμα (g/dl), SaO_2 είναι ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο και PaO_2 είναι η μερική πίεση του οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα.

Το VO_2 μπορεί να υπολογιστεί χρησιμοποιώντας την εξίσωση του Fick:

$$\text{VO}_2 = \text{Καρδιακή παροχή} \times (\text{CaO}_2 - \text{CmvO}_2)$$

όπου CmvO_2 είναι η περιεκτικότητα σε οξυγόνο του μικτού φλεβικού αίματος.

Σοβαρή και παρατεταμένη ελάττωση της DO_2 , τα μιτοχόνδρια δεν μπορούν να διατηρήσουν τον αερόβιο μεταβολισμό και η VO_2 ελαττώνεται. Όταν αυτό συμβεί, τότε η DO_2 ορίζεται ως η κρίσιμη $\text{DO}_{2\text{crit}}$ μετά την οποία παρατηρείται μείωση της VO_2 (Εικόνα5).⁴⁰



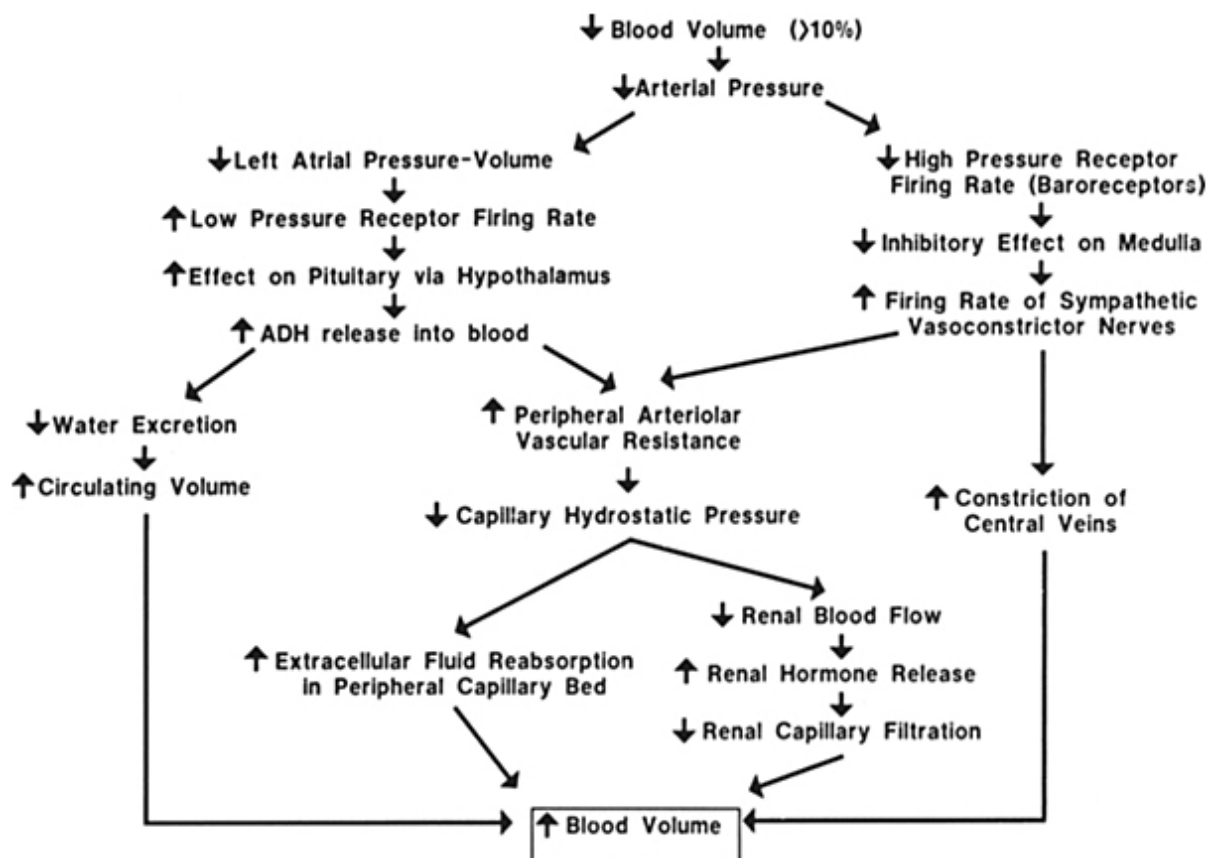
Εικόνα 5: Η σχέση μεταξύ της παροχής οξυγόνου (DO_2) και της κατανάλωσης οξυγόνου (VO_2) στον οργανισμό. Από CainSM.⁴⁰

Η μείωση του όγκου του αίματος στα αρχικά στάδια, έχει σαν αποτέλεσμα την έκκριση της ορμόνης επινεφρίνης και νορεπινεφρίνης από τα επινεφρίδια. Αυτό συμβαίνει γιατί μειώνονται τα ερεθίσματα από τους αρτηριακούς υποδοχείς τάσεως. Αυτή η απελευθέρωση κατεχολαμινών είναι ενεργής τις πρώτες μόνο 24 ώρες από την έναρξη της αιμορραγίας. Οι κατεχολαμίνες προκαλούν ταχυκαρδία, αύξηση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου και ταυτόχρονα περιφερική αγγειοσύσπαση. Αυτό γίνεται ώστε ο μεγαλύτερος όγκος αίματος από την περιφέρεια, το δέρμα και τους μύες να κατευθυνθεί προς την καρδιά και τον εγκέφαλο.³²

Διατριχοειδική επαναπλήρωση είναι το φαινόμενο κατά το οποίο η περιφερική αγγειοσύσπαση επηρεάζει τις μικρές αρτηρίες και τους σφιγκτήρες πριν και μετά τα τριχοειδή με αποτέλεσμα να γίνεται επαναρρόφηση νερού, χλωρίου και νατρίου με στόχο την αποκατάσταση του όγκου αίματος.³¹

Λόγω ελάττωσης του αίματος που περνά από τους νεφρούς και της αυξημένης δραστηριότητας της αδρεναλίνης παρατηρείται αυξημένη σύνθεση και έκκριση ρενίνης από τους νεφρούς.

Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα να ενεργοποιείται το σύστημα αγγειοτενσίνης I και αγγειοτενσίνης II το οποίο οδηγεί σε αύξηση της παραγωγής της αλδοστερόνης. Η αυξημένη αλδοστερόνη στον οργανισμό προκαλεί επαναρρόφηση του νατρίου από τα άπω νεφρικά εσπειραμένα σωληνάκια και κατακράτηση νερού.³¹



Εικόνα 6: Αντιθροποιστικοί μηχανισμοί κατά την άμεση και όψιμη απόκριση του οργανισμού στην υπογκαιμία. Από το διαδίκτυο, GoogleImages.

Παράλληλα η απώλεια του αίματος έχει σαν αποτέλεσμα την παραγωγή αντιδιουρητικής ορμόνης. Η ορμόνη αυτή είναι ένας πολύ δυνατός αγγειοσυσπαστικός παράγοντας ο οποίος προκαλεί αύξηση της επαναρρόφησης ύδατος. Η αντιδιουρητική ορμόνη σε συνδυασμό με την αλδοστερόνη προκαλούν μείωση της σπειραματικής διήθησης ώστε να αυξηθεί ο όγκος του κυκλοφορούντος αίματος στο οργανισμό.

Επιπρόσθετα η απώλεια μεγάλου όγκου αίματος προκαλεί απελευθέρωση των ορμονών του στρες όπως είναι η κορτιζόλη, η γλυκαγόνη και η επινεφρίνη. Οι ορμόνες αυτές συμβάλλουν στην λιπόλυση, γλυκογονόλυση και διάσπαση των πρωτεϊνών. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση του αζώτου και επίσης την υψηλή εξωκυττάρια συγκέντρωση γλυκόζης. Η γλυκόζη αυτή χρησιμοποιείται από ιστούς όπως η καρδιά και ο εγκέφαλος. Αυτό σε συνδυασμό με την κυκλοφορία των προϊόντων του αναερόβιου μεταβολισμού προκαλεί υπεροσμωτικότητα στο εξωκυττάριο διαμέρισμα.

Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τη μεταφορά νερού από τον ενδιάμεσο χώρο το οποίο οδηγεί σε αυξημένη ωσμωτική πίεση και μετακίνηση νερού χλωρίου και νατρίου προς τα αγγεία.

Στην περίπτωση που οι διαμεμβρανικές αντλίες μεταφοράς ιόντων κυρίως του νατρίου κορεστούν, οδηγούμαστε στην δημιουργία οιδήματος. Όταν εξαντληθούν τα ενεργειακά αποθέματα των κυττάρων, και δημιουργηθεί αναερόβιος παραγωγή ενέργειας το αποτέλεσμα είναι η οξέωση και οι παραγωγοί ελευθέρων ριζών οξυγόνου. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την

απελευθέρωση παραγόντων της φλεγμονής και σαν επόμενο βήμα την εμφάνιση του συνδρόμου της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης. (Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS).⁴⁴

Η διάγνωση του συνδρόμου της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης το οποίο έχει και μεγάλο ποσοστό θνητότητας γίνεται βάσει κριτηρίων που παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα. Ο ασθενής θα πρέπει να έχει πάνω από δύο κριτήρια ώστε να μπει η διάγνωση του συνδρόμου. Στο τελικό στάδιο οδηγούμαστε σε ανάπτυξη πολυοργανικής ανεπάρκειας (Multiple Organ Failure, MOF), το οποίο έχει εξαιρετικά ψηλό ποσοστό θνητότητας.

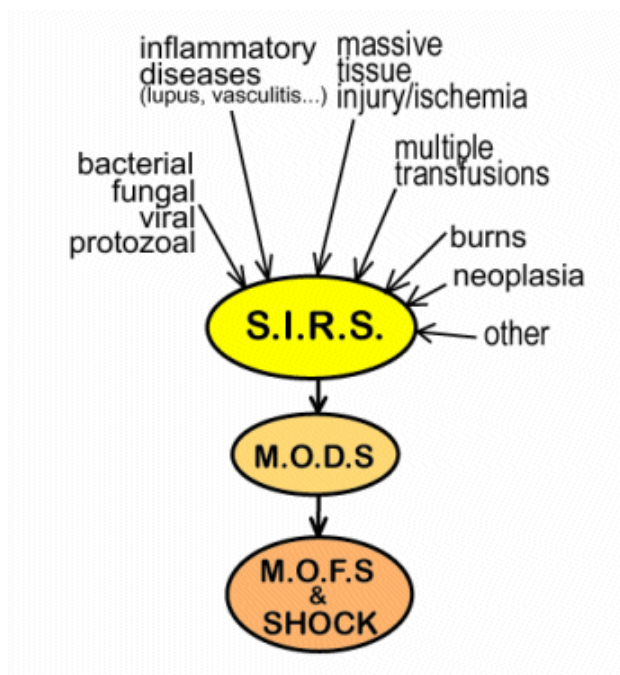
Πίνακας 2

Κλινικές παράμετροι συνδρόμου συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης (SIRS).

Κλινικές παράμετροι SIRS

1. Καρδιακή συχνότητα $> 90/\text{min}$
2. Αναπνευστική συχνότητα $> 20/\text{min}$, ή αντίστοιχα υπεραερισμός με ελάττωση της $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$
3. Θερμοκρασία $> 38^\circ \text{C}$ ή $< 36^\circ \text{C}$
4. Αριθμός Λευκών Αιμοσφαιρίων $> 12.000/\text{mm}^3$ ή $< 4.000/\text{mm}^3$ ή $\geq 10\% \Delta \text{EK}$

Για τη διάγνωση του SIRS πρέπει να πληρούνται τουλάχιστον 2 παράμετροι.



Εικόνα από διαδίκτυο.

Εξέλιξη του συνδρόμου φλεγμονώδους αντίδρασης σε πολύ οργανική ανεπάρκεια.

Μέχρι σήμερα δεν έχουν κατανοήσει για ποιο λόγο ένα υπογκαιμικό επεισόδιο μπορεί να οδηγήσει σε σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης. Κλινικές και πειραματικές μελέτες κατευθύνονται στο συμπέρασμα ότι τα λευκά αιμοσφαίρια και ιδιαίτερα τα μακροφάγα ενεργοποιούνται από την υποξία που συμβαίνει στους ιστούς. Τα κύτταρα αυτά είναι ενεργοποιημένα κύτταρα Kupffer τα οποία μπορούν να απελευθερώνουν κυτταροκίνες, νιτρικό οξύ και ενεργές ρίζες οξυγόνου τα οποία κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι μπορούν να οδηγήσουν στην εμφάνιση της αιμορραγικής καταπληξίας.³¹⁻³³

Άλλο ένα φαινόμενο το οποίο παρουσιάζεται κατά τη μεγάλη αιμορραγία είναι η αντιπηκτική δράση μέσω της θρομβομοντουλίνης. Στις μεγάλες αιμορραγίες παρατηρείται μια επιδεινούμενη θρομβοπενία η οποία στην αρχή οφείλεται σε

αραίωση του όγκου του αίματος καθώς και κατανάλωση των αιμοπεταλίων λόγω διάχυτης ενδαγγειακής πήξης.⁴¹

Στην παρακάτω εικόνα παρουσιάζεται η παθοφυσιολογία της αιμορραγικής καταπληξίας.⁵⁹



Εικόνα 8: Σχηματική απεικόνιση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών κατά τη διάρκεια του αιμορραγικού shock. Τροποποιημένο από AngeleMKetal.⁵⁹

Υπάρχουν περιπτώσεις όπου η αιμορραγία είναι μικρή και ο όγκος του αίματος μειώνεται αλλά δεν μειώνεται η αιμοσφαιρίνη. Αν οι απώλεια του όγκου αίματος γίνει πολύ γρήγορα τότε μπορεί να μην παρατηρηθεί αλλαγή στη συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης αρχικά. Στη συνέχεια όμως θα παρατηρηθεί μεγάλη αιμοδυναμική

αστάθεια και πολύ μειωμένη αιμάτωση των ιστών. Ο θάνατος θα επέλθει γρήγορα λόγω βλάβης των οργάνων η οποία επέρχεται λόγω κυτταρικής υποξίας.

Στους ασθενείς αυτούς, αν αναπληρώσουμε τον όγκο του αίματος που έχει απολεσθεί με υγρά χωρίς να αναπληρώσουμε τα συμπυκνωμένα ερυθρά, μπορεί να δημιουργήσουμε την κατάσταση ισο-ογκοτικής αναιμίας, η οποία αποτελείται από επαρκή όγκο αίματος και μειωμένη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης. Κύριο πρόβλημα σε αυτή την περίπτωση είναι η μειωμένη μεταφορά οξυγόνου στους ιστούς. Αυτό το φαινόμενο εμφανίζεται περισσότερο όταν δεν είναι δυνατή η μετάγγιση συμπυκνωμένων ερυθρών λόγω άρνησης των ασθενών να λάβουν μεταγγίσεις, είτε όταν ο ασθενής δεν έχει ακόμα φτάσει σε οργανωμένη νοσοκομειακή μονάδα. Ενθαρρυντικά είναι τα αποτελέσματα από μελέτες τα οποία δείχνουν ότι ακόμα και με αιμοσφαιρίνη 4,8 gr/dl, δεν παρουσιάστηκαν μεγάλες αλλαγές στην ιστική οξυγόνωση και στα επίπεδα του γαλακτικού οξέος στο πλάσμα. Παρουσιάζεται αυξημένη καρδιακή παροχή και μειωμένες συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις, όμως η οξυγόνωση των ιστών είναι καλύτερη από ότι σε υπογκαιμία με μεγάλη μείωση του ενδαγγειακού όγκου.³¹⁻³⁵

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΤΗΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΗΣ ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑΣ

Τα συμπτώματα της αιμορραγικής καταπληξίας μπορεί να είναι από ήπια έως πολύ έντονα. Τα πρώτα συμπτώματα προέρχονται από το κεντρικό νευρικό σύστημα, το καρδιαγγειακό σύστημα και τους νεφρούς. Λόγω της αυτορρύθμισης του, το κεντρικό νευρικό σύστημα είναι ικανό να λειτουργεί μέχρι μίας συγκεκριμένης μέσης αρτηριακής πίεσης. Ο εγκέφαλος μπορεί να διατηρεί την πίεση άρδευσής του ακόμα και σε καταστάσεις υπότασης. Όταν όμως η αιμορραγία είναι πολύ μεγάλη και η απώλεια του αίματος εξεσημασμένη τότε η αυτορρύθμιση του κεντρικού νευρικού συστήματος παύει να λειτουργεί, και γίνεται υποάρδευση του εγκεφάλου και ο ασθενής πέφτει σε κώμα. Είναι χαρακτηριστική η πτώση του επιπέδου συνείδησης και μάλιστα αποτελεί έντονο σημείο ανησυχίας όπως προαναφέρθηκε.⁴³

Η καρδιαγγειακή λειτουργία, εφόσον το άτομο είναι υγιές πριν την αιμορραγία, μπορεί να παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στην αντιμετώπιση της απώλειας του αίματος στα αρχικά στάδια. Λόγω της αύξησης της καρδιακής συχνότητας και της αύξησης του όγκου παλμού, μπορεί το καρδιαγγειακό σύστημα να αντιρροπίζει μέχρι ένα σημείο.

Όταν όμως η αιμορραγία είναι μεγάλη, τότε παρουσιάζεται υποτασική ταχυκαρδία η οποία ακολουθείται από καρδιακή δυσλειτουργία και μπορεί να οδηγήσει σε ανεπάρκεια, ισχαιμία, αρρυθμίες, δύσπνοια, και καρδιακή ανακοπή.

Από τους νεφρούς παρατηρείται ολιγουρία και ανουρία, σημεία τα οποία είναι ενδεικτικά της μεγάλης απώλειας όγκου του αίματος. Η μείωση της παραγωγής των ούρων μικρότερη από 50ml/ ώρα είναι ενδεικτική νεφρικής ανεπάρκειας.

Το αναπνευστικό σύστημα, το ήπαρ και το γαστρεντερικό σύστημα επηρεάζονται σχετικά νωρίς στο αιμορραγικό σοκ, λόγω της υποξίας.

Είναι δυνατόν να εκδηλωθεί σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας ενηλίκων με δύσπνοια, υποξία, ταχύπνοια, κατάσταση η οποία μπορεί να απαιτήσει μηχανική υποστήριξη της αναπνοής.

Η διάγνωση των παραπάνω συνδρόμων γίνεται με κριτήρια τα οποία φαίνονται στον παρακάτω πίνακα.

Λόγω της διαταραχής της λειτουργίας του ήπατος παρατηρείται αύξηση των ηπατικών ενζύμων της αλκαλικής φωσφατάσης και της χολερυθρίνης. Η ηπατική ανεπάρκεια μπορεί επίσης να εντείνει την διαταραχή της πήξης του αίματος και να είναι και ένας επιπλέον λόγος παράτασης της αιμορραγίας.

Τέλος, το γαστρεντερικό σύστημα μπορεί να εκδηλώσει σημεία υποξίας με κοιλιακό άλγος και αν ελαττωθεί πολύ η αιματική ροή στο έντερο μπορεί να εμφανιστεί ειλεός καθώς και ισχαιμία εντέρου.⁴¹⁻⁴⁴

Πίνακας 3
Διαγνωστικά κριτήρια για ALI και ARDS

Κριτήρια για ALI		Κριτήρια για ARDS	
Οξεία εμφάνιση		Οξεία εμφάνιση	
Οξυγόνωση: pO ₂ /FiO ₂ < 300 mmHg, ανεξαρτήτως PEEP		Οξυγόνωση: pO ₂ /FiO ₂ < 200 mmHg, ανεξαρτήτως PEEP	
Ακτινογραφία θώρακος: Αμφοτερόπλευρες πνευμονικές διηθήσεις		Ακτινογραφία θώρακος: Αμφοτερόπλευρες πνευμονικές διηθήσεις	
Αιτία οιδήματος πνεύμονα: Πίεση ενσφηνώσεως πνευμονικής αρτηρίας < 18 mmHg ή καμία κλινική ένδειξη υπέρτασης αριστερού κόλπου		Αιτία οιδήματος πνεύμονα: Πίεση ενσφηνώσεως πνευμονικής αρτηρίας <18 mmHg ή καμία κλινική ένδειξη υπέρτασης αριστερού κόλπου	
ALI: Οξεία βλάβη του πνεύμονα, ARDS: Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, pO ₂ /FiO ₂ : Λόγος μερικής πίεσης οξυγόνου αρτηριακού αίματος / κλασματική συγκέντρωση οξυγόνου στον εισπνεόμενο αέρα, PEEP: Θετική τελοεκπνευστική πίεση.			

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

MONITORING ΤΗΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΗΣ ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑΣ

Οι ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν αιμορραγική καταπληξία θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σε εξειδικευμένες νοσοκομειακές μονάδες, κυρίως χειρουργικές. Η μονάδα εντατικής θεραπείας είναι άκρως απαραίτητη ώστε να γίνεται παρακολούθηση της καρδιαγγειακής κατάστασης, καθώς και όλων των οργάνων του ασθενούς. Είναι σημαντικό να γίνεται επεμβατική παρακολούθηση των ασθενών αυτών με εξειδικευμένο monitoring.

Η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να μετράται επεμβατικά. Συνεχής πρέπει να είναι η καταγραφή της καρδιακής συχνότητας καθώς και της οξυγόνωσης του αίματος το οποίο μπορεί να επιτευχθεί μέσω καθετηριασμού κεντρικής φλέβας (έσω σφαγίτιδας). Η καρδιακή παροχή επίσης μπορεί να μετρηθεί με καθετηριασμό αρτηρίας. Είναι σημαντική η λήψη επανειλημμένων βιοχημικών εξετάσεων για την παρακολούθηση των επιπέδων των διαφόρων ηλεκτρολυτών καθώς και της αιμοσφαιρίνης.

Το έλλειμμα βάσης και η μέτρηση του γαλακτικού οξέος είναι επίσης άκρως απαραίτητα στην παραπάνω κατάσταση. Υπάρχουν μελέτες οι οποίες δείχνουν ότι το έλλειμμα βάσης είναι δείκτης κακής πρόγνωσης ειδικά αν τα επίπεδά του βρεθούν κάτω από -10.0 .³⁸

Πολύ σημαντικό επίσης όπως προαναφέρθηκε παραπάνω είναι οι μετρήσεις παραγωγής των ούρων και η λειτουργία των νεφρών.

Όπως σε κάθε περίπτωση που ένας ασθενής χρήζει ιατρικής θεραπείας είναι σημαντικό να γνωρίζουμε αν ο ασθενής μας λαμβάνει ασπιρίνη ή αλλά αντιπηκτικά

φάρμακα. Η αντιπηκτική αγωγή κάνει το έργο μας πιο δύσκολο και θα πρέπει άμεσα να προσπαθήσουμε να την αναστρέψουμε.⁴⁵

Η χορήγηση συνδυασμένου απενεργοποιημένου παράγοντα 7 (activated factor 7) θεωρείται ότι έχει θέση εφόσον προσπαθούμε να ελέγξουμε την αιμορραγία και έχουμε εξαντλήσει ανεπιτυχώς όλα τα παραπάνω συντηρητικά και επεμβατικά μέσα.⁴⁹

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΔΙΑΘΕΣΙΜΑ ΥΓΡΑ- ΔΙΑΛΥΜΑΤΑ

Σήμερα υπάρχουν πάρα πολλά υγρά τα οποία μπορούμε να χορηγήσουμε ενδοφλεβίως και να χρησιμοποιήσουμε στην κλινική πράξη με στόχο να πετύχουμε μια αιμοδυναμική σταθερότητα και αποκατάσταση του ενδαγγειακού όγκου.

Τα υγρά αυτά χωρίζονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες οι οποίες είναι κρυσταλλοειδή υγρά, τα κολλοειδή διαλείμματα, η αλβουμίνη, οι δεξτράνες, οι ζελατίνες και τα άμυλα.⁵¹

Κρυσταλλοειδή διαλύματα

Το κρυσταλλοειδές διάλυμα αποτελείται από χαμηλού μοριακού βάρους διαλυτές ουσίες. Το μοριακό βάρος αυτών πρέπει να είναι μικρότερο από 30.000. Η οσμωτική πίεση των διαλυμάτων αυτών είναι μηδέν. Η χρήση των διαλυμάτων αυτών είναι πολύ διαδεδομένη και ένας λόγος είναι ότι είναι φθηνά σε σχέση με τα παράγωγα του αίματος και τα συνθετικά κολλοειδή. Το πού θα κατανεμηθούν, καθορίζεται από την ποσότητα του νατρίου που περιέχουν. Χωρίζονται σε τρεις κατηγορίες, οι οποίες είναι τα υπότονα διαλύματα, τα ισότονα διαλύματα και τα υπέρτονα διαλύματα.

Στην περιεγχειρητική περίοδο καθώς και σε καταστάσεις ανάταξης από αιμορραγίες, τα διαλύματα τα οποία χρησιμοποιούμε είναι περισσότερο τα ισότονα και πολύ πιο σπάνια τα υπέρτονα.⁵¹⁻⁵⁴

Ισότονα κρυσταλλοειδή διαλύματα

Τα ισότονα κρυσταλλοειδή διαλύματα που χρησιμοποιούμε πιο συχνά είναι τα 0.9%NaCl και το RingersLactate.

Τα διαλύματα αυτά είναι ελάχιστα υπότονα σε σχέση με το πλάσμα του αίματος αλλά γενικά στην κλινική μας πράξη τα θεωρούμε ισότονα. Πρώτη φορά που παρήχθησαν διαλύματα κρυσταλλοειδή ήταν το 1880.

Μετά το 1930, τα διαλύματα αυτά βελτιώθηκαν καθώς προστέθηκαν γαλακτικά και έτσι δημιουργήθηκε το διάλυμα Hartmann.

Τα κρυσταλλοειδή διαλύματα διαπερνούν ελεύθερα την κυτταρική μεμβράνη με αποτέλεσμα να κατανέμονται με ίσο τρόπο στον ενδιάμεσο χώρο και στο ενδοκυττάριο διαμέρισμα.⁵⁶

Συνήθως προτιμούνται για να αντικατασταθεί ο ενδαγγειακός χώρος γιατί είναι φθηνά και οι ανεπιθύμητες ενέργειες ελάχιστες. Έχουν γίνει κάποιες αναφορές για επίδραση στην αιματική λειτουργία και στο πηκτικό μηχανισμό του αίματος.⁵⁸

Υπάρχουν έρευνες, μελέτες και μεταanalύσεις που αναφέρονται στην επίδραση των κρυσταλλοειδών διαλυμάτων στον πηκτικό μηχανισμό του αίματος. Σε ένα μικρό δείγμα ασθενών δείξαν ότι η αιμοαραίωση που προκαλούν τα κρυσταλλοειδή διαλύματα ενεργοποιεί τον πηκτικό μηχανισμό. Παρά την αύξηση της πηκτικότητας του αίματος δεν προκαλούν εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση. Μόνο μια μελέτη πολύ μικρή

μέχρι σήμερα παρουσιάζει μερικά περιστατικά φλεβοθρόμβωσης μετά από χρήση κρυσταλλοειδών διαλυμάτων.⁵⁶⁻⁵⁹

Τα διαλύματα φαίνεται να έχουν και κάποια επίδραση στην καρδιακή λειτουργία αλλά και πάλι οι μελέτες είναι πολύ λίγες. Φαίνεται να εμπλέκονται στην αύξηση της καρδιακής παροχής, η οποία όμως δεν οδηγεί σε αύξηση του τελοδιαστολικού όγκου.⁵⁶

Γενικά η φόρτιση με υγρά έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου και του κλάσματος εξώθησης καθώς και άλλων παραμέτρων των κοιλιών της καρδιάς. Αυτό γίνεται λόγω της αύξησης του νατρίου με αποτέλεσμα να μετακινείται ασβέστιο προς το καρδιακό κύτταρο. Αυτή η αύξηση παρατηρείται σε συγκεκριμένες εργασίες που έχουν δημοσιευθεί μετά από χορήγηση μεγάλων ποσοτήτων υγρών μέσα σε λίγα λεπτά.

Στο τραύμα ή σε μια αιματηρή χειρουργική επέμβαση εκτός από τη μείωση του όγκου υπάρχει και διέγερση του ανοσολογικού μηχανισμού. Υπάρχει ενεργοποίηση ουδετεροφίλων λευκοκυττάρων, προσχώρηση και μετανάστευσή τους στους ιστούς και ενεργοποίηση της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης που μπορεί να οδηγήσει σε πολυοργανική ανεπάρκεια. Υπάρχουν εργασίες στις οποίες αναφέρεται ότι η χρήση αίματος ή υπέρτονου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 7,5% μπορεί να αυξήσει την φλεγμονώδη αντίδραση στον οργανισμό. Είναι σημαντικό να διαλέγουμε προσεκτικά το είδος του υγρού που θα χορηγήσουμε σε κάθε περίπτωση αιμορραγικής καταπληξίας.

57-61

Τα διαλύματα δεξτρόζης χρησιμοποιούνται κατεξοχήν στην αποκατάσταση της υπογλυκαιμίας: το πιο χρησιμοποιούμενο σκεύασμα που κυκλοφορεί είναι το διάλυμα 5%. Όταν ποσότητά του είναι παραπάνω από αυτήν που χρειάζεται δημιουργεί μεγάλη

υπονατριαιμία. Αυτό στον οργανισμό συνήθως είναι δύσκολα αναστρέψιμο. Μπορεί μάλιστα να προκαλέσει απρόσφορη έκκριση της αντιδιουρητικής ορμόνης.

Ένα ακόμα διάλυμα δεξτρόζης είναι το Dextrose – Saline 4%. Αυτό το διάλυμα περιέχει 30mmol NaCl ανά λίτρο. Πρόκειται για ανάμειξη 200ml N/S, σε 800ml WFI και προσθήκης 40 γραμμαρίων δεξτρόζης. Δεν θεωρείται ότι αποτελεί ρυθμιστικό διάλυμα καθώς η χορήγηση του σε μεγάλους όγκους μπορεί να προκαλέσει υπερχλωραιμική αλκάλωση χωρίς βέβαια μεγάλες κλινικές συνέπειες.⁵⁹

Το διάλυμα R/L περιέχει γαλακτικό νάτριο και αυτός είναι και ο λόγος που θεωρείται ρυθμιστικό διάλυμα, γιατί το γαλακτικό νάτριο μεταβολίζεται στο ήπαρ σε διττανθρακικά. Σε παθολογικές καταστάσεις που υπάρχει συσσώρευση γαλακτικών και δημιουργία γαλακτικής οξέωσης η χορήγηση του διαλύματος μπορεί να αυξήσει τις τιμές των γαλακτικών και να οδηγήσει σε οξέωση. Προσεκτικοί πρέπει να είμαστε επίσης και στους ασθενείς οι οποίοι κάνουν αιμοκάθαρση, γιατί κατά την αιμοκάθαρση χρησιμοποιούνται διαλύματα με γαλακτικά και υπάρχει κίνδυνος συσσώρευσης αυτών εφόσον χρησιμοποιηθούν ρυθμιστικά διαλύματα με διαττανθρακικά.⁶¹

Όσον αφορά την κατανομή του παραπάνω διαλύματος μετά από 30 λεπτά στον ανδαγγειακό χώρο παραμένει μόνο το 25%.

Υπέρτονα κρυσταλλοειδή

Τα υπέρτονα κρυσταλλοειδή διαλύματα αλάτων άρχισαν να χρησιμοποιούνται το 1917. Πρώτα είχαν χρησιμοποιηθεί σε σκύλους που μετά από αιμορραγία κατάφεραν να φέρουν σε φυσιολογικά επίπεδα την αρτηριακή πίεση. Το διάλυμα αυτό ήταν 18% NaCl. Στη συνέχεια χρησιμοποιήθηκε παρόμοιο διάλειμμα 5% χλωριούχου νατρίου για

την αντιμετώπιση της νόσου του Burger. Υπάρχουν μελέτες οι οποίες δείχνουν ότι τα υπεροσμωτικά διαλύματα χλωριούχου νατρίου μπορούν να προκαλέσουν αγγειοδιαστολή όταν χορηγηθούν μέσα σε ένα στεφανιαίο ή νεφρικό αγγείο. Το πραγματικό ενδιαφέρον για τα υπέρτονα διαλύματα ξεκίνησε από μια μελέτη που έγινε και δείχνει ότι σε σοβαρή υπόογκαιμική καταπληξία μπορεί να πραγματοποιηθεί αποκατάσταση τόσο της αρτηριακής πίεσης όσο και της καρδιακής παροχής με χορήγηση υπέρτονου διαλύματος σε δόση 4ml/Kg.⁸⁶⁻⁹¹

Την ίδια χρονιά υπήρξε άλλη μια μελέτη από τους Felipe, οι οποίοι στο τμήμα επειγόντων περιστατικών είχανε πολύ καλά αποτελέσματα όταν χορήγησαν διάλυμα 7,5% χλωριούχου νατρίου σε ασθενείς με υποογκαιμία.⁸⁶

Γενικά υπάρχουν διάφορα υπέρτονα σκευάσματα και συνεχώς εξελίσσονται. Αυτά έχουν υψηλές τιμές ωσμωτικής πίεσης οι οποίες κινητοποιούν το ενδοκυττάριο ύδωρ, με αποτέλεσμα ο ενδαγγειακός όγκος να αυξάνεται τρεις με τέσσερις φορές ανάλογα. Επιτυγχάνεται μια αιμοδυναμική σταθερότητα, η οποία επιφέρει βελτίωση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου, της σπλαγγχνικής ροής αίματος και της νεφρικής λειτουργίας.

Μελέτες έχουν δείξει ότι αυτό επιτυγχάνεται λόγω παραγωγής ενδοθηλίνης και NO. Επιπλέον από τις παραπάνω δράσεις τα υπέρτονα διαλύματα φαίνεται να έχουν επίδραση και στο ανοσοποιητικό σύστημα. Γίνεται ενεργοποίηση των T κυττάρων και των μονοκυττάρων.

Σαν ανεπιθύμητη ενέργεια μια μελέτη έδειξε ότι τα υπέρτονα διαλύματα ενοχοποιούνται για πρόκληση ισχαιμίας του μυοκαρδίου λόγω αυξημένης διαπερατότητας του ενδοθηλίου σε συνδυασμό με διαταραχές του πηκτικού μηχανισμού.

Ολοκληρώνοντας για τα υπέρτονα διαλύματα μπορούμε να πούμε ότι έχουν χρησιμοποιηθεί με πολύ καλά αποτελέσματα σε καταστάσεις αιμορραγίας καθώς και υπογκαιμικής και σηπτικής καταπληξίας. Έχουν χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με έγκαυμα, αλλά η δράση τους είχε εξαιρετικά σύντομη διάρκεια. Αν αντί για μια δόση δοθούν σε δύο δόσεις τότε η διάρκεια αυτή μπορεί να αυξηθεί.⁶¹⁻⁶⁵

Τέλος υπάρχει μία μελέτη όπου κι η ευεργετική δράση των υπέρτονων διαλυμάτων σε ασθενείς με αυξημένη ενδοκράνια πίεση είναι συγκρίσιμη με εκείνη της μανιτόλης.⁷⁰

	5% Dextrose in Water	0,45% Saline	0,9% Saline	3% Saline	Lactated Ringer's
Other names or abbreviations	D ₅ W	Half-normal saline ½ NS	Normal Saline Isotonic Saline NS	Hypertonic saline “Hot-salt”	LR Hartman's solution
Dextrose (gm/dL)	5	0	0	0	0
Na ⁺ (mEq/L)	0	77	154	513	130
Cl ⁻ (mEq/L)	0	77	154	513	109
K (mEq/L)	0	0	0	0	4
Ca ²⁺ (mEq/L)	0	0	0	0	3
Lactate (mEq/L)	0	0	0	0	28
Osmolality	278 mOsm/kg	154 mOsm/kg	308 mOsm/kg	1026 mOsm/kg	274 mOsm/kg

Εικόνα 9: Σύνθεση των κρυσταλλοειδών διαλυμάτων που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη. Από AlamHB.⁹⁸

Κολλοειδή διαλύματα

Τα κολλοειδή διαλύματα περιέχουν ουσίες με μεγάλο μοριακό βάρος. Όταν χορηγηθούν οι ουσίες αυτές παραμένουν στον ενδοαγγειακό χώρο με αποτέλεσμα να αυξάνεται η κολλοειδοσμοτική πίεση. Η δράση των κολλοειδών βασίζεται σε δύο βασικές αρχές της φυσιολογίας: Πρώτον την αρχή των υγρών του σώματος και

δεύτερον στην αύξηση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου ανάλογα με την κατανομή των υγρών σε αυτά τα διαμερίσματα.⁷¹

Τα κολλοειδή διαλύματα παραμένουν για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα στον ενδοαγγειακό χώρο σε σύγκριση με τα κρυσταλλοειδή διαλύματα όταν δεν υπάρχουν βλάβες της μεμβράνης του ενδοθηλίου.

Τα κολλοειδή μπορούν να χωριστούν σε δύο μεγάλες κατηγορίες. Στην πρώτη κατηγορία συμπεριλαμβάνονται τα φυσικά πρωτεϊνικά κολλοειδή όπως είναι η αλβουμίνη.⁷²⁻⁷⁴

Στην δεύτερη κατηγορία συμπεριλαμβάνονται τα συνθετικά μη πρωτεϊνικά κολλοειδή διαλύματα όπως είναι οι δεξτράνες, οι ζελατίνες και τα διαλύματα αμύλου.

Τον τελευταίο καιρό τα διαλύματα αμύλου συνεχώς κερδίζουν έδαφος. Στον παρακάτω πίνακα φαίνονται οι διαφορετικές ιδιότητες των διαφόρων ειδών κολλοειδών διαλυμάτων. Τα κολλοειδή διαλύματα έχουν δύο μοριακά βάρη το ένα είναι το μέσο μοριακό βάρος και το δεύτερο είναι το μοριακό βάρος κατά απόλυτο αριθμό. Το μέσο μοριακό βάρος προσδιορίζει την ιδιότητα του διαλύματος, ενώ το μοριακό βάρος κατά απόλυτο αριθμό προσδιορίζει την ογκοτική πίεση.⁷⁵

Η αλβουμίνη είναι το μοναδικό κολλοειδές διάλυμα το οποίο έχει ίδιο μοριακό βάρος κατά απόλυτο αριθμό και μέσο μοριακό βάρος.

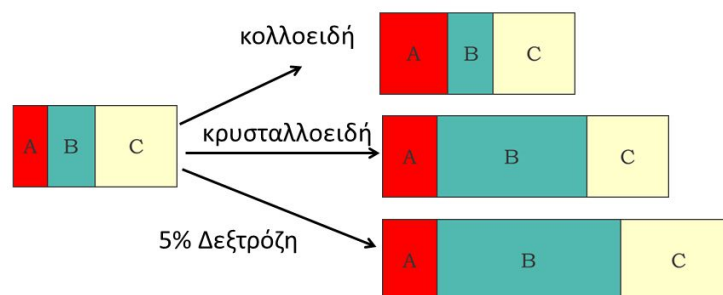
Σχεδόν όλα τα διαλύματα έχουν φυσιολογική ωσμωτική πίεση. Η πίεση που καθορίζει τον βαθμό έκπτυξης του διαλύματος είναι η πραγματική πίεση. Όσο πιο υψηλή είναι η πίεση αυτή τόσο πιο μεγάλη θα είναι η έκπτυξη του ενδοαγγειακού όγκου.

Ο χρόνος που μένει στην κυκλοφορία εξαρτάται από το μέσο μοριακό βάρος, την οδό απέκκρισης, την δυσλειτουργία των οργάνων και την ακεραιότητα του ενδοθηλίου.

Ο βαθμός της έκπτυξης του ενδαγγειακού όγκου εξαρτάται από το μοριακό βάρος του διαλύματος. Σε σύγκριση με τα κρυσταλλοειδή διαλύματα, τα κολλοειδή προκαλούν πολύ μεγαλύτερη διόγκωση στον όγκο του πλάσματος.⁷⁷

Όσον αφορά τις οξεοβασικές ιδιότητες, η αλβουμίνη και οι ζελατίνες έχουν φυσιολογικό pH ενώ τα άλλα κολλοειδή έχουν οξίνη τάση.

Είναι φτωχά σε περιεκτικότητα νατρίου, εκτός από τις ζελατίνες στις οποίες η περιεκτικότητα του νατρίου είναι ίδια με αυτή των κρυσταλλοειδών διαλυμάτων. Ασβέστιο περιέχουν μόνο οι ζελατίνες.⁷⁷



A: ενδαγγειακός χώρος, **B:** διάμεσος χώρος, **C:** ενδοκυττάριος χώρος

Εικόνα 10: Κατανομή υγρών στον οργανισμό. Τα κολλοειδή διαλύματα, σε αντίθεση με τα κρυσταλλοειδή διαλύματα τα οποία κατανέμονται κυρίως στον εξωκυττάριο χώρο, παραμένουν στην κυκλοφορία αυξάνοντας τον ενδαγγειακό όγκο.

Αλβουμίνη

Η αλβουμίνη είναι το κύριο φυσικό κολλοειδές. Περιέχει το 50% των πρωτεϊνών του πλάσματος και συνεισφέρει κατά 80% στην ογκοτική πίεση. Την αποτελούν 585 αμινοξέα τα οποία έχουν μοριακό βάρος 69.000 Dalton.⁸⁰

Μπορεί να μείνει στην κυκλοφορία πριν μεταβολιστεί στο ήπαρ και έχει χρόνο ημίσειας ζωής 20 μέρες. Δεν αποθηκεύεται μετά τη σύνθεση της και απελευθερώνεται αμέσως στο αίμα όπου και παραμένει εκεί περίπου το 40%.⁸⁰⁻⁸⁵

Όταν χορηγηθεί με ενδοφλέβιο τρόπο περνάει από δύο φάσεις. Η πρώτη φάση εξαρτάται από τον αριθμό της ανταλλαγής των πρωτεϊνών μεταξύ των τριχοειδών και αποτελεί τον χρόνο τον οποίο χρειάζεται η αλβουμίνη για να περάσει από τον ενδοαγγειακό χώρο στον εξωαγγειακό χώρο. Για το πέρασμα αυτό η αλβουμίνη συνδέεται με έναν ειδικό μεταφορέα.⁸⁸

Η φάση δύο είναι η φάση αποδόμησης της αλβουμίνης.

Με τα διαλύματα αλβουμίνης 5% μπορούμε να επιτύχουμε έκπτυξη έως και 80% του αρχικού όγκου πλάσματος, ενώ το διάλυμα αλβουμίνης 20% μπορεί να επιτύχει έκπτυξη έως και 400%.

Η δράση αυτή είναι εμφανής 30 λεπτά μετά τη χορήγηση του διαλύματος και μπορεί να διαρκέσει μέχρι και 24 ώρες.⁸⁸

Η αλβουμίνη χρησιμοποιείται επικουρικά στην αντιμετώπισή του σοκ κυρίως του αιμορραγικού, στα εγκαύματα, μετά από παρακέντηση ασκίτη, σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος, στη μεταμόσχευση ήπατος, και σε θεραπεία αναζωογόνησης στη μονάδα εντατικής θεραπείας. Σε κλινικές καταστάσεις υποαλβουμιναιμίας, σε αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα και σε ασθενείς με ALI επίσης είναι ένα ακόμα όπλο που έχουν οι κλινικοί ιατροί στα χέρια τους.⁸⁸⁻⁹¹

Τα πλεονεκτήματα της χρήσης της αλβουμίνης είναι το ότι είναι ένα φυσικό κολλοειδές και έχει λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να είναι κνησμός, αλλεργικές αντιδράσεις, και αιματολογικά προβλήματα. Επίσης έχει ισχυρή αντιοξειδωτική δράση και συνεισφέρει στην ομαλοποίηση των χασμάτων ανιόντων.¹⁰³⁻¹⁰⁹

Το μόνο της μειονέκτημα είναι η σχέση κόστους και απόδοσης. Είναι πολύ ακριβότερη σε σχέση με τα συνθετικά κολλοειδή. Επιπλέον καμιά φορά μπορεί να δημιουργήσει υπερφόρτωση με υγρά και διάμεσο οίδημα. Δεν συνιστάται η χρήση της στην σήψη, γιατί όπου υπάρχει βλάβη του ενδοθηλίου και διαφυγή των υγρών στον ενδιάμεσο χώρο η αλβουμίνη επιτείνει το πρόβλημα. Στην Ελλάδα κυκλοφορεί ανθρώπινη λευκωματίνη 20%.

Σύμφωνα με τις τελευταίες απόψεις, η λευκωματίνη και το πλάσμα δεν πρέπει να χορηγούνται σε περίπτωση υπογκαιμίας. Επιπλέον μελέτες έχουν δείξει ότι δεν πρέπει να χορηγούμε πλάσμα ή λευκωματίνη για την αντιμετώπιση οιδήματος το οποίο οφείλεται σε φλεγμονή.¹⁰³⁻¹⁰⁹

Δεξτράνες

Οι δεξτράνες αποτελούν πολυσακχαρίτες υψηλού πολυμερισμού.

Υπάρχουν δύο ειδών παρασκευάσματα: Το ένα είναι διάλυμα 20% με μέσο μοριακό βάρος 70.000 Dalton, το δεύτερο 10% με μέσο μοριακό βάρος 40.000 Dalton.

Η απέκκριση των δεξτρανών γίνεται κυρίως από τους νεφρούς. Στα πρώτα 15 λεπτά μετά την έγχυση, αποβάλλονται οι μικρότερες μοριακές ενώσεις που έχουν μοριακό βάρος μεταξύ 14-18.000 και στη συνέχεια αποβάλλονται οι μεγαλύτερες μοριακές ενώσεις. Έως και 40% του διαλύματος παραμένει στην κυκλοφορία τις

πρώτες 12 ώρες, ενώ το υπόλοιπο μπορεί να παραμείνει στον οργανισμό για μερικές μέρες.

Οι δεξτράνες δημιουργούν μεγάλη έκπτυξη του κυκλοφορούντος όγκου, η οποία είναι μεγαλύτερη από αυτήν που προκαλεί η αλβουμίνη και η διάρκεια είναι μέχρι 12 ώρες.

Το διάλυμα δεξτράνης 40% χρησιμοποιείται για τη βελτίωση της ροής της μικροκυκλοφορίας. Είναι πολύ χρήσιμο σε επεμβάσεις μικροχειρουργικής και νευροχειρουργικής, σε επεμβάσεις αφαίρεσης και επανεμφύτευσης νεύρων και σε εξωσωματική κυκλοφορία σε επεμβάσεις στεφανιαίων αγγείων.⁹⁹

Η έκπτυξη του όγκου είναι μέχρι 150% και επιτυγχάνεται με δύο μηχανισμούς. Πρώτος είναι η ελάττωση της γλοιότητας του αίματος λόγω αιμοαραίωσης και ο δεύτερος λόγω της αναστολής της συγκόλλησης και συνάθροισης των ερυθροκυττάρων.

Τα μειονεκτήματα είναι αναφυλακτικές και αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις. Αυτές προκαλούνται συχνότερα από ότι με τις ζελατίνες και τα άμυλα.

Οι αντιδράσεις αυτές οφείλονται στην απελευθέρωση μεσολαβητών. Μερικές μελέτες προτείνουν τη χορήγηση αντιαλλεργικών φαρμάκων πριν τη χορήγηση της δεξτράνης.⁹⁹

Άλλο ένα μειονέκτημα είναι η διαταραχή στην πήξη του αίματος. Προκαλούν τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων, ελαττώνουν τον παράγοντα VIII και αυξάνουν την ινοδόλυση.

Υπάρχουν περιπτώσεις στις οποίες οι δεξτράνες καλύπτουν την επιφάνεια των ερυθροκυττάρων με αποτέλεσμα να παρεμβαίνουν στο μηχανισμό συγκόλλησης και να

δυσκολεύεται να γίνει ο τυπικός έλεγχος συμβατότητάς του αίματος. Επίσης στις ίδιες μελέτες φαίνεται ότι αυξάνουν την καθίζηση ερυθρών.

Σπάνια υπάρχουν περιπτώσεις που έχει αναφερθεί οξεία νεφρική ανεπάρκεια που αποδίδεται στις δεξτράνες. Ο πιο πιθανός μηχανισμός είναι η απόφραξη των ειδικών σωληναρίων η οποία οδηγεί στην νεφρική ανεπάρκεια.¹¹³⁻¹¹⁸

Ζελατίνες

Οι ζελατίνες αποτελούν διαλύματα τα οποία παρασκευάζονται από πρωτεΐνες του ζωικού συνδετικού ιστού με επεξεργασία βρασμού. Περιέχουν μεγάλες μοριακές ενώσεις. Χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη από το 1915. Λόγω του μεγάλου μοριακού βάρους, το οποίο είναι 100.000 Dalton, γίνεται μεγάλη έκπτυξη του ενδοαγγειακού όγκου. Στην αρχή της χρήσης τους δημιουργήθηκαν πολλά προβλήματα όσον αφορά την αλλαγή της ζελατίνης από την υγρή μορφή στην στέρεη με διαφορά θερμοκρασίας. Η ζελατίνη σε χαμηλές θερμοκρασίες μετατρέπεται σε στερεή μορφή και σε υψηλότερες θερμοκρασίες σε υγρή μορφή. Αυτό δημιουργούσε πολλά προβλήματα στη κλινική πράξη με αποτέλεσμα να τροποποιηθούν οι ζελατίνες κατά τη διάρκεια των χρόνων και σήμερα να χρησιμοποιούμε ζελατίνες τρίτης γενιάς.

Ζελατίνες τρίτης γενιάς

1. Γελοφουζίνες - Gelofusine, Plasmagel
2. Πολυγελίνες - Haemaccel, Polygeline

3. Οξυπολυζελατίνες – Gelifundol

Οι ζελατίνες απεκκρίνονται από τους νεφρούς. Η μέγιστη δράση τους παρατηρείται άμεσα και κρατάει περίπου για δυόμιση ώρες. Το ποσοστό μεταβολισμού είναι πολύ μικρό, περίπου 3% οπότε έχει μεταβολιστεί στε 24 ώρες. Το 71% της ζελατίνης βρίσκεται στα ούρα, 16% εξωαγγειακό χώρο και 13% στην κυκλοφορία.¹²⁵

Είναι πολύ πιο φθηνές από τα άμυλα και τις αλβουμίνες.

Παρουσιάζουν αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις και καμιά φορά προκαλούν υπερπηκτικότητα.

Μια ιδιότητα που τις ξεχωρίζει από τα άλλα διαλύματα είναι τα αυξημένα επίπεδα ρενίνης και αλδοστερόνης, τα οποία παρατηρούνται μετά την έγχυση ζελατίνης. Είναι πιο συχνό φαινόμενο σε ασθενείς που έχουν ηπατική ανεπάρκεια μη αντιρροπούμενη με ασκίτη και έχει πραγματοποιηθεί εκκενωτική παρακέντηση.

Άμυλα

Τα άμυλα είναι προϊόντα αμυλοπηκτίνης και χρησιμοποιούνται από το 1970. Τα διαλύματα αμύλου κερδίζουν έδαφος συνεχώς. Στην Ευρώπη αποτελούν το κολλοειδές διάλυμα εκλογής.

Το διάλυμα υδροξυαιθυλαμύλου 130/0.4 (Voluven) με μέσο μοριακό βάρος 130 Dalton, μοριακή υποκατάσταση 0,4 αναλογία C2/C6 9 και συγκέντρωση υδροξυαιθυλαμύλου 6% αποτελεί τη νεότερη γενιά διαλυμάτων αμύλου και κολλοειδών.¹⁰¹

Μετά τη χορήγηση τα μικρότερα μόρια του διαλύματος απεκκρίνονται από τους νεφρούς. Τα μεγαλύτερα μεταβολίζονται από την α-αμυλάση του πλάσματος και στη συνέχεια απεκκρίνονται από τους νεφρούς.

Όλα τα παραπάνω δεδομένα προέρχονται από πειράματα στα ζώα. Το πόσο θα μείνουν στους ιστούς εξαρτάται από τη μοριακή υποκατάσταση και είναι σημαντικό αυτή να είναι μικρή, πράγμα που συμβαίνει για το διάλυμα υδροξυαιθαλαμύλου. Η εναπόθεση του υδροξυαιθαλαμύλου ακόμα και μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις στους ιστούς είναι μικρή.

Τα κολλοειδή διαλύματα αναφέρεται ότι μπορούν να προκαλέσουν νεφρική βλάβη, λόγω του ότι αυξάνουν την ενδοσπειραματική κολλοειδοσμοτική πίεση και μειώνουν την σπειραματική διήθηση. Παρατηρούνται νεφρικές βλάβες και οξεία μείωση της ΚΟΠ του πλάσματος και απέκκριση μεγάλων ποσοτήτων νατρίου. Η οξεία νεφρική ανεπάρκεια που παρατηρείται μετά από χορήγηση διαλύματος υδροξυαιθυλαμύλου οφείλεται σε σωληναριακή επαναρρόφηση μακρομορίων, σωληναριακό οίδημα και ισχαιμία στην μυελώδη μοίρα του νεφρού. Αποτέλεσμα αυτού είναι η παραγωγή ούρων αυξημένου ιξώδους, κυρίως σε αφυδατωμένους ασθενείς. Άλλος λόγος νεφρικής δυσλειτουργίας είναι η αύξηση της κολλοειδοσμοτικής πίεσης του πλάσματος, η οποία μπορεί ν' αποφευχθεί αν προηγουμένως χορηγήσουμε κρυσταλλοειδή διαλύματα.¹¹³⁻¹¹⁸

Σε μια μελέτη του Taylor φαίνεται ότι το διάλυμα υδροξυαιθυλαμύλου 130/0,4 δεν έχει επιπτώσεις στη νεφρική λειτουργία ακόμα και όταν αυτή είναι ήδη επηρεασμένη.²²⁸

Όσον αφορά τις επιδράσεις των διαλυμάτων αυτών στον πηκτικό μηχανισμό δεν έχουν ακόμα πλήρως διασαφηνιστεί. Η αιμοαραίωση που παρατηρείται άμεσα μετά τη

χορήγηση του διαλύματος δίνει την εντύπωση μείωσης της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης και του ινωδογόνου. Ο παράγοντας φτάνει στο ναδίρ των τιμών του 1-2 ώρες μετά και ξεπερνά τον αναμενόμενο από την αιμοαραίωση βαθμό μείωσης μερικές ώρες αργότερα.¹⁵⁵

Είναι ασαφής ο μηχανισμός της παραπάνω δράσης και τα αποτελέσματα αυτά δεν μπόρεσαν να αναπαραχθούν στο εργαστήριο στις μελέτες που έγιναν από τον Πέτρο Ιωάννου. Ο πιθανότερος υπεύθυνος παθογενετικός μηχανισμός για τη μείωση του συμπλέγματος (παράγοντας VII/παράγοντας VonWillebrand) μετά από χορήγηση διαλύματος υδροξυαιθυλαμύλου είναι η σύνδεση του συμπλέγματος με μεγάλα μόρια και η επιτάχυνση της απομάκρυνσής τους από τον οργανισμό.

Τα βραδέως αποδομούμενα διαλύματα υδροξυαιθυλαμύλου έχει βρεθεί ότι επηρεάζουν τη λειτουργία των αιμοπεταλίων: μειώνεται η δυνατότητα προσκόλλησης και συγκόλλησής τους. Σε αντίθεση, τα ταχέως αποδομούμενα κολλοειδή όπως το διάλυμα 130/0,4 έχουν ελάχιστες έως μηδαμινές επιπτώσεις σε υγιείς εθελοντές.

Μία ακόμα ανεπιθύμητη δράση των κολλοειδών διαλυμάτων είναι η συσχέτισή τους με κίνδυνο μετεγχειρητικής αιμορραγίας. Αυτό βρέθηκε κυρίως σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη και λάμβαναν διάλυμα υδροξυαιθυλαμύλου, ζελατίνες και αλβουμίνη. Στην Ευρώπη έχει καθοριστεί ως μέγιστη ασφαλής δόση για το διάλυμα υδροξυαιθυλαμύλου τα 50ml/Kg βάρους σώματος.

Σε μια μεγάλη μελέτη με 20.000 ασθενείς φάνηκε ότι η χορήγηση υδροξυαιθυλαμύλου έχει μικρά ποσοστά αναφυλακτών αντιδράσεων, οπότε θεωρείται και πολύ ασφαλές διάλυμα.¹⁰¹

Τα διαλύματα υδροξυαιθυλαμύλου χορηγούνται κυρίως για την αποκατάσταση του ενδοαγγειακού όγκου. Η ρύθμιση του ενδοαγγειακού όγκου είναι μια διαδικασία που εξαρτάται από πολλές παραμέτρους. Ο βαθμός και η διάρκεια του αποτελέσματος που επιτυγχάνεται μετά τη χορήγηση του διαλύματος υδροξυαιθυλαμύλου 130/0,4 είναι για 8-24 ώρες περίπου, αν χορηγηθούν 500ml σε 15 λεπτά. Οι ισοδύναμες δόσεις κολλοειδούς σε σχέση με κρυσταλλοειδές διάλυμα είναι 1 προς 3.¹²⁵

Το διάλυμα υδροξυαιθυλαμύλου 130/0,4 έχει μεγάλη κάθαρση από το πλάσμα σε σχέση με άλλα διαλύματα ιδίου τύπου.

Γενικά θεωρούνται πολύ ασφαλή διαλύματα για την αντικατάσταση του ενδοαγγειακού όγκου κυρίως σε αιμορραγικές καταστάσεις. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες και οι επιπλοκές τους είναι ελάχιστες και αν προηγηθεί έγχυση κρυσταλλοειδών θεωρούνται ιδανικά υγρά για την αντικατάσταση του όγκου.¹⁰¹

Η επιλογή του καλύτερου διαλύματος για την αποκατάσταση του όγκου στον πολυτραυματία αποτελεί αιτία διαφωνίας μεταξύ των ερευνητών για περισσότερα από 50 χρόνια. Όλα τα υγρά που χρησιμοποιούνται έχουν πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα. Τα κυριότερα προβλήματα που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη, όσον αφορά τη χορήγηση διαφόρων διαλυμάτων, είναι οι αλλεργικές αντιδράσεις, η επίταση της αιμορραγίας λόγω διαταραχών του μηχανισμού της πήξης, το οίδημα των ιστών, η νεφρική δυσλειτουργία και πιθανώς η εμφάνιση ανοσοκαταστολής.¹¹³⁻¹¹⁸

Στον παρακάτω Πίνακα 5, φαίνονται επιγραμματικά οι κυριότερες διαφορές ανάμεσα στις δύο κύριες κατηγορίες διαλυμάτων

Πίνακας 5
Τα κυριότερα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα των κολλοειδών
σε σύγκριση με τα κρυσταλλοειδή διαλύματα

Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα
των κολλοειδών και κρυσταλλοειδών	των κολλοειδών και κρυσταλλοειδών
διαλυμάτων στη μεταξύ τους σύγκριση	διαλυμάτων στη μεταξύ τους σύγκριση
Κρυσταλλοειδή άμεσο αποτέλεσμα δεν έχουν ανεπιθύμητες ενέργειες εύκολη απέκκριση ελάχιστο κόστος Κολλοειδή (γενικά) αποτελεσματική αναπλήρωση όγκου περιορισμένος σχηματισμός οιδήματος παραμονή του όγκου ενδαγγειακά Λευκωματίνη περιορισμένη τοξικότητα μέσο μεταφοράς φαρμακευτικών ουσιών αντιοξειδωτικές ιδιότητες προστασία της μικροκυκλοφορίας αντιθρομβωτική δράση Άμυλα ταχεία αποτελεσματικότητα Ζελατίνες σχετικά αποδεκτό κόστος Δεξτράνες αποτελεσματικότητα αντιθρομβωτική δράση	Κρυσταλλοειδή περιορισμένη αύξηση όγκου πιθανότητα σχηματισμού οιδημάτων πρόσκαιρη παραμονή ενδαγγειακά Κολλοειδή (γενικά) υψηλότερο κόστος δυσλειτουργία ζωτικών οργάνων αλλεργικές αντιδράσεις αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις Λευκωματίνη υψηλό κόστος πιθανώς άγνωστες ανεπιθύμητες ενέργειες γνωστές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες πιθανώς νεφρική δυσλειτουργία Άμυλα μεγάλη παραμονή στον οργανισμό δυσλειτουργία πηκτικού μηχανισμού Ζελατίνες περιορισμένη αποτελεσματικότητα αλλεργικές και αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις Δεξτράνες δυσλειτουργία πηκτικού μηχανισμού νεφρική δυσλειτουργία αλλεργικές και αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις

Αν και πιστεύεται ότι η πρόωμη και επιθετική ανάνηψη με υγρά είναι ωφέλιμη, εντούτοις η βασική έρευνα και οι κλινικές μελέτες έχουν αποτύχει να δώσουν αποδεικτικά στοιχεία.¹⁰³⁻¹⁰⁷ Θεωρητικά, η ανάνηψη με υγρά πριν τον έλεγχο της αιμορραγίας μπορεί να επιδεινώσει την αιμορραγία, λόγω της προκαλούμενης αιμοαραίωσης και της επίδρασης στην πηκτικότητα και στο σχηματισμό του θρόμβου.¹⁰⁸⁻¹¹¹ Τόσο σε πειραματικά μοντέλα, όσο και σε κλινικές μελέτες,¹¹²⁻¹¹⁵ τα στοιχεία παρουσιάζουν αντιθέσεις και αποτυγχάνουν να υποστηρίξουν ή να ανατρέψουν την πρόωμη και επιθετική χορήγηση ενδοφλέβιων υγρών σε αιμορραγία προ ανάταξης. Το εντυπωσιακό σημείο από τις μελέτες αυτές είναι ότι η μη εφαρμογή ανάνηψης με υγρά μέχρι την αποκατάσταση της αιμορραγίας δεν αύξησε την θνητότητα. Βάσει όλων αυτών των πληροφοριών, είναι λογικό το συμπέρασμα ότι η ανάνηψη με υγρά δεν αποτελεί υποκατάστατο της αναχαίτισης της αιμορραγίας. Η προσεκτική ανάνηψη με μικρούς όγκους υγρών έχει λογική, ιδιαίτερα όταν επιχειρείται η οριστική θεραπεία σε έναν ασθενή που κινδυνεύει να καταλήξει άμεσα από αιμορραγία. Ωστόσο, η πρόωμη επιθετική ανάνηψη με υγρά δεν μπορεί να στηριχθεί ως τακτική επί απουσίας ελέγχου της αιμορραγίας (Εικόνα 11).^{98,200}



Εικόνα 11: Σχέση χορήγησης υγρών και εμφάνισης επιπλοκών. Η αποφυγή τόσο της υπο-όσο και της υπερογκαιμίας βελτιώνει την τελική έκβαση. Τροποποιημένο από AlamHB.⁹⁸

Επίσης, πέραν της επίδρασης της ανάνηψης στην εξέλιξη της αιμορραγίας, τα διάφορα υγρά έχουν έκδηλες κυτταρικές επιδράσεις. Είναι πλέον ευρέως αποδεκτό ότι τα υγρά ανάνηψης δεν είναι απολύτως αθώα, αντίθετα, είναι πιθανό να επιδεινώσουν την κυτταρική βλάβη που προκαλείται από την αιμορραγική καταπληξία.¹¹⁶

Η ιδέα αυτή της βλάβης από την ανάνηψη “resuscitation injury” - τυγχάνει ολοένα και μεγαλύτερης προσοχής από την αναφορά από το Institute of Medicine (1999), όπου περιγράφηκαν με λεπτομέρεια οι ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να προκύψουν από τις προσπάθειες ανάνηψης. Η μετέπειτα βασική έρευνα έχει επιβεβαιώσει το γεγονός της περαιτέρω επιβάρυνσης της κυτταρικής βλάβης, εκτός από την ίδια την αιμορραγική καταπληξία και από τις στρατηγικές ανάνηψης.²⁰⁰

Τα συνήθη χρησιμοποιούμενα υγρά, όπως το R-L, μπορούν να επιδεινώσουν την μεθαιμορραγική ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος,^{102,117} έτσι, στις άμεσες παρενέργειες (επιδείνωση της αιμορραγίας), προστίθενται και οι όψιμες επιπλοκές της ανάνηψης με υγρά, όπως η συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση, η υπερφόρτωση με υγρά που οδηγεί σε σύνδρομο διαμερίσματος, πνευμονικό οίδημα,

κ.λ.π., η αναιμία, η θρομβοπενία, οι διαταραχές ηλεκτρολυτών και οξεοβασικής ισορροπίας, καθώς και οι καρδιακές και πνευμονικές επιπλοκές.¹¹⁸

Αντιμετώπιση αιμορραγικής καταπληξίας

Για να αντιμετωπιστεί η αιμορραγική καταπληξία πρέπει να γίνει η σωστή διάγνωση.^{89,200} Η διάγνωση άμεσα γίνεται με κλινική εξέταση του ασθενούς, δυναμικές μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης και ηλεκτροκαρδιογράφημα.

Υπάρχουν κι ελάχιστα παρεμβατικές μέθοδοι τις οποίες μπορούν να ακολουθήσουμε ώστε να επιβεβαιώσουν τη διάγνωση.⁸⁵ Αυτές περιγράφονται παρακάτω.

Ακτινογραφία Θώρακος

Με την ακτινογραφία θώρακος μπορεί να μετρηθεί το μέγεθος της καρδιακής σκιάς, οι πνευμονικές διηθήσεις και οι πλευριτικές συλογές. Επίσης μπορούμε να υπολογίσουμε το μέγεθος στον πνευμονικών αγγείων και να βοηθήσουν στην διαφοροδιάγνωση της υπογκαιμίας.

Υπέρηχο

Με τους υπέρηχους μπορούμε να κάνουμε δυναμικές μετρήσεις και να υπολογίσουμε το εμβαδόν της αριστερής κοιλίας και της κάτω κοίλης φλέβας. Μπορούμε να κάνουμε υπολογισμούς για το προφορτίο και τον όγκο παλμού. Η υπερηχογραφική εκτίμηση μπορεί να γίνει διαθωρακικά ή διαοισοφάγεια.

Τοποθέτηση καθετήρα κεντρικής φλεβικής πίεσης

Ο καθετήρας κεντρικής φλεβικής πίεσης μπορεί να δώσει πληροφορίες για την λειτουργικότητα της δεξιάς καρδιάς. Αν και πολλοί έχουν δείξει ότι η κεντρική φλεβική πίεση δεν αποτελεί αξιόπιστο δείκτη ογκαιμίας του ασθενούς εντούτοις από πολλούς θεωρείται ακόμα κρίσιμη.

Τοποθέτηση καθετήρα πνευμονικής πίεσης. Με τη μέθοδο της αιμοαραίωσης εκτιμάται η πλήρωση της αριστερής κοιλίας μέσω της μέτρησης της πίεσης εξ αποκλεισμού της πίεσης στην πνευμονική αρτηρία. Η τελοδιαστολική πίεση της αριστερής κοιλίας είναι ίση με τον τελοδιαστολικό όγκο δεδομένου ότι δεν παρεμβάλλονται οξείες και μεγάλες μεταβολές.

Από τη στιγμή που θα μπει η διάγνωση της αιμορραγικής καταπληξίας θα πρέπει να αρχίσει η αντιμετώπισή της το ταχύτερο δυνατό. Ακόμα και σήμερα δεν υπάρχει κάποιος ειδικός κανόνας ο οποίος να εφαρμόζεται βήμα βήμα. Εντούτοις είναι κάποια βήματα που υπερτερούν έναντι κάποιον άλλων.^{89,200}

Γενικά η επιθετική ανάνηψη με μεγάλους όγκους υγρών δεν είναι ικανοποιητική και οι μελέτες κατευθύνονται προς την ανάνηψη με υγρά, φάρμακα, παράγοντες αίματος και χειρουργικές τεχνικές αιμόστασης.

Παρακάτω αναλύονται οι διάφορες αυτές μέθοδοι.

1. Υποτασική ανάνηψη

Ελεγχόμενη υποτασική ανάνηψη είναι σημαντικό να γίνεται ειδικότερα στα αρχικά στάδια της αιμορραγίας και κυρίως εάν ο ασθενής είναι νέος. Είναι σημαντικό να υπάρχει ψηλαφητός κερκιδικός σφυγμός, αλλά ο στόχος δεν είναι να φθάσουν τα ζωτικά σημεία σε φυσιολογικές τιμές. Ενδοφλέβια υγρά χορηγούνται σε πολύ

μικρότερους όγκους με στόχο να υπάρχει μια μέση αρτηριακή πίεση γύρω στο 40mmHg, η οποία εξασφαλίζει καλή σπλαχνική αιμάτωση και οξυγόνωση. Είναι σημαντικό να διατηρηθεί η αρτηριακή πίεση σε χαμηλά επίπεδα τα οποία είναι συμβατά με τη ζωή μέχρι να γίνει χειρουργική αντιμετώπιση της αιμορραγίας. Γενικά μελέτες έχουν δείξει ότι η ελεγχόμενη υποτασική ανάνηψη με υγρά με σταθερό ρυθμό περίπου 60 με 80ml/kg/h, έχει ευεργετική επίδραση στην αιμορραγική καταπληξία.^{89,200}

2. Αιμοστατική αναζωογόνηση

Τον τελευταίο καιρό όλο και περισσότερο έδαφος κερδίζει η αιμοστατική αναζωογόνηση. Εδώ μιλάμε για περιπτώσεις πραγματικού πολέμου για παράδειγμα, όπως και ασθενείς οι οποίοι έχουν υποστεί πολύ μεγάλο τραύμα. Αν χορηγηθούν πρώιμα αιμοπετάλια και φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα, η έκβαση της αιμορραγίας μπορεί να είναι εξαιρετική. Σε ασθενείς με μαζική αιμορραγία έχουν γίνει διάφορες σειρές και μελέτες στις οποίες χορηγήθηκαν αιμοπετάλια και φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα σε διάφορες αναλογίες: ένα προς ένα (αιμοπετάλια προς φρέσκο πλάσμα), δύο προς ένα, τέσσερα προς δύο και τα λοιπά. Χρειάζονται περισσότερες μελέτες για τον τελικό καθορισμό της καταλληλότερης αναλογίας, αλλά αυτό που φαίνεται είναι ότι η χορήγηση αυτών των προϊόντων έχει καλό αποτέλεσμα στην έκβαση της αιμορραγίας.

3. Ερυθρά αιμοσφαίρια

Σε μαζική αιμορραγία υπάρχει η πολιτική της αντικατάστασης του όγκου με υποκατάστατα ερυθρών αιμοσφαιρίων.¹³⁸⁻¹⁴²

Οι ομάδες αίματος ελέγχονται καθώς και το ιικό φορτίο έτσι ώστε να μειωθούν πάρα πολύ οι παρενέργειες και μια πιθανή λοίμωξη μετά από μετάγγιση αίματος. Πλέον οι μεταγγίσεις αίματος θεωρούνται ασφαλείς και θα πρέπει να γίνονται με στόχο την επαναφορά της αιμοσφαιρίνης στην τιμή των 7g/dl. Σε περίπτωση που ο ασθενής έχει κάποια καρδιοπάθεια και στεφανιαία νόσο τότε η τιμή της αιμοσφαιρίνης, η οποία στοχεύεται για την αντικατάσταση του όγκου, είναι το 8g/dl.¹⁴⁰⁻¹⁴²

4. Υποκατάστατα ερυθρών αιμοσφαιρίων

Στην κατηγορία αυτή ανήκουν διάφορα προϊόντα με κοινό χαρακτηριστικό ότι πρόκειται για προϊόντα πολυμερισμένης αιμοσφαιρίνης. Μια μελέτη με μεγάλο αριθμό ασθενών έδειξε ότι οι ασθενείς που έλαβαν μαζικές δόσεις διαλυμάτων αιμοσφαιρίνης είχαν καλύτερη έκβαση από αυτούς που έλαβαν μόνο κρυσταλλοειδή διαλύματα. Στον αντίποδα αυτής της μελέτης υπάρχει μια άλλη μελέτη που διεξήχθη από τον Sloan και τους συνεργάτες του και παρουσιάζει αποτελέσματα τα οποία ήταν απογοητευτικά. Οι ασθενείς που έλαβαν παράγοντες πολυμερισμένης αιμοσφαιρίνης σχεδόν όλοι απεβίωσαν.¹⁴⁶ Μέχρι σήμερα αυτά τα υποκατάστατα ακόμα δεν έχουν πάρει άδεια για ευρεία χρήση. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν μόνο για την διεξαγωγή μελετών.

5. Υπέρτονο κρυσταλλοειδές διάλυμα χλωριούχου νατρίου

Μεγάλο ενδιαφέρον έχει αναπτυχθεί τον τελευταίο καιρό για την χρήση υπέρτονου κρυσταλλοειδούς διαλύματος χλωριούχου νατρίου. Το χλωριούχο νάτριο μπορεί να λειτουργήσει εκπύσσοντας τον ενδοαγγειακό όγκο και ρυθμίζοντας την ανοσολογική απάντηση στην αιμορραγία. Από το 1980 έχουν δημοσιευθεί δύο μελέτες που είναι πειραματικές. Χορηγήθηκε υπέρτονο διάλυμα χλωριούχου νατρίου σε σκύλους και

βρέθηκαν τα ίδια αποτελέσματα με τη χορήγηση κρυσταλλοειδών διαλυμάτων στην αντιμετώπιση της αιμορραγίας, σε αναλογία 1 προς 7.

Τα διαλύματα αυτά προκαλούν αύξηση της καρδιακής παροχής, αύξηση της μέσης αρτηριακής πίεσης και ελάττωση των περιφερικών αντιστάσεων. Παρότι είχαμε καλύτερα ζωτικά σημεία και στις δύο μελέτες δεν υπήρχε διαφορά στην επιβίωση.¹³³⁻¹³⁵

6. Φαρμακευτικοί παράγοντες

Υπάρχουν πολλά φάρμακα τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη θεραπεία της αιμορραγικής καταπληξίας.¹⁵² Τα φάρμακα αυτά είναι αγγειοσυσπαστικά, προσταγλανδίνες, στεροειδή, αντιοξειδωτικοί και αντιφλεγμονώδεις παράγοντες, καθώς και νευροενδοκρινικοί παράγοντες. Ο στόχος είναι η διόρθωση της κυκλοφορίας, η διόρθωση των ανοσολογικών απορρυθμίσεων λόγω της αιμορραγίας και η ανάνηψη του υπογκαιμικού σοκ.

Κυρίαρχοι φαρμακευτικοί παράγοντες στην αντιμετώπιση της αιμορραγίας είναι τα αγγειοσυσπαστικά φάρμακα. Τα κυριότερα φαίνονται στον πίνακα που παρατίθεται παρακάτω. Τα αγγειοσυσπαστικά φάρμακα χορηγούνται για τη διατήρηση της ζωής και της αιμάτωσης το ιστών προσωρινά. Συνήθως χορηγούνται όταν υπάρχει ανθεκτική υπόταση και ενώ αποκαθίσταται όγκος των υγρών η υποογκαιμία δεν έχει ακόμα διορθωθεί.

Το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο αγγειοσπαστικό είναι η νοραδρεναλίνη ή νορεπινεφρίνη. Η νορεπινεφρίνη είναι ένας συμπαθητικομιμητικός παράγοντας ο οποίος διεγείρει τους α- και β- αδρενεργικούς υποδοχείς. Προκαλεί έτσι αγγειοσύσπαση, αύξηση της αρτηριακής πίεσης και αύξηση της αιμάτωσης ειδικά στο

σπλαχνικό δίκτυο. Η αύξηση της πίεσης στα φλεβίδια έχει σαν αποτέλεσμα τη μεταφορά του φλεβικού αίματος στη συστηματική κυκλοφορία.

Όταν διεγείρονται οι β_2 αδρενεργικοί υποδοχείς μειώνεται η φλεβική αντίσταση και αυξάνεται η επαναφορά του αίματος στις φλέβες. Είναι πολλές οι μελέτες στις οποίες η νορεπινεφρίνη όταν χορηγηθεί μειώνει την ποσότητα των υγρών που πρέπει να χορηγήσουμε έτσι ώστε να επιτευχθούν φυσιολογικές τιμές των ζωτικών σημείων. Οι μελέτες όμως αυτές είναι οι πειραματικές με ζώα, ενώ είναι δύσκολο να πραγματοποιηθούν κλινικές μελέτες σε ανθρώπους. Θα πρέπει να σχεδιαστούν έτσι ώστε να διερευνηθεί αν η νορεπινεφρίνη είναι ευεργετική όταν χορηγείται σε πραγματική αιμορραγική καταπληξία.

Οι ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση της αιμορραγικής καταπληξίας προτείνουν την χρήση νορεπινεφρίνης ώστε να διατηρηθεί ικανοποιητική η μέση αρτηριακή πίεση.⁸⁹

Η νορεπινεφρίνη θα πρέπει να χορηγείται αφού χορηγηθούν πρώτα υγρά.

Η βαζοπρεσίνη είναι αντιδιουρητική ορμόνη και παράγεται στον εγκέφαλο. Διεγείρει υποδοχείς στο μυοκάρδιο, στο αγγειακό τοίχωμα, και στους νεφρούς. Η αγγειοσύσπαση γίνεται κυρίως στο δίκτυο των σκελετικών μυών, στο δίκτυο του εντέρου και του λιπώδους ιστού, καθώς και του δέρματος. Γίνεται λιγότερο στα στεφανιαία αγγεία και στα αγγεία των νεφρών. Όσον αφορά τα εγκεφαλικά αγγεία παρουσιάζεται διαστολή αντί για σύσπαση. Έχουν γίνει πειραματικές μελέτες σε ζώα και έχουν δείξει ότι η αγγειοδιαστολή, η οποία είναι ορατή στην μη αναστρέψιμη φάση της αιμορραγικής καταπληξίας, μπορεί να αντιμετωπιστεί, όταν η χορήγηση των υγρών έχει αποτύχει, με βαζοπρεσίνη, η οποία προκαλεί περιφερική αγγειοσύσπασή και αύξηση της αρτηριακής πίεσης.¹⁵²

Στο παρελθόν έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί αγγειοσυσπαστικές ουσίες, όπως η ντοπαμίνη, οι οποίες όμως μετά από πολλές μελέτες δεν έχουν καταφέρει να δείξουν ειδικό αποτέλεσμα. Γι' αυτό και δεν περιλαμβάνονται στις ευρωπαϊκές οδηγίες για την αντιμετώπιση της αιμορραγικής καταπληξίας.⁸⁹

Η χρήση των φαρμάκων στην αντιμετώπιση της αιμορραγικής καταπληξίας έχει ως στόχο τη διατήρηση του ασθενούς στη ζωή μέχρις ότου αντικατασταθεί ο όγκος του αίματος που έχει απολεσθεί και η αποφυγή επιπλοκών.²²⁰⁻²³⁰

Πίνακας 6

Οι κύριες φαρμακολογικές δράσεις των αδρενεργικών διεγερτών. Από το Google Images

Τόπος δράσης					Αιμοδυναμική αντίδραση			
Καρδιά		Αγγεία			Νεφρική αιμάτωση	Καρδιακή παροχή	Ολικές περιφερικές αντιστάσεις	Αρτηριακή πίεση
Ινóτροπη δράση	Χρονóτροπη δράση ^α	Αγγειοσύσπαση	Αγγειοδιαστολή					
Αδρενεργικοί διεγέρτες	(β ₁)	(β ₁)	(α)	(β ₂)				
Επινεφρίνη	+++	+++	+++	++	↓	↑	↓	↑ ^β ↓ ^γ
Δοβουταμίνη	+++	0-+	0-+	0-+	↑	↑	↓	0 ή ↑
Δοπαμίνη	+++	+	0-+++ ^δ	0 ^ε	↓ ^δ ή ↑	↑	↓ ^δ ή ↑	0-↑
Ισοπρεναλίνη	+++	+++	0	+++	↑ ή ↓	↑	↓	↑ ^β ↓ ^γ
Μεταραμινόλη	0-+	0-+ ^α	++	+	↓	↑ ή ↓	↑	↑
Μεφαϊντερμίνη	+	+	0-+	++	↑ ή ↓	↑	0 ή ↑	↑
Νορεπινεφρίνη	++	++ ^α	+++	0	↓	↑ ή ↓	↑	↑

α: Ενδεχόμενη βραδυκαρδία από αντανakλαστικούς μηχανισμούς.

β: Επίδραση στη συστολική πίεση.

γ: Επίδραση στη διαστολική πίεση.

δ: Δοσοεξαρτώμενη δράση.

ε: Αγγειοδιαστολή νεφρικών και σπλαγχνικών αγγείων με δόσεις < 10-12 μg/kg/min.

Σενθακίνη

Από τις αρχές της δεκαετίας του 70, χρησιμοποιούνται με επιτυχία τα αντιπερτασικά φάρμακα με κεντρική δράση. Τα φάρμακα αυτά (με γνωστότερους εκπροσώπους την α-μεθυλντόπα και την κλονιδίνη) δρουν στους κεντρικούς α-αδρενεργικούς υποδοχείς, στο αγγειοκινητικό κέντρο στο στέλεχος του εγκεφάλου και στον υποθάλαμο. Αναστέλλουν την εκροή των συμπαθητικών εκφορτίσεων προς τους περιφερικούς νευρώνες και την απελευθέρωση νοραδρεναλίνης, ελαττώνοντας έτσι την μέση αρτηριακή πίεση (ΜΑΠ), την καρδιακή συχνότητα (ΚΣ), την καρδιακή παροχή (ΚΠ) και τις περιφερικές/συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις (ΣΑΑ).¹⁶⁶

Έχουν όμως πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες είναι ξηροστομία, αίσθημα ζάλης, κόπωση, βραδυκαρδία, φαινόμενο Raynaud, κατάθλιψη, κεφαλαλγία, αίσθημα ευφορίας, νυκτερινή ανησυχία, εξάνθημα, δυσκοιλιότητα, υπνηλία και λιγότερο συχνά διαταραχή της σεξουαλικής λειτουργίας.

Τα φάρμακα αυτά θα πρέπει να διακόπτονται σταδιακά γιατί αλλιώς παρουσιάζονται τα ακριβώς αντίθετα αποτελέσματα απ' ό τι κατά τη διάρκεια της χορήγησής τους και αυτό ονομάζεται σύνδρομο στέρησης. Δηλαδή κατά τη διακοπή τους έχουμε συμπτώματα ταχυκαρδίας, κεφαλαλγία, ναυτία, ανησυχία, εμέτους και ταχεία επανεμφάνιση της υπέρτασης 12-14 ώρες μετά την τελευταία δόση του φαρμάκου, συχνά σε επίπεδα υψηλότερα από τα πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Τα κεντρικώς δρώντα αντιυπερτασικά έχουν ποικίλες αλληλεπιδράσεις με φάρμακα ή άλλες ουσίες. Αυξάνουν το υποτασικό αποτέλεσμα κατά τη συγχορήγηση με οινόπνευμα, αναισθητικά, άλλα αντιυπερτασικά, αντιψυχωσικά, ντοπαμινεργικά (λεβοντόπα) και μυοχαλαρωτικά φάρμακα. Επίσης, τα αντιόξινα ελαττώνουν την απορρόφηση τους. Τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά ανταγωνίζονται το υποτασικό αποτέλεσμα τους και αυξάνουν τον κίνδυνο υπέρτασης κατά τη διακοπή της χορήγησής τους.¹⁶⁶⁻¹⁷²

Η κλονιδίνη αποτελεί τον πρωτότυπο εκπρόσωπο των α_2 -αδρενεργικών αγωνιστών. Η κλονιδίνη (clonidine) δρα στους κεντρικούς α -αδρενεργικούς υποδοχείς, στο αγγειοκινητικό κέντρο στο στέλεχος του εγκεφάλου και στον υποθάλαμο. Αναστέλλει την εκροή των συμπαθητικών εκφορτίσεων προς τους περιφερικούς νευρώνες και την απελευθέρωση νοραδρεναλίνης και ελαττώνει έτσι την αρτηριακή πίεση, την καρδιακή συχνότητα, την καρδιακή παροχή και τις περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις.

Λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών της δεν έχει θέση στην αναζωογόνηση της αιμορραγικής καταπληξίας. Από το 1976 αναζητάται η χημική εκείνη ουσία η οποία θα μοιάζει με την κλονιδίνη αλλά θα στερείται των ανεπιθύμητων ενεργειών της.

Το 1976, οι Murthi και η ομάδα του παρατήρησαν ότι μία ουσία, η 2-[2-[4-(3-μεθυλφαινύλ)-1-πιπεραζινύλ]αιθυλ]κουϊνολίνη καλούμενη ως σενθακίνη (centhaquin), βρέθηκε να διαθέτει μια πολλά υποσχόμενη υποτασική δραστηριότητα.¹⁵⁶ Έκτοτε, αρκετοί ερευνητές μελέτησαν τη δράση της σενθακίνης σε ζωικά πειραματικά μοντέλα.

Το 1985, οι Bhatnagar και η ομάδα του κατόρθωσαν να δείξουν ότι η σενθακίνη πέραν της υπότασης που προκαλεί, παρουσιάζει θετική ινότροπη δράση καθώς και αύξηση των κοιλιακών συσπάσεων στο μυοκάρδιο κουνελιών.¹⁵⁸ Λίγα χρόνια μετέπειτα, οι Srimal και η ομάδα του επιβεβαιώνουν τη θετική ινότροπη δράση της σενθακίνης σε ινδικά χοιρίδια, μέσω μιας αρχικής αύξησης η οποία ακολουθείται από μείωση της αυτόματης απελευθέρωσης νορεπινεφρίνης, γεγονός που υποδηλώνει την επίδραση της σενθακίνης στην έκκριση των κατεχολαμινών.¹⁵⁹

Αν και η χορήγηση της σενθακίνης μία φορά την ημέρα για 15 ημέρες δεν προκάλεσε καμία ανοχή σε πειραματόζωα, το 1995 η χρήση της σε ανθρώπους διακόπηκε μετά από κλινικές μελέτες της φάσης I, λόγω της μικρής διάρκειας δράσης της και της ταχείας ανάπτυξης ανοχής, οδηγώντας τον Αμερικανικό Οργανισμό Φαρμάκων σε απόρριψη του μορίου αυτού.

Πίνακας 7
Οι σημαντικότερες χρονολογίες στην ιστορία της σενθακίνης

1976	Στην ανάγκη εύρεσης μίας αντιυπερτασικής ουσίας με δράσεις παρόμοιες με την κλονιδίνη, που να στερείται όμως των παρενεργειών της, οι Murthi et al. συνθέτουν μία κουϊνιλοναλκυλπιπεραζίνη, την οποία ονομάζουν «σενθακίνη».
1985	Οι Bhatnagaretal et al. παρατηρούν για πρώτη φορά ότι η σενθακίνη παρουσιάζει θετική ινότροπη δράση και αύξηση των κοιλιακών συσπάσεων στο μυοκάρδιο κουνελιών.
1990	Οι Srimal et al. επιβεβαιώνουν τη θετική ινότροπη δράση της σενθακίνης σε ινδικά χοιρίδια, ενισχύοντας τη δράση της νορεπινεφρίνης.
1991	Επιχειρείται από τους επιστήμονες η δομική αποσαφήνιση του μορίου της σενθακίνης με τη μέθοδο της κρυσταλλογραφίας και της φασματοσκοπίας υπερύθρων.
1995	Μετά από κλινικές μελέτες φάσης Ι σε ανθρώπους ο F.D.A. αποσύρει τη σενθακίνη λόγω της μικρής διάρκειας δράσης της και της ταχείας ανάπτυξης ανοχής.

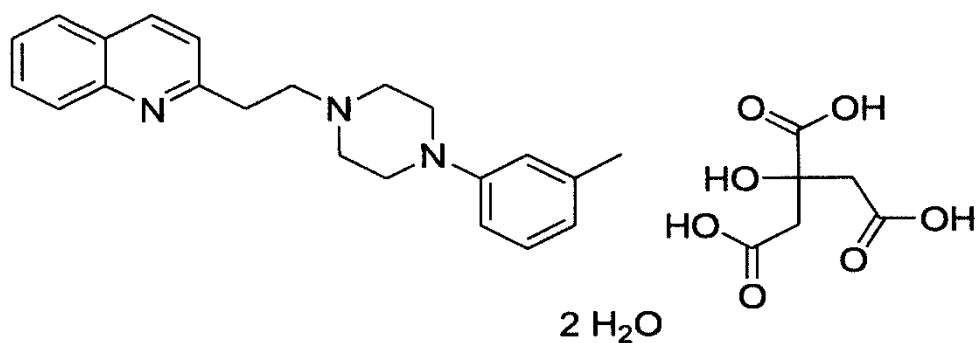
Η σενθακίνη ανήκει στην κατηγορία των κουϊνιλοναλκυλπιπεραζινών και υφίσταται ως ισομερής χημική ένωση. Μετά την αρχική σύνθεση της σενθακίνης, διεξήχθησαν λεπτομερείς μελέτες δομικής αποσαφήνισης, συμπεριλαμβανομένης της φασματοσκοπίας υπερύθρων και της κρυσταλλογραφίας.¹⁵⁸⁻¹⁶⁴

Η χημική ονομασία είναι 2-[2-[4-(3-μεθυλφαινύλ)-1-πιπεραζινύλ]αίθυλ]κουϊνολίνη.

Συντίθεται από την αντίδραση της 2-βινυλκουϊνολίνης με την 1-(3-μεθυλφαινύλ) πιπεραζίνη. Ο χρόνος ημίσειας ζωής ($t_{1/2}$) είναι περίπου 6 λεπτά.

Ως ελεύθερη βάση είναι λιπόφιλη και αδιάλυτη στο νερό ενώ το άλας της είναι υδατοδιαλυτό. Το κυτταρικό άλας της σενθακίνης προκύπτει από τη ένωση της σενθακίνης

με κιτρικό οξύ(Εικόνα 12).¹⁶⁴ Ο χημικός τύπος του μορίου είναι $C_{28}H_{33}N_3O_7 \cdot 2H_2O$ και το μοριακό του βάρος 559.253g/mol.



Εικόνα 12. Η χημική δομή της κιτρικής σενθακίνης. Από ReniguntalaMSJetal.¹⁶⁴

Ιδιότητες σενθακίνης

Δράση σενθακίνης στην αναισθησία

Οι α_2 -αδρενεργικοί αγωνιστές εμφανίζουν μια ποικιλία δράσεων στο κεντρικό νευρικό σύστημα (αγχόλυση, καταστολή, αναλγησία) και στο καρδιαγγειακό σύστημα (υπόταση και βραδυκαρδία) που τους καθιστούν χρήσιμους στην αναισθησιολογία.

Μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι η σενθακίνη προκαλεί δοσοεξαρτώμενη αναλγησία σε ποντίκια.¹⁶⁸ Σε αντίθεση με την κλονιδίνη, η σενθακίνη δεν ενίσχυσε την αναλγησία εκ μορφίνης, αλλά προκάλεσε ήπια υποθερμία που δεν κατέστη δυνατό να αποκλειστεί φαρμακευτικά.¹⁶⁸ Έτερες μελέτες έδειξαν ότι η επίδραση της σενθακίνης στην αντίληψη του ερεθίσματος του πόνου ενδέχεται να αποκλειστεί μερικώς από την ιδαζοξάνη και τη ναλοξόνη, υποδηλώνοντας συμμετοχή των α_2 -αδρενεργικών υποδοχέων και των υποδοχέων ιμιδαζολίνης και οπιοειδών.

Υπάρχουν τρεις υπότυποι των α_2 -αδρενεργικών υποδοχέων στους ιστούς των θηλαστικών, οι α_{2A} , α_{2B} , και α_{2C} .¹⁷⁰ Η κατανομή των α_2 -αδρενεργικών υποδοχέων παρουσιάζει ιστοειδικότητα.

Στον άνθρωπο, οι α_2 αδρενεργικοί υποδοχείς απαντώνται στα αιμοπετάλια και στο ΚΝΣ, οι α_{2B} -αδρενεργικοί υποδοχείς στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων, στους νεφρούς και σε μικρό ποσοστό στον εγκέφαλο ενώ οι α_{2C} -αδρενεργικοί υποδοχείς εντοπίζονται κυρίως στο ΚΝΣ. Ο κάθε υπότυπος μπορεί να είναι μοναδικά υπεύθυνος για μερικές, αλλά όχι για όλες, τις δράσεις των α_2 -αγωνιστών.

Οι α_{2A} -αδρενεργικοί υποδοχείς μεσολαβούν πρωτίστως στην αναλγησία, την καταστολή, την υποθερμία, την υπόταση και τη βραδυκαρδία,¹⁷¹ ενώ οι α_{2B} -αδρενεργικοί υποδοχείς είναι υπεύθυνοι για τη βραχυπρόθεσμη υπερτασική απόκριση στους α_2 -αγωνιστές.¹⁷² Οι α_{2C} -αδρενεργικοί υποδοχείς φαίνεται να συμμετέχουν σε πολλές λειτουργίες του ΚΝΣ, όπως το αντανακλαστικό του πανικού (startle reflex), και η απόκριση στο stress.¹⁷⁶

Η αναλγητική και κατασταλτική δράση της κλονιδίνης σε επίμυες οφείλεται σε διέγερση των α_{2A} -αδρενεργικών υποδοχέων.

Συνεπώς, θα μπορούσε να υπάρχει ένα μοναδικό μέρος για τη σενθακίνη στους α_{2A} -αδρενεργικούς υποδοχείς, το οποίο να σχετίζεται με τη θεραπεία ορισμένων μορφών πόνου.

Δράση σενθακίνης στο καρδιαγγειακό σύστημα

Η σενθακίνη δρα στο καρδιαγγειακό σύστημα όπως και η κλονιδίνη. Έχει εκλεκτική κεντρική δράση στους α- αδρενεργικούς υποδοχείς. Όταν χορηγείται απελευθερώνει νοραδρεναλίνη. Προκαλεί περιφερική αγγειοδιαστολή, μείωση της μέσης αρτηριακής πίεσης και μείωση των συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων. Η θετική ινότροπή της δράση έχει επιβεβαιωθεί σε ινδικά χοιρίδια. Αυξάνει την καρδιακή παροχή και τον όγκο παλμού.

Πολλοί ερευνητές έχουν μελετήσει την επίδραση της σενθακίνης σε ζωικά πειραματικά μοντέλα.

Προκαλεί μια δοσο-εξαρτώμενη μείωση στη μέση αρτηριακή πίεση και στον καρδιακό ρυθμό, όπως αναφέρει μια μελέτη η οποία μελέτησε το μόριο αυτό σε επίμυες.¹⁷⁸

Παρατηρήθηκε αύξηση της περιφερειακής αιμάτωσης, η οποία ήταν σχεδόν ίδια με εκείνη που μπορεί να προκαλέσει η ακετυλοχολίνη και η παπαβερίνη. Η δράση της σενθακίνης δεν μπορεί να ανταγωνιστεί από την ατροπίνη.

Επιπλέον μελέτες έδειξαν ότι η πιο σημαντική δράση είναι η θετική ινοτρόπη δράση στην καρδιά.

Η σενθακίνη έχει διαφορετική δράση ανάλογα με την δόση την οποία θα χορηγήσουμε. Σε χαμηλές δόσεις αυξάνει την καρδιακή παροχή και την μέση αρτηριακή πίεση. Σε υψηλότερες δόσεις προκαλεί περιφερική αγγειοδιαστολή και μείωση της αρτηριακής πίεσης.¹⁷⁶⁻¹⁸⁰

Το μόριο που χρησιμοποιείται τα τελευταία χρόνια είναι η κιτρική σενθακίνη. Αυτό είναι μια ένωση κιτρικού οξέος και σενθακίνης. Είναι υδατοδιαλυτή και μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλεβίως.

Η κιτρική σενθακίνη προκαλεί μεγαλύτερη αύξηση της καρδιακής παροχής και μεγαλύτερη μείωση των συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων καθώς και αύξηση της μέσης αρτηριακής πίεσης από ότι η απλή σενθακίνη.

Είναι σημαντικό το γεγονός ότι προκαλεί ελάττωση των συστηματικών γενικών αντιστάσεων και αύξηση της καρδιακής παροχής. Αυτή η σημαντική δράση μπορεί να μας βοηθήσει στην αντιμετώπιση της αιμορραγικής καταπληξίας.

Υπάρχουν πολύ λίγες μελέτες οι οποίες μελέτησαν το μόριο αυτό στην αιμορραγική καταπληξία.

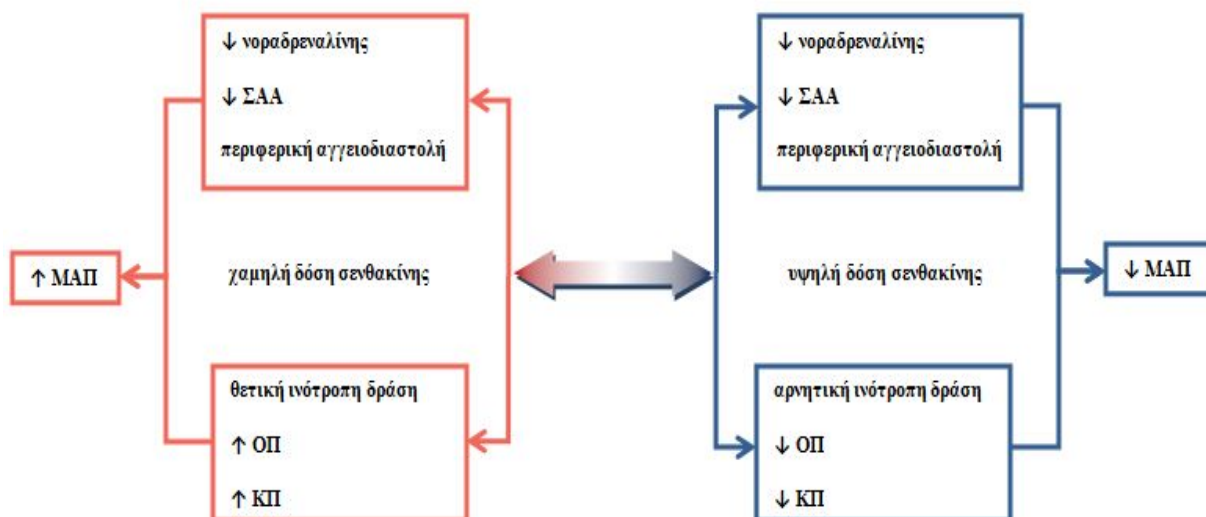
Από το 2012 οι Gullati και συνεργάτες μελέτησαν την σενθακίνη σε μοντέλο αιμορραγικής καταπληξίας με αφαίρεση αίματος από την μηριαία αρτηρία. Στο μοντέλο που χρησιμοποίησαν δημιουργήθηκε αιμορραγία με μέση αρτηριακή πίεση 35mmHg. Οι επίμυες χωρίστηκαν σε πέντε ομάδες και έλαβαν διαφορετικό είδος αναζωογόνησης.¹⁷⁸⁻¹⁸⁰

Μια ομάδα έλαβε φυσιολογικό ορό, μια ομάδα έλαβε υπέρτονο χλωριούχο νάτριο και τρεις ομάδες έλαβαν υπέρτονο χλωριούχο νάτριο και σενθακίνη σε τρεις διαφορετικές δόσεις και μια ομάδα ήταν εντελώς φυσιολογική και δεν προκλήθηκε καθόλου αιμορραγία σε αυτή. Ο όγκος των υγρών που δόθηκε ήταν ίδιος με τον όγκο των υγρών που αφαιρέθηκε. Η αιμορραγική καταπληξία πριν την αναζωογόνηση είχε διάρκεια 30 λεπτά. Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι στις ομάδες που έλαβαν σενθακίνη, η καρδιακή παροχή και η μέση αρτηριακή πίεση αυξήθηκαν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό σε σχέση με τις ομάδες που έλαβαν μόνο υγρά. Οι ομάδες της σενθακίνης είχαν καλύτερο pH και τιμή γαλακτικού οξέος. Η επιβίωση στα πειραματόζωα των ομάδων που έλαβαν σενθακίνη ήταν μεγαλύτερη.

Η μελέτη αυτή έχει επαναληφθεί από άλλο κέντρο και άλλους ερευνητές και τα αποτελέσματα έχουν αποδειχθεί ότι είναι τα ίδια.

Οι ερευνητές προχώρησαν παρακάτω και μελέτησαν την επίδραση της σενθακίνης με μικρούς όγκους υγρών. Μάλιστα ο όγκος των υγρών που χρησιμοποιήθηκαν κατά την αναζωογόνηση ήταν πολύ μικρότερος από το λόγο του αίματος που είχε αφαιρεθεί.

Η σενθακίνη προκάλεσε αύξηση της καρδιακής παροχής και της μέσης αρτηριακής πίεσης και μείωση των περιφερειακών αγγειακών αντιστάσεων. Τα πειράματα αυτά ήταν open label.¹⁷⁸



Εικόνα 13. Οι καρδιαγγειακές δράσεις της σενθακίνης σε συνάρτηση με τη δοσολογία της. ΚΠ: Καρδιακή παροχή, ΟΠ: Όγκος παλμού, ΜΑΠ: Μέση αρτηριακή πίεση, ΣΑΑ: Συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις.

Πίνακας 9

Σύνοψη των μελετών που αφορούν τη χρήση σενθακίνης σε μοντέλα αιμορραγικής καταπληξίας. ΚΠ: Καρδιακή παροχή, ΜΑΠ: Μέση αρτηριακή πίεση, ΣΑΑ: Συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις.

	Έτος	Μέθοδοι	Αποτέλεσμα
Gulati et al	2012	Τυχαιοποιημένη, μη-τυφλή μελέτη. Μοντέλο αιμορραγικής καταπληξίας σε επίμυες. Συγχορήγηση 3% NaCl και σενθακίνης σε δόσεις 0,006, 0,017 και 0,05 mg/kg. Οι όγκοι χορήγησης ήταν ίσοι με τους όγκους αίματος που αφαιρέθηκαν.	Η χορήγηση σενθακίνης αύξησε την ΚΠ, τη ΜΑΠ και την βραχυπρόθεσμη επιβίωση ενώ μείωσε τις ΣΑΑ. Επίσης, κατέδειξε όφελος αναφορικά με την αερομετρική εικόνα. Τα πειραματόζωα που έλαβαν θεραπεία με δόση 0,017 mg/kg σενθακίνης, παρουσίασαν την καλύτερη επιβίωση.
Lavhale et al	2013	Τυχαιοποιημένη, μη-τυφλή μελέτη. Μοντέλο αιμορραγικής καταπληξίας σε επίμυες. Συγχορήγηση Ringer's Lactate και σενθακίνης σε δόσεις 0,017, 0,05 και 0,15 mg/kg. Οι όγκοι χορήγησης ήταν ίσοι με τους όγκους αίματος που αφαιρέθηκαν.	Τα αποτελέσματα συμφωνούσαν απόλυτα με εκείνα της προηγούμενης μελέτης, σχετικά με τις αιμοδυναμικές παραμέτρους και την επιβίωση. Η δόση των 0,15 mg/kg φάνηκε λιγότερο αποτελεσματική συγκριτικά με τις άλλες δύο, στο pH και στη ΜΑΠ.
Gulati et al	2013	Τυχαιοποιημένη, μη-τυφλή μελέτη. Μοντέλο αιμορραγικής καταπληξίας σε επίμυες. Συγχορήγηση 3% NaCl και σενθακίνης σε δόση 0,05 mg/kg. Οι όγκοι χορήγησης ήταν ίσοι με το 20% των όγκων αίματος που αφαιρέθηκαν.	Η ομάδα της σενθακίνης παρουσίασε καλύτερη επιβίωση συγκριτικά με την ομάδα που έλαβε μόνο υγρά. Επιπρόσθετα, η σενθακίνη αύξησε την ΚΠ και τη ΜΑΠ, μειώνοντας παράλληλα τις ΣΑΑ. Τέλος, το γαλακτικό οξύ μειώθηκε στην ομάδα της σενθακίνης ενώ καμία διαφορά δεν παρατηρήθηκε στο pH των δύο ομάδων.
Papapanagiotou et al	2016	Τυχαιοποιημένη, μη-τυφλή μελέτη. Μοντέλο αιμορραγικής καταπληξίας σε χοίρους. Συγχορήγηση Ringer's Lactate και σενθακίνης σε δόση 0,05 mg/kg..	Η σενθακίνη χορηγούμενη στη φάση της αναζωογόνησης βελτιώνει σημαντικά την επιβίωση ενώ απαιτεί μικρότερο όγκο υγρών καθώς και λιγότερο χρόνο ανάνηψης.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ

ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΗΣ ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑΣ

Είναι γνωστό ότι η αιμορραγική καταπληξία αποτελεί την κύρια αιτία ενός μεγάλου ποσοστού πρόωρων θανάτων. Περίπου 9% των θανάτων παγκοσμίως (περισσότεροι από 5 εκατομμύρια θάνατοι) οφείλονται στο τραύμα.⁵ Η σημαντική απώλεια ενδαγγειακού όγκου μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή αιμοδυναμική αστάθεια, μειωμένη ιστική αιμάτωση και μεταφορά οξυγόνου, κυτταρική υποξία, βλάβη οργάνων και τελικά σε θάνατο.¹⁸¹ Οι τρέχουσες συστάσεις του Αμερικάνικου Κολλεγίου Χειρουργών για την αντιμετώπιση της αιμορραγικής καταπληξίας προτείνουν την αναπλήρωση με κρυσταλλοειδή υγρά, κατά προτίμηση Ringer's Lactate (R-L), τη μετάγγιση συμβατού αίματος καθώς και τη χειρουργική αντιμετώπιση των αναστρέψιμων αιτιών της αιμορραγίας.^{147,182,183}

Στόχος της θεραπείας είναι η επάνοδος της αρτηριακής πίεσης σε φυσιολογικά επίπεδα και η επαρκής ιστική οξυγόνωση.⁸⁹

Τα υγρά που χορηγούνται στον ασθενή μπορούν να οδηγήσουν σε επιπλοκές όπως η καρδιακή ανεπάρκεια λόγω πνευμονικού οιδήματος και άλλα. Μελέτες που γίνονται συνεχώς οδηγούν τους κλινικούς γιατρούς στη χρήση όλο και μικρότερων ποσοτήτων υγρών για την αντιμετώπιση της αιμορραγικής καταπληξίας.

Διάφορες μελέτες έχουν καταδείξει ότι η σενθακίνη, ένα κεντρικώς δρών αντιυπερτασικό, σε μειωμένη δόση, ασκεί θετική ινότροπη δράση στο μυοκάρδιο.¹⁵⁸ Επιπλέον, προκαλεί περιφερική αγγειοδιαστολή (μείωση των συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων (ΣΑΑ)) και ως εκ τούτου μείωση της μέσης αρτηριακής πίεσης.¹⁷⁶ Ο συνδυασμός των δράσεων αυτών, της ελάττωσης δηλαδή των συστηματικών αγγειακών

αντιστάσεων από την μία πλευρά και της αύξησης της καρδιακής παροχής (ΚΠ) από την άλλη, ενδέχεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην αντιμετώπιση της αιμορραγικής καταπληξίας.

Η σενθακίνη μειώνει επίσης την ανάγκη σε υγρά για την αναπλήρωση όγκου, βελτιώνει την οξυγόνωση των ιστών και έχει θετικά αποτελέσματα στην επιβίωση των πειραματόζων.

Σκοπός της παρούσας πειραματικής μελέτης ήταν να διερευνηθεί κατά πόσο η σενθακίνη βελτιώνει την επιβίωση στις 24 ώρες, καθώς και εάν η ουσία αυτή δύναται να μειώσει τη συνολική ποσότητα υγρών που απαιτείται πετυχαίνοντας, ταυτόχρονα, μικρότερους χρόνους ανάνηψης.

Υλικό και μέθοδοι

Η μελέτη μας ήταν πειραματική, προοπτική, διπλή τυφλή και τυχαιοποιημένη. Η έγκριση για την συγκεκριμένη έρευνα και τις πειραματικές της διαδικασίες δόθηκε από την Ελληνική Κτηνιατρική Υπηρεσία (αρ. άδειας 7157/30-11-2012, βάσει του Προεδρικού Διατάγματος 160/1991, της Ευρωπαϊκής Οδηγίας 86/609 και του Νόμου 2015/1992, σε συμφωνία με την Ευρωπαϊκή Σύμβαση «για την προστασία των σπονδυλοζώων που χρησιμοποιούνται για πειραματικούς και επιστημονικούς σκοπούς, 123/1986») και την επιτροπή ηθικής και δεοντολογίας της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Για τη μελέτη αυτή χρησιμοποιήθηκαν 20 υγιείς θηλυκοί χοίροι, τύπου Landrace/Large-White που προέρχονταν από την ίδια ζωοκομική μονάδα (Βαλιδάκης, Κορωπί, Ελλάδα), μέσου βάρους $20,5 \pm 1$ kg και ηλικίας 10-12 εβδομάδων. Η έρευνα

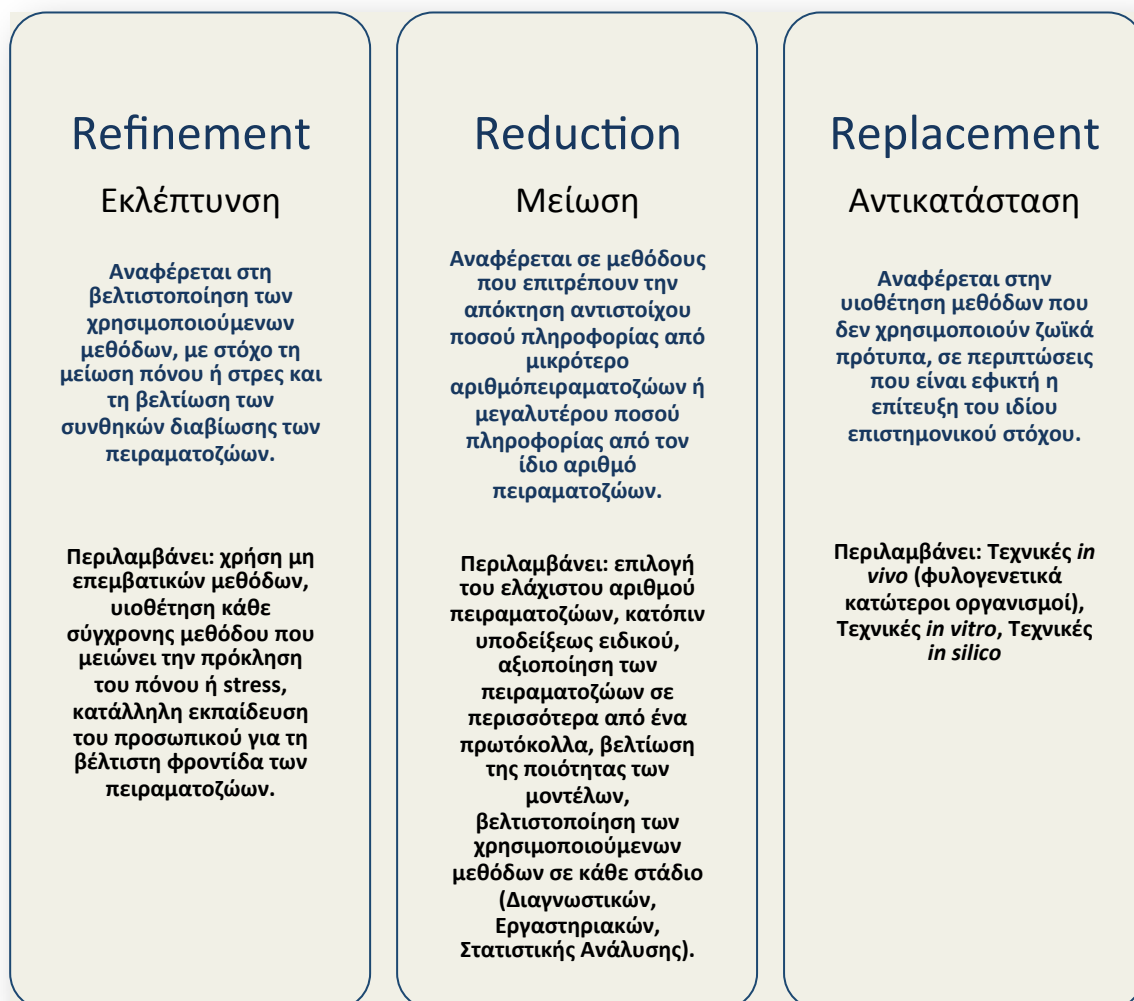
πραγματοποιήθηκε στις εγκαταστάσεις του Ερευνητικού-Πειραματικού Κέντρου ELPEN (ευρωπαϊκός αρ. αναφοράς EL 09 BIO 03).

Η κιτρική σενθακίνη (Lot#PMZ-2010/2011/10A) παρασκευάστηκε στην εταιρεία Pharmazz India Private Limited, Greater Noida, India. Πριν από οποιαδήποτε παρέμβαση, οι χοίροι τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες με τη βοήθεια σφραγισμένων φακέλων που μοίραζαν τα ζώα είτε στην ομάδα ελέγχου (n=10) στην οποία χορηγήθηκε υδροξυ-αιθυλάμυλο 130/0.4, είτε στην ομάδα της σενθακίνης (n=10) στην οποία χορηγήθηκε υδροξυ-αιθυλάμυλο 130/0.4 και σενθακίνη.

Η επιλογή για τον αριθμό των πειραματόζωων έγινε σύμφωνα με τις διεθνώς αποδεκτές θεσμοθετημένες αρχές που διέπουν τον ορθό πειραματισμό με τη χρήση ζωικών προτύπων και συγκεκριμένα την αρχή της Μείωσης (Reduction) (Εικόνα 14).¹⁸⁵

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε από ειδικό στατιστικό μελετητή, ο οποίος δεν είχε επίγνωση της δοθείσας αγωγής σε καμία από τις ομάδες.

Σύμφωνα με τους διεθνείς κανόνες, είναι απαραίτητο, όταν χρησιμοποιούμε στην έρευνα πειραματικά μοντέλα, να κάνουμε χρήση όσο το δυνατόν μικρότερου αριθμού πειραματόζωων. Είναι σημαντικό να χρησιμοποιούμε μεθόδους οι οποίες δεν επιδεινώνουν το στρες των ζώων. Θα πρέπει να είναι σύγχρονες και η φροντίδα στα ζώα θα πρέπει να είναι η μέγιστη. Είναι σημαντικό να γίνονται πειράματα και να λαμβάνονται πληροφορίες με μικρό αριθμό χοίρων. Απαραίτητη είναι η σύγχρονη μέτρηση όσο το δυνατόν περισσότερων παραμέτρων σε κάθε πείραμα. Τέλος, θα πρέπει να αντικατασταθούν τα πειράματα σε ζώα όπου είναι δυνατόν με πειράματα *in vitro*.



Εικόνα 14. Τα τρία «R» τα οποία πρέπει να τηρούνται κατά τον πειραματισμό με ζωικά πρότυπα.

Πειραματικές φάσεις

1. Φάση προετοιμασίας

Η προετοιμασία των ζώων πραγματοποιήθηκε με ένα προτυποποιημένο τρόπο στο ερευνητικό εργαστήριο (Εικόνα 15). Τα ζώα εγκλιματίστηκαν στις συνθήκες του εν λόγω εργαστηρίου για μία εβδομάδα πριν από την εκτέλεση των πειραμάτων, σε ατομικά κλουβιά εμβαδού 2 m² (Experimental-ResearchCenterELPEN, EuropeanRef-

NumberEL 09 BIO 03). Ο χώρος διαμονής των ζώων παρέμενε φωτιζόμενος επί δωδεκάωρο (από 06:00πμ ως 18:00μμ) και επαρκώς αεριζόμενος (15 ανανεώσεις αέρα/ώρα), η θερμοκρασία περιβάλλοντος κυμαινόταν από 20 έως 24°C, ενώ η σχετική υγρασία βρισκόταν στο επίπεδο του 50-55%. Καθ'όλη τη διάρκεια της παραμονής τους οι χοίροι τρέφονταν με προτυποποιημένη τροφή, ενώ το προηγούμενο βράδυ του πειράματος δεν σιτίστηκαν αλλά είχαν ελεύθερη πρόσβαση σε καθαρό νερό.^{186,187}



Εικόνα 15. Ερευνητικό και Πειραματικό Κέντρο της ΕΛΠΕΝ Α.Ε. Φαρμακευτικής Βιομηχανίας.

Το πρωτόκολλο που χρησιμοποιήθηκε για την εγχειρητική προετοιμασία των ζωικών προτύπων και την πρόκληση της αιμορραγικής καταπληξίας είναι διεθνώς αναγνωρισμένο¹⁸⁷ και περιγράφεται στη συνέχεια.

Η προνάρκωση έγινε με την ενδομυϊκή χορήγηση υδροχλωρικής κεταμίνης 10 mg/kg (Merial, Lyon, France), μιδαζολάμης 0,5 mg/kg (Roche, Athens, Greece) και θειϊκής ατροπίνης 0,5 mg/kg (Demo, Athens, Greece).

Για την εισαγωγή στην αναισθησία χορηγήθηκε, ενδοφλεβίως (αργά, προς αποφυγή κατακρήμνισης της αρτηριακής πίεσης) προποφόλη 2 mg/kg (Diprivan 1% W/V, AstraZeneca, Luton, United Kingdom) και φεντανύλη 2 μg/kg (Janssen, Pharmaceutica, Beerse, Belgium) μετά από καθετηριασμό της έξω ωτιαίας φλέβας (BD Venflon 20GA 1.26IN).

Ενώ οι χοίροι βρίσκονταν υπό αναισθησία, αλλά διατηρούσαν ακόμη αυτόματη αναπνοή, πραγματοποιήθηκε ενδοτραχειακή διασωλήνωση (Portex, ID6 Smiths Medical, Keene, NH) με τη χρήση λαρυγγοσκοπίου με μεγάλη κυρτή λάμα. Η σωστή τοποθέτηση του ενδοτραχειακού σωλήνα μεγέθους 6 χιλιοστών επιβεβαιώθηκε μετά από ακρόαση των πνευμόνων, κατά τη διάρκεια αερισμού με αυτοδιατεινόμενο ασκό, ώστε το αναπνευστικό ψιθύρισμα να είναι ομότιμο αμφοτερόπλευρα. Ο τραχειοσωλήνας καθελώθηκε στην άνω γνάθο με τη βοήθεια απλής γάζας. Το τριχωτό του θώρακα και της κοιλιακής χώρας ξυρίστηκε για την τοποθέτηση αυτοκόλλητων ηλεκτροδίων. Τα ζώα, στη συνέχεια, ακινητοποιήθηκαν σε ύπτια θέση στο χειρουργικό τραπέζι και χορηγήθηκε ενδοφλεβίως προποφόλη 1 mg/Kg, cis-ατρακούριο 0,15 mg/kg (Nimbex GlaxoSmithKline, Athens, Greece) και φεντανύλης 0,01 mg/kg προκειμένου να φτάσουν στον επιθυμητό βαθμό αναισθησίας, μυοχάλασης και αναλγησίας, αντίστοιχα.



Εικόνα 16. Χοίρος υπό αναισθησία.



Εικόνα 17. Προετοιμασία εργαλείων γαι τη χειρουργική παρασκευή των απαραίτητων αγγείων στο χοίρειο μοντέλο

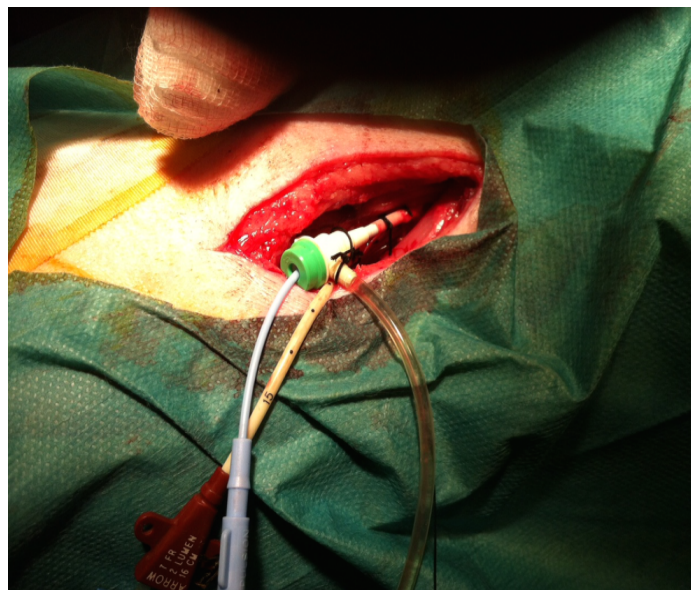
Η διατήρηση της αναισθησίας έγινε με ενδοφλέβια έγχυση προποφόλης 150 $\mu\text{g/kg/min}$ και cis-ατρακούριου 3 $\mu\text{g/kg/min}$. Επιπλέον δόσεις φεντανύλης 1 $\mu\text{g/kg}$ χορηγούνταν όταν η καρδιακή συχνότητα ξεπερνούσε τις 120 σφύξεις/λεπτό ή η συστολική αρτηριακή πίεση ξεπερνούσε τα 120 mmHg. Καθ' όλη τη διάρκεια της φάσης προετοιμασίας τα ζώα βρίσκονταν σε μηχανική υποστήριξη από αυτόματο αναπνευστήρα (SiareAlpha-DeltaLungVentilator, Siare.s.r.l. HospitalSupplies, Bologna, Italy) με πρότυπες τιμές FiO_2 : 40% και αναπνεόμενου όγκου 10 ml/kg. Η αναπνευστική συχνότητα ρυθμιζόταν έτσι ώστε το τελοεκπνευστικό CO_2 που παρακολουθούνταν συνεχώς με τη χρήση καπνογράφου (TonocapTC-200-22-01, EngstromDivisionInstrumentariumCorp.,Helsinki, Finland) να κυμαίνεται από 35-40 mmHg.

Παλμικό οξύμετρο (SaO_2) (Matron, BPM 1000, VET, ETMedicalDevicesSpA) χρησιμοποιήθηκε ως μέσο συνεχούς παρακολούθησης της περιφερικής οξυγόνωσης των ιστών. Ο αισθητήρας του παλμικού οξύμετρου τοποθετήθηκε στη γλώσσα του αναισθητοποιημένου ζώου. Όλα τα ζώα ήταν συνδεδεμένα με monitor (MennenMedical, Envoy, Papapostolou, Athens, Greece) καθ' όλη τη διάρκεια του πειράματος για συνεχή παρακολούθηση του ηλεκτροκαρδιογραφήματος (απαγωγές I, II, III, aVR, aVL, aVF) και της καρδιακής συχνότητας (ΚΣ)(Εικόνα 18). Η συνολική ενδοφλέβια χορήγηση υγρών κατά την φάση της προετοιμασίας ήταν 150-300 ml φυσιολογικού ορού. Για τη συνεχή παρακολούθηση της θερμοκρασίας τοποθετήθηκε ένα θερμόμετρο στο ορθό του ζώου. Η θερμοκρασία των ζώων διατηρήθηκε μεταξύ 37,5° C και 39,0° C με τη βοήθεια μιας θερμαινόμενης κουβέρτας.



Εικόνα 18. Μονίτορ παρακολούθησης καρδιακού ρυθμού, παλμικής οξυμετρίας, αρτηριακού και σφυγμικού φλεβικού κύματος.

Παρασκευάστηκε χειρουργικά η δεξιά κοινή καρωτίδα και τοποθετήθηκε αρτηριακός καθετήρας (μοντέλο 6523, USCI CR, Bart, Papapostolou, Athens, Greece) στην κατιούσα αορτή, για τη συνεχή παρακολούθηση και καταγραφή της συστολικής και της διαστολικής πίεσης της αορτής.



Εικόνα 19. Χειρουργική παρασκευή δεξιάς κοινής καρωτίδας αρτηρίας και έσω σφαγίτιδας φλέβας στο μοντέλο μας.

Η μέση αρτητική πίεση (ΜΑΠ) μετρούνταν ηλεκτρονικά μέσω μορφομετατροπέα με την καταγραφή του αρτηριακού κύματος. Σε παράλληλη σειρά με το μορφομετατροπέα της αρτηριακής γραμμής συνδέθηκε μορφομετατροπέας του συστήματος Vigileo για τη συνεχή καταγραφή της καρδιακής παροχής (ΚΠ).¹⁸⁸ Οι συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις (ΣΑΑ) υπολογίστηκαν μέσω του τύπου

$$\text{ΣΑΑ} = (\text{ΜΑΠ} - \text{ΚΦΠ}) / \text{ΚΠ} \times 80 \text{ μετρούμενες σε mmHg} \times \text{min/L.}^{178}$$



Εικόνα 20. Μόνιτορ παρακολούθησης καρδιακής παροχής και συστηματικών αντιστάσεων μέσω επεμβατικής αρτηριακής πίεσης.

Τα αέρια αρτηριακού αίματος (pH, pO₂mmHg, pCO₂mmHg, HCO₃⁻mEq/L) μετρήθηκαν σε αναλυτή αερίων αίματος (IRMASL Blood Analysis System, Part 436301, Diametrics MedicalInc., USA). Στη δεξιά έσω σφαγίτιδα φλέβα παρασκευάστηκε και τοποθετήθηκε καθετήρας με τη χρήση θηκαριού 6F τύπου Swan-Ganz (Opticath 5,5 F, 75 cm, Abbott, Athens, Greece) για την αφαίμαξη, τη χορήγηση των υγρών και την μέτρηση της κεντρικής φλεβικής πίεσης (ΚΦΠ) (Εικόνα 19).¹⁸⁹

2. Πειραματικό πρωτόκολλο

Η παρούσα μελέτη αποτελείται από έξι φάσεις. Την φάση σταθεροποίησης, την φάση της αιμορραγίας, την συντήρηση, την αναζωογόνηση, την παρατήρηση για την πρώτη ώρα μετά την αναζωογόνηση και την 24ωρη παρατήρηση επιβίωσης.

Στο τέλος κάθε φάσης, λαμβάνονταν δείγματα αίματος, ούρων και αερίων αίματος, ενώ γινόταν καταγραφή των αιμοδυναμικών παραμέτρων όπως αναφέρθηκαν παραπάνω.

Η φάση σταθεροποίησης διήρκεσε περίπου 30 λεπτά μετά την παρασκευή όλων των αγγείων και την σύνδεσή τους με τα όργανα παρακολούθησης.

Η οξεία αιμορραγία προκλήθηκε με αφαίμαξη μέσω του σφαγιτιδικού καθετήρα με ρυθμό περίπου 18 ml/min διάρκειας περίπου 30 λεπτών, έως ότου αφαιρεθεί ποσότητα ίση με το 50% του υπολογιζόμενου συνολικού όγκου αίματος ή έως ότου η ΜΑΠ να μειωθεί στα 40-45 mmHg.

Σε κάθε χοίρο είχε υπολογιστεί ο ολικός όγκος αίματος ο οποίος είναι περίπου το 7% του συνολικού βάρους τους.

Κατά τη **φάση της συντήρησης**, η οποία διήρκεσε 60 λεπτά, έγινε τυχαία κατανομή των χοίρων σε 2 ομάδες, την ομάδα ελέγχου (n=10) και την ομάδα της σενθακίνης (n=10).

Υπήρχαν σφραγισμένοι φάκελοι τους οποίους ήξερε μόνο ο ερευνητής ο οποίος χορηγούσε το φάρμακο. Αυτός ο ερευνητής δεν είχε καμία ανάμιξη μετά στη συλλογή των αποτελεσμάτων.

Η χορήγηση της φαρμακευτικής αγωγής πραγματοποιήθηκε με τη χρήση καλυμμένης σύριγγας, ώστε να μη διακρίνεται το περιεχόμενό της, ενώ όλες οι σύριγγες βρίσκονταν σε θερμοκρασία περιβάλλοντος πριν την ένεση του περιεχομένου της.

Η προετοιμασία των χορηγούμενων φαρμάκων έγινε από έναν βοηθό ερευνητή, ο οποίος δεν έλαβε μέρος σε κανένα άλλο σημείο του πειράματος.

Στη συνέχεια ακολούθησε η φάση της αναζωογόνησης. Σε όλα τα ζώα χορηγήθηκε διάλυμα υδροξυ-αιθυλαμύλου με ρυθμό έγχυσης 10ml/min.

Τα ζώα της ομάδας ελέγχου έλαβαν 3 ml water for injection (WFI) ενώ τα ζώα της ομάδας σενθακίνης έλαβαν 0,015 mg/kg σενθακίνη αραιωμένη σε 3 ml WFI.

Η χορήγηση των υγρών πραγματοποιήθηκε μέχρις ότου η ΜΑΠ να φτάσει στο 90% της καταγεγραμμένης αρχικής τιμής.

Οι ερευνητές κατέγραφαν συνεχώς την συνολική ποσότητα των υγρών που χορηγήθηκαν σε κάθε χοίρο και τον χρόνο που χρειάστηκε ώστε η ΜΑΠ να φτάσει στην επιθυμητή τιμή. Η ενδοφλέβια χορήγηση της σενθακίνης και του WFI γινόταν μέσω της έξω ωτιαίας φλέβας, προκειμένου να προσομοιώνει τον καθετηριασμό περιφερικής φλέβας σε θύμα εξωνοσοκομειακής αιμορραγικής καταπληξίας.

Ακολούθησε η φάση της παρατήρησης διάρκειας 60 λεπτών, όπου τα πειραματόζωα παρέμεναν υπό αναισθησία χωρίς καμία προσπάθεια αναζωογόνησης.

Στη συνέχεια διεκόπη η στάγδην έγχυση προποφόλης και cis-ατρακούριο, οι ενδοφλέβιοι καθετήρες αφαιρέθηκαν και αποκαταστάθηκε χειρουργικά η βατότητα των αγγείων. Έγινε συρραφή του τοιχώματος της καρωτίδας αρτηρίας (6-0 Prolene, Ethicon, Athens, Greece), απολίνωση της έσω σφαγίτιδας φλέβας και συρραφή του υποδορίου ιστού (3-0 Vicryl, Ethicon) και του δέρματος (3-0 Polyamide, Medipac, Athens, Greece). Ακολούθησε αερισμός με τον χέρι με τη χρήση αυτοδιατεινόμενου ασκού (συσκευή Ambu) με αποθεματικό ασκό συνδεδεμένου με παροχή οξυγόνου (FiO₂: 100%).

Χορηγήθηκαν αντίδοτα νευρομυϊκού αποκλεισμού όταν επανήλθε το αντανακλαστικό της κατάποσης στα ζώα (ατροπίνη 0,01 mg/kg και νεο-στιγμίνη 0,04 mg/kg). Η αποσωλήνωση αποφασίστηκε όταν επιτεύχθηκε ικανοποιητικό βάθος και συχνότητα αυτόματων αναπνοών και κορεσμού του αρτηριακού αίματος σε οξυγόνο (SaO_2) από 94% έως 98%.¹⁹¹

Υπήρχε πάντοτε ένας ερευνητής μαζί με τα ζώα καθ' όλη τη διάρκεια της ανάνηψης. Παρακολουθούνταν συστηματικά τα ζωτικά τους σημεία και μεταφέρονταν στους χώρους διαμονής και φροντίδας τους, εφόσον ανακτούσαν το αντανακλαστικό της επανατοποθέτησης.¹⁹²

Η νευρολογική εκτίμηση καθώς και η επιβίωση αξιολογούνταν 24 ώρες μετά, από δυο ερευνητές που δεν γνώριζαν το φαρμακευτικό σχήμα που χορηγήθηκε.

Για την νευρολογική εκτίμηση χρησιμοποιήθηκε μια ποσοτικοποιημένη νευρολογική κλίμακα εκτίμησης της εγρήγορσης.¹⁸⁸ Σύμφωνα με την κλίμακα αυτή, εάν το ζώο ήταν σε πλήρη εγρήγορση με 100 βαθμούς, ενώ αν ήταν σε κώμα βαθμολογούνταν με 0 βαθμούς.

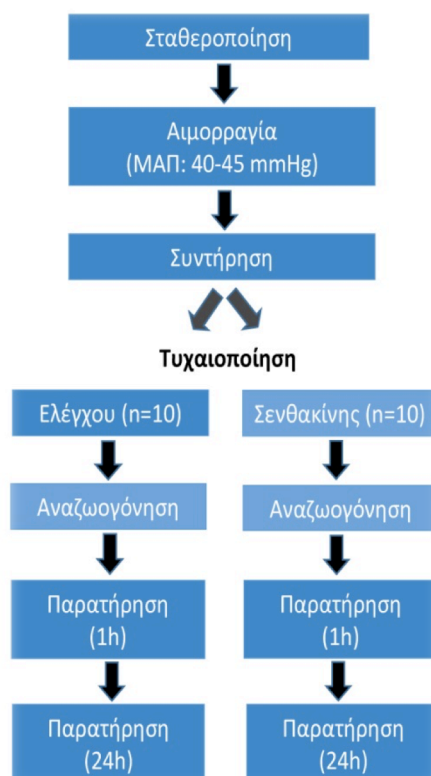
Η νευρολογική αυτή κλίμακα εξέταζε τη στάση σώματος του ζώου, το βάδισμα, την αντίδραση σε ερεθίσματα, την παρουσία σπασμών και την αντίδραση των κορών (Πίνακας 10).

Πίνακας 10
Παράμετροι εκτίμησης του νευρολογικού score

<i>Παράμετροι</i>	Νευρολογικό score		
	0 βαθμοί	10 βαθμοί	20 βαθμοί
<i>Στάση</i>	Πλαγία κατάκλιση	Προσπαθεί να σταθεί	Στέκεται κανονικά
<i>Βάδιση</i>	Καμία	Αταξικό βάδισμα	Φυσιολογική
<i>Αντίδραση</i>	Καμία	Μόνο σε επώδυνα ερεθίσματα	Αντιδρά σε όλα τα ερεθίσματα
<i>Σπασμοί</i>	Γενικευμένοι	Τονικοκλονικοί	Απουσία
<i>Κόρες οφθαλμών</i>	Μυδρίαση	Ανισοκορία	Φυσιολογικές

Καταγράφηκαν και οι τελευταίες μετρήσεις, και στη συνέχεια τα ζώα υποβλήθηκαν σε ευθανασία με ενδοφλέβια έγχυση προποφόλης 40 mg ακολουθούμενη από διάλυμα θειοπεντάλης 2 gr.

Σε κάθε ζώο που συμμετείχε στο ερευνητικό πρωτόκολλο, ακόμη και σε αυτά που δεν αναζωογονήθηκαν με επιτυχία ή κατέληξαν το πρώτο 24ώρο, πραγματοποιήθηκε νεκροτομή και τα όργανα του θώρακα και της κοιλίας θα εξετάζονταν για οποιαδήποτε υποκείμενη παθολογία ή ιστική βλάβη σύμφωνα με τις σύγχρονες αρχές της ιατροδικαστικής επιστήμης.¹⁹³



Εικόνα 21. Σχηματική απεικόνιση των φάσεων του πειραματικού πρωτοκόλλου.

3. Στατιστική ανάλυση

Για την παρουσίαση των συνεχών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε η μέση τιμή $\pm$ τυπικό σφάλμα (Mean $\pm$ SEM) ενώ για τις διακριτές μεταβλητές η ποσοστιαία συχνότητα (%). Η σύγκριση των διαφορών των συχνοτήτων στις διακριτές μεταβλητές πραγματοποιήθηκε με τη χρήση της μεθόδου chi-square test του Pearson. Για τις συνεχείς μεταβλητές, κατά την διάρκεια των 3 πρώτων φάσεων (σταθεροποίηση, αιμορραγία και συντήρηση) χρησιμοποιήθηκε είτε έλεγχος t-test ανεξαρτήτων δειγμάτων, είτε one-way ANOVA, ανάλογα με τον αριθμό των ομάδων σύγκρισης για

κάθε φάση ξεχωριστά, ενώ για τις φάσεις 4 και 5 μαζί (αναζωογόνηση και παρατήρηση) εφαρμόστηκε ενιαία ανάλυση διασποράς επαναλαμβανόμενων μετρήσεων (repeated measures ANOVA).

Η επιβίωση των πειραματόζων εκφράστηκε εκτός από ποσοστά επιβίωσης και ως χρόνος επιβίωσης με τη μορφή διάμεσου χρόνου και 95% διαστήματος εμπιστοσύνης (ΔΕ). Για τα παραπάνω χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση επιβίωσης Kaplan–Meier ενώ η σύγκριση των καμπύλων επιβίωσης πραγματοποιήθηκε με τον έλεγχο log-rank (Mantel-Cox). Το στατιστικό πακέτο που εφαρμόστηκε για την ανάλυση ήταν το IBM SPSS Statistics (Statistical Package for the Social Sciences), version 20.0. Για την δημιουργία ορισμένων γραφημάτων χρησιμοποιήθηκε το EXCEL 2007 for Windows. Η περιγραφή των συνεχών μεταβλητών έγινε με διαγράμματα διασποράς (scatter plots) και θηκογράμματα (box and Whisker plots). Ως όριο αποδοχής των στατιστικών ελέγχων τέθηκε το όριο $\alpha=0,05$, ωστόσο στο κείμενο αναφέρονται όλες οι τιμές p-value που προέκυψαν κατά τη στατιστική ανάλυση.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Γενικά

Στη μελέτη που πραγματοποιήσαμε συμπεριελήφθησαν 20 χοίροι, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες των 10 πειραματόζων (ομάδες ελέγχου και σενθακίνης). Έγινε ελεγχόμενη αφαίρεση αίματος ώστε να επιτευχθεί αιμορράγικό σοκ.

Η συνολική ποσότητα αίματος που αφαιρέθηκε καθώς και ο χρόνος διάρκειας της αιμορραγίας δεν διέφεραν στατιστικώς σημαντικά μεταξύ των ομάδων. Συγκεκριμένα, ο όγκος αίματος που αφαιρέθηκε ήταν $518,00 \pm 18\text{ml}$ για την ομάδα ελέγχου, και $540,00 \pm 15\text{ml}$ για την ομάδα σενθακίνης ($p=0,996$), ενώ ο χρόνος διάρκειας της αιμορραγίας ήταν $22,60 \pm 1$ λεπτά, και $24,80 \pm 1$ λεπτά ($p=0,967$). Σημειώνεται ότι η ΜΑΠ μειώθηκε στα 40-45 mmHg χωρίς να αφαιρεθεί σε κανένα από τα πειραματόζωα ποσότητα ίση με το 50% του συνολικού όγκου αίματος τους. Οι 10 χοίροι της ομάδας ελέγχου αντιμετωπίστηκαν με Υδροξυαιθυλάμυλο μόνο και οι 10 χοίροι της ομάδας σενθακίνης με Υδροξυαιθυλάμυλο και σενθακίνη σε δόση 0,015mg/Kg.

Αιμοδυναμικές παράμετροι

Κατά τη διάρκεια των 3 πρώτων φάσεων, σταθεροποίησης, αιμορραγίας και συντήρησης, οι αιμοδυναμικές παράμετροι και τα αέρια αίματος δεν διέφεραν στατιστικώς σημαντικά ανάμεσα στις 2 ομάδες (Πίνακας 11). Μετά την ολοκλήρωση της αιμορραγικής φάσης η ΜΑΠ μειώθηκε σημαντικά από $85,0 \pm 5\text{mmHg}$ σε $44,4 \pm 1\text{mmHg}$ στην ομάδα ελέγχου και από $81,8 \pm 2\text{mmHg}$ σε $44,6 \pm 0\text{mmHg}$ στην ομάδα σενθακίνης χωρίς, ωστόσο, να υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων ($p=0,855$). Στην ίδια φάση, παρόμοιες αλλαγές αλλά σε μικρότερη κλίμακα παρατηρήθηκαν στην ΚΦΠ, στην ΚΠ και στις ΣΑΑ, χωρίς να παρατηρηθούν στατιστικώς σημαντικές διαφορές μεταξύ των υπό σύγκριση ομάδων ($p=0,455$, $p=0,970$ και $p=0,676$, αντίστοιχα).

Πίνακας 11
Οι παράμετροι (μέση τιμή $\pm$ τυπικό σφάλμα) μεταξύ των 3 ομάδων
κατά τις 3 πρώτες φάσεις

Μέτρηση	Φάση σταθεροποίησης			Αιμορραγική Φάση			Φάση αναζωογόνησης			Φάση παρατήρησης		
	Group CO	Group CC	p value	Group CO	Group CC	p value	Group CO	Group CC	p value	Group CO	Group CC	p value
ΣΑΠ	107.6 $\pm$ 4.5	115.4 $\pm$ 3.2	0.119	62.8 $\pm$ 2.3	72.1 $\pm$ 2.1	0.071	96.2 $\pm$ 3.6	108.8 $\pm$ 2.5	0.01	103.6 $\pm$ 4.6	99.8 $\pm$ 3.2	0.574
ΔΑΠ	65 $\pm$ 2.3	88.9 $\pm$ 1.9	0.002	36.6 $\pm$ 2.4	45.8 $\pm$ 2.3	0.170	65.8 $\pm$ 2.1	77.4 $\pm$ 1.9	0.045	65.4 $\pm$ 3.7	70 $\pm$ 3.1	0.373
ΜΑΠ (mmHg)	81 $\pm$ 4.6	88 $\pm$ 5.9	0.135	46.4 $\pm$ 1.7	52.4 $\pm$ 1.5	0.356	75.2 $\pm$ 1.6	89.8 $\pm$ 2.1	0.02	86.4 $\pm$ 1.8	78.8 $\pm$ 2.2	0.265
ΚΦΠ	14.4 $\pm$ 0.8	13.1 $\pm$ 1.1	0.288	6.2 $\pm$ 0.9	8.2 $\pm$ 0.8	0.161	7.6 $\pm$ 0.7	10.8 $\pm$ 0.4	0.251	8.2 $\pm$ 0.5	8.1 $\pm$ 0.6	0.981
ΚΣ (beats/min)	95 $\pm$ 6.6	114 $\pm$ 9.2	0.002	97.6 $\pm$ 4.4	128.4 $\pm$ 3.6	0.038	127.2 $\pm$ 3.1	122.3 $\pm$ 3.8	0.471	126.8 $\pm$ 2.4	126.3 $\pm$ 1.9	0.948
ΠΣΑ (dyn·s/cm ⁵)	1096 $\pm$ 76.16	1240 $\pm$ 93.12	0.522	908 $\pm$ 34.52	927.3 $\pm$ 29.3	0.930	1082 $\pm$ 28.63	907.3 $\pm$ 32.6	0.355	1109 $\pm$ 32.65	774.6 $\pm$ 21.82	0.039
ΚΠ (l/min)	4.88 $\pm$ 0.2	5.05 $\pm$ 0.14	0.643	3.46 $\pm$ 0.12	4.2 $\pm$ 0.42	0.118	5.44 $\pm$ 0.11	7.16 $\pm$ 0.23	0.074	5.82 $\pm$ 0.31	6.9 $\pm$ 0.78	0.027

ΣΑΠ: Συστολική Αρτηριακή Πίεση, **ΔΑΠ:** Διαστολική Αρτηριακή Πίεση, **ΜΑΠ:** Μέση Αρτηριακή Πίεση, **ΚΦΠ:** Κεντρική Φλεβική Πίεση, **ΚΣ:** Καρδιακή Συχνότητα, **ΠΣΑ:** Περιφερικές Συστηματικές Αντιστάσεις, **ΚΠ:** Καρδιακή Παροχή, **ΣΑΑ:** Συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις, **pO₂:** Μερική πίεση οξυγόνου, **pCO₂:** Μερική πίεση διοξειδίου του άνθρακα, **HCO₃⁻:** Διττανθρακικά.

Κατά την αρχική μελέτη η ΜΑΠ στην ομάδα σενθακίνης αυξήθηκε, ταχύτερα, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου σε στατιστικά σημαντικό βαθμό, κατά την φάση της αναζωογόνησης.

Ο χρόνος που απαιτήθηκε για την ομάδα ελέγχου ήταν 36,88 $\pm$ 3,26 λεπτά, ενώ για την ομάδα σενθακίνης ήταν μόλις 11 λεπτά (p<0,001)

Ανάλυση αποτελεσμάτων

Οι δύο ομάδες είναι η ομάδα control (η ομάδα η οποία έλαβε volunen), και η ομάδα της σενθακίνης (η οποία έλαβε volunen και senthaquine) κατά την αναζωογόνηση.

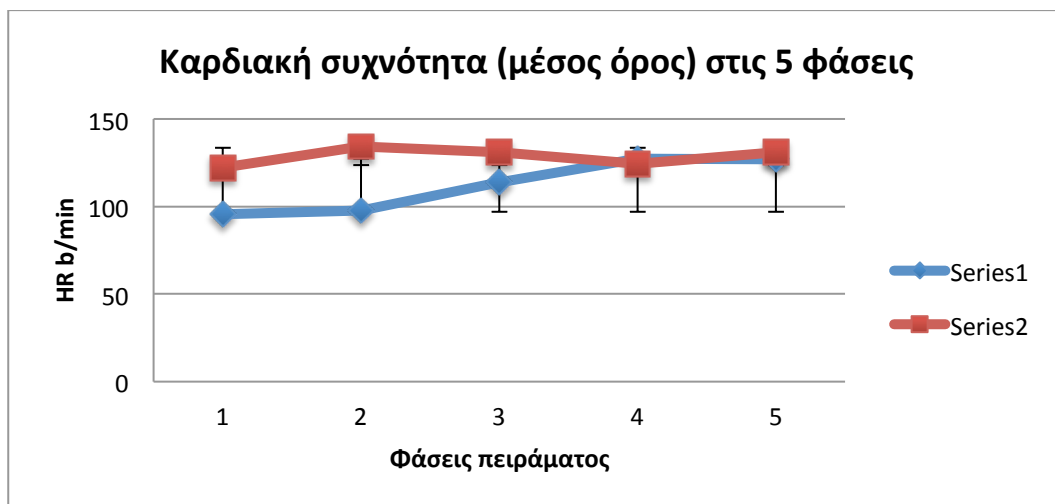
Ο μέσος όρος των βαρών των χοίρων ήταν για την ομάδα ελέγχου 22.26Kg και για την ομάδα της σενθακίνης 21.7Kg.

Κατά τις 5 φάσεις του πειράματος μελετήθηκαν τα εξής:

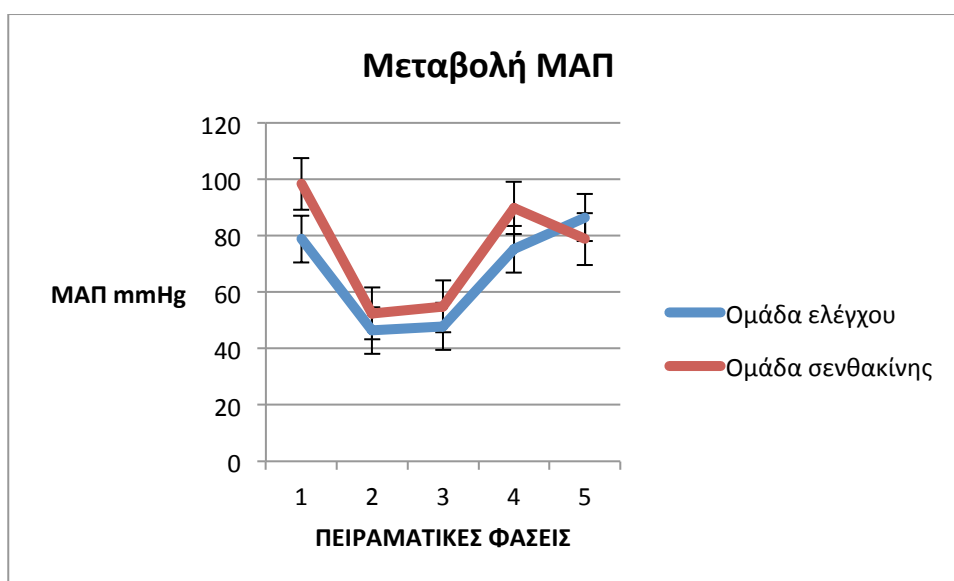
1. Καρδιακή συχνότητα
2. ΣΑΠ/ΔΑΠ
3. ΜΑΠ
4. Χρόνος που χρειάστηκε για να επιτευχθεί η αρχική ΜΑΠ στη φάση της αναζωογόνησης
5. Κεντρική φλεβική πίεση
6. Καρδιακή παροχή
7. Συστηματικές περιφερικές αντιστάσεις
8. Όγκος υγρού που εγχύθηκε ώστε να επιτευχθεί ΜΑΠ ίση με την αρχική πριν την αιμορραγία
9. HCO_3^- , Διττανθρακικά
10. Lac,
11. WBC, Λευκά αιμορραΐρια
12. Survival rate, Λόγος επιβίωσης
13. Wet to dry ratio, Λόγος ξηρού προς υγρού βάρους του πνεύμονα

Τα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν είναι τα εξής:

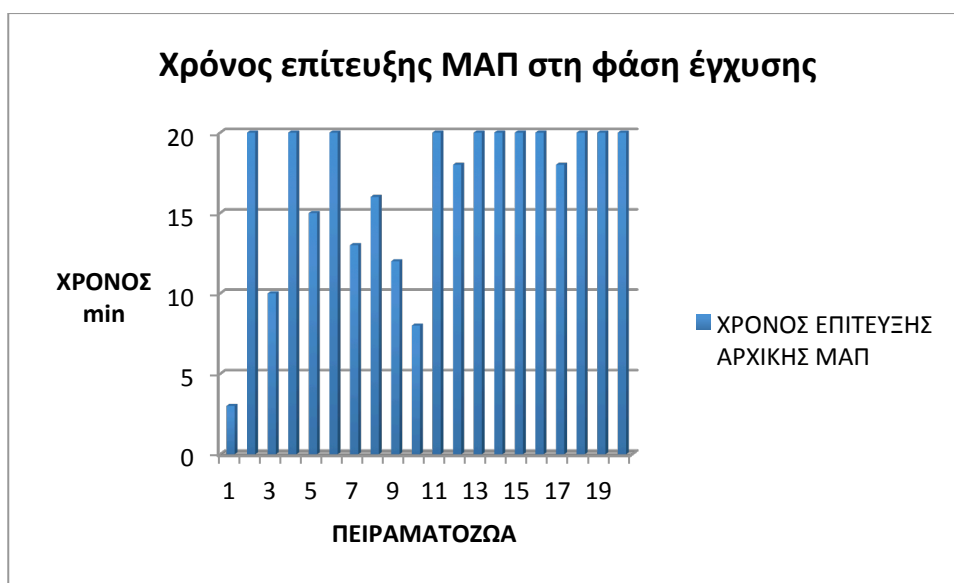
1. Η καρδιακή συχνότητα στην ομάδα ελέγχου από 95 σφύξεις ανά λεπτό (ΜΟ), αυξήθηκε σε 113 σφύξεις ανά λεπτό (ΜΟ) και παρέμεινε σε υψηλή τιμή 126 σφύξεις ανά λεπτό μέχρι τη φάση 5. Στην ομάδα της σενθακίνης η καρδιακή συχνότητα από 122 στη φάση 1 (ΜΟ), αυξήθηκε όπως αναμένετο σε 131 στη φάση 3 και στη συνέχεια παρέμεινε σε υψηλά επίπεδα στη φάση 5: 130 σφύξεις ανά λεπτό.



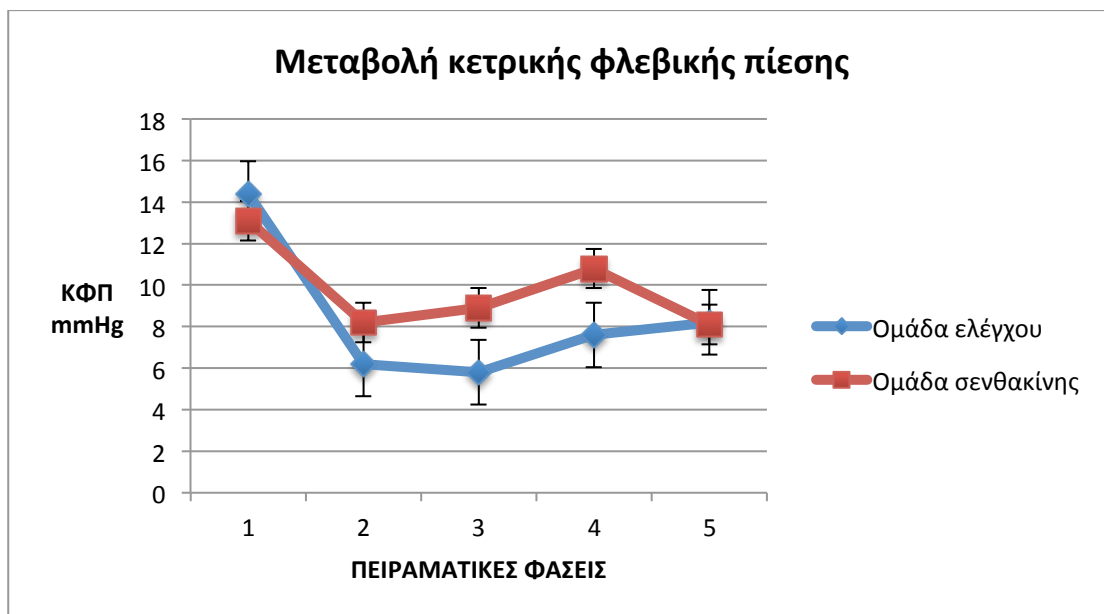
2. Η μεταβολή της ΣΑΠ και η ΔΑΠ μελετήθηκε στις δύο ομάδες μέσω μελέτης της ΜΑΠ.
3. Όπως αναμένονταν η ΜΑΠ σημείωσε πτώση και στις δύο ομάδες κατά τη φάση της αιμορραγίας. Η ΜΑΠ σημείωσε αύξηση στη φάση της έγχυσης κι αυτός ήταν και ο σκοπός του πειράματος. Μελετήθηκε επίσης ο χρόνος στον οποίο η ΜΑΠ έφτασε την αρχική της τιμή με την έγχυση των υγρών στη φάση της αναζωογόνησης στις δύο ομάδες.



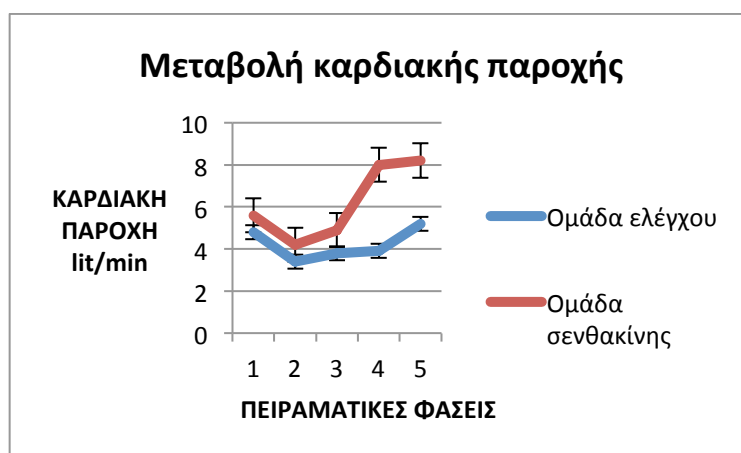
4. Ο χρόνος στον οποίο επιτεύχθηκε η ΜΑΠ κατά τη φάση της αναζωογόνησης. Η ομάδα της σενθακίνης σημαίωσε ΜΑΠ ίση με την τιμή της αρχικής σε λιγότερο χρόνο από την ομάδα ελέγχου. Στην ομάδα της σενθακίνης ο ΜΟ του χρόνου ήταν 13,7 λεπτά, ενώ στην ομάδα ελέγχου ήταν 19,6 λεπτά.



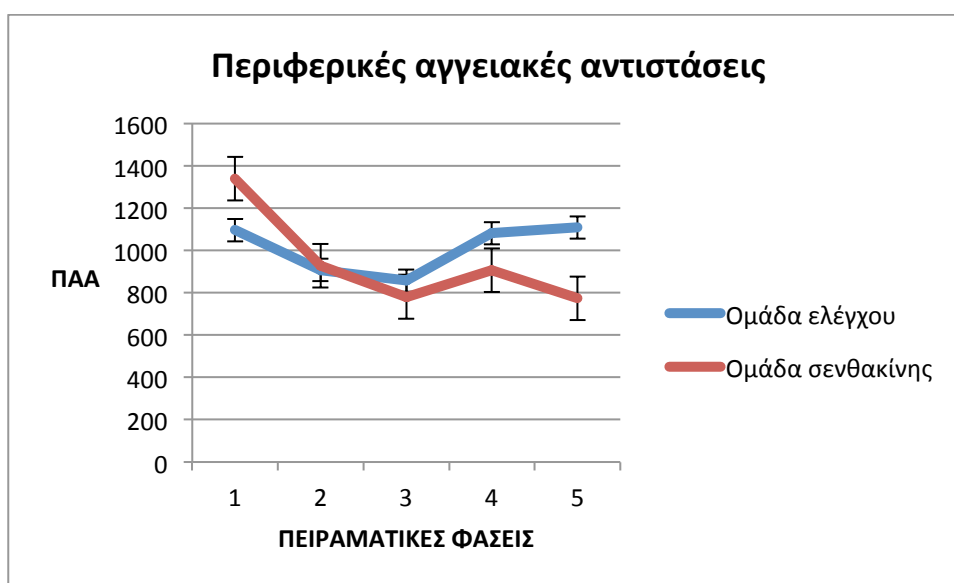
5. Η κεντρική φλεβική πίεση και στις δύο ομάδες παρουσίασε πτώση κατά την αιμορραγική φάση όπως αναμενόταν και παρέμεινε χαμηλή. Χωρίς να υπάρχει στατιστική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων αξίζει να σημειωθεί ότι στην ομάδα ελέγχου πιθανόν λόγω έγχυσης μεγαλύτερου όγκου υγρών για την επίτευξη της αρχικής ΜΑΠ στη φάση της αναζωογόνησης, η κεντρική φλεβική πίεση είχε μια μεταβολή 3 περίπου μονάδων στη φάση 5 από τη φάση 3. Η ομάδα της σενθακίνης δεν παρουσίασε αυτή την αύξηση λόγω πιθανώς μικρότερου όγκου υγρών κατά την αναζωογόνηση.



6. Η καρδιακή παροχή, όπως αναμενόταν, σημείωσε πτώση και στις δύο ομάδες κατά τη φάση της αιμορραγίας 2 και της διατήρησης 3. Στην ομάδα ελέγχου η καρδιακή παροχή σημείωσε μικρή αύξηση από 3,9 (ΜΟ) στη φάση 3 σε 5,2 (ΜΟ) στη φάση 5. Αντίθετα στην ομάδα της σενθακίνης η καρδιακή παροχή αυξήθηκε από 4,2 στη φάση 2 σε 4,9 στη φάση 3 και τελικά 8,2 στη φάση 5.



7. Κατα τις πέντε φάσεις του πειράματος υπολογίστηκαν οι περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις. Αυτό που παρατηρήθηκε ήταν ότι στην ομάδα ελέγχου οι περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις αυξήθηκαν μετά την έγχυση υγρών και παρέμειναν αυξημένες, ενώ στην ομάδα της σενθακίνης παρέμειναν σε χαμηλότερα επίπεδα όπως παρουσιάζεται στο παρακάτω διάγραμμα.

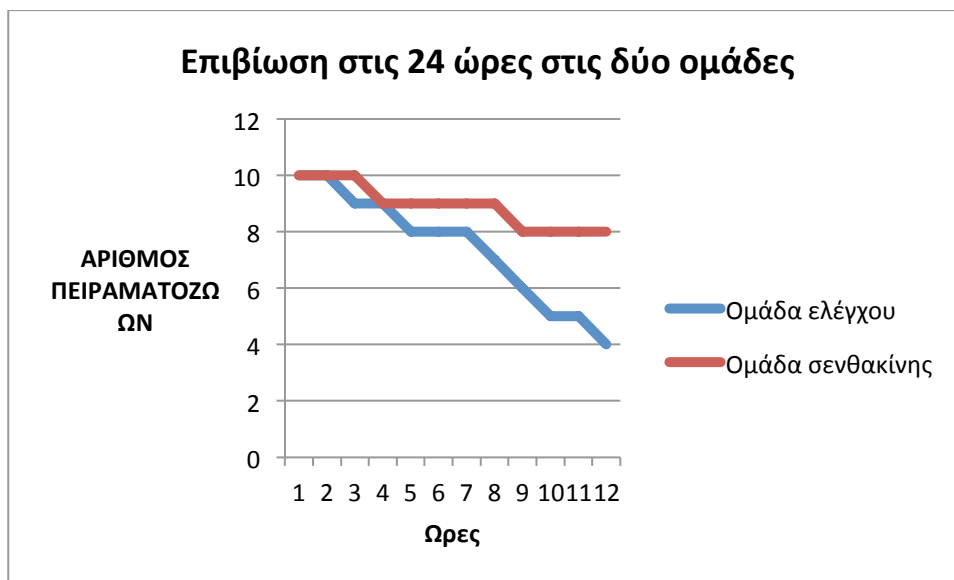


8. Ο όγκος του κολλοειδούς διαλύματος που χορηγήθηκε κατά τη φάση την έγχυσης ώστε να επιτευχθεί η αρχική ΜΑΠ, ήταν για την ομάδα ελέγχου (ΜΟ) 512ml, ενώ για την ομάδα της σενθακίνης ήταν (ΜΟ) 389ml. Κατά τις 5 φάσεις του πειράματος πραγματοποιήθηκε μέτρηση HCO_3^- , Lac και WBC. Τα αποτελέσματα φαίνονται στον παρακάτω πίνακα.

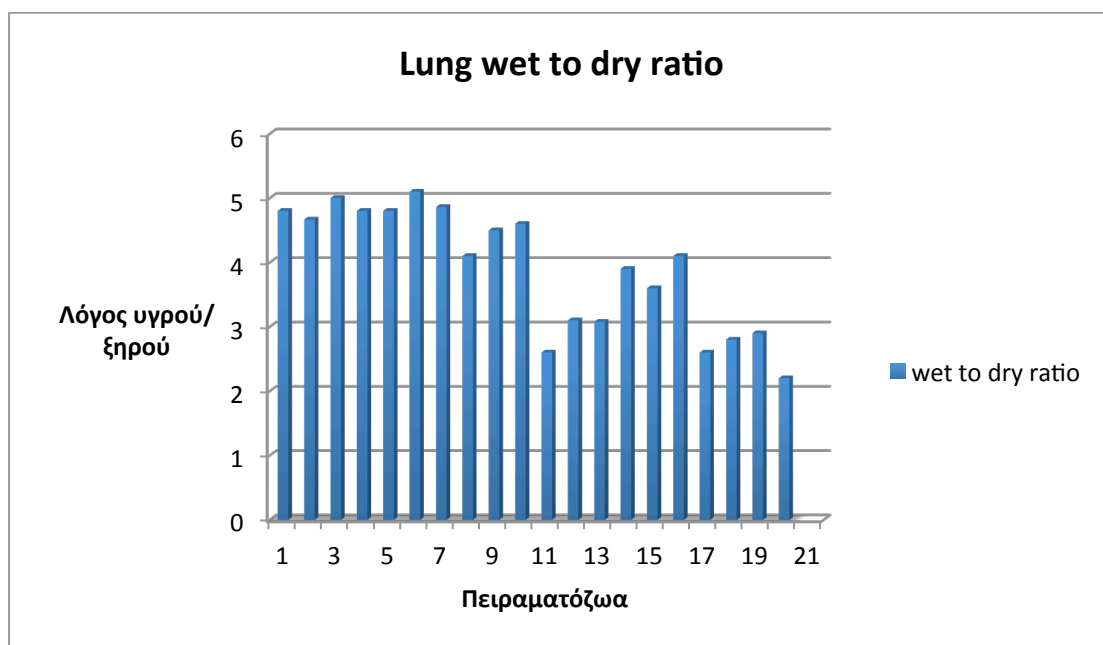
ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΖΩΟ	HCO ₃ - F1	HCO ₃ - F3	HCO ₃ - F5	BE/LAC F1	BE/LAC F3	BE/LAC F5	WBC F1	WBC 5
C1	25.6	26.3	26.2	3	5.6	1.2	16.4	18
C2	24	24.1	21.3	2	2.9	2.6	15.3	17.1
C3	23	24.5	24.3	0.1	1.2	1.8	13.6	15.3
C4	23.5	24.5	24.8	1.2	1.9	2.1	14.2	16.1
C5	20.3	20.1	19.8	1.2	1.9	2.6	14.1	14.8
C6	25.6	26.3	26.2	3	5.6	1.2	16.4	18
C7	24	24.1	21.3	2	2.9	2.6	15.3	17.1
C8	23	24.5	24.3	0.1	1.2	1.8	13.6	15.3
C9	23.5	24.5	24.8	1.2	1.9	2.1	14.2	16.1
C10	20.3	20.1	19.8	1.2	1.9	2.6	14.1	14.8
V1	30	27	25.4	8.1	4	3.2	13.5	13.6
V2	24.6	24.3	22	1.2	2.2	2.6	14.4	15.2
V3	26.7	25.9	25.2	1.1	3.1	3.9	13.5	13.7
V4	28.6	27.6	26.1	0.8	1.8	3	14.1	13.9
V5	26.3	26.1	26.6	0.9	1.2	1.9	13.2	13.6
V6	25	26.2	28.4	1.1	1.3	1.5	14.1	16
V7	28	26.9	24.3	1.3	1.9	1.8	14.1	14.5
V8	20.9	14.8	16.2	0.9	1.6	2.2	13.9	13.8
V9	24.9	24	24.5	1.7	2.8	1.8	13.1	13.7
V10	26	20	21.4	1.5	2.9	1.6	14.3	14

9. Δεν βρέθηκαν διαφορές στις τιμές των εργαστηριακών εξετάσεων στις δύο ομάδες.

10. Μελετήθηκε η επιβίωση των ζώων στις δύο ομάδες (σε ώρες). Μετά τις 24 ώρες πραγματοποιήθηκε ευθανασία σε εκείνα που είχαν επιβιώσει.



11. Μετά την ευθανασία των ζώων ή εφόσον εκείνα απεβίωσαν, πραγματοποιήθηκε λήψη οργάνων. Μέρος του πνεύμονα λήφθηκε και αφού αφυδατώθηκε με ειδική τεχνική, υπολογίστηκε ο λόγος των βαρών υγρού/ξηρού. Τα αποτελέσματα παραθέτονται στον παρακάτω πίνακα.



ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8

ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Η παραπάνω πειραματική μελέτη πραγματοποιήθηκε ώστε να διερευνηθεί η επίδραση της σενθακίνης σε μοντέλο αιμορραγικής καταπληξίας. Είναι η δεύτερη μελέτη που έχει πραγματοποιηθεί παγκοσμίως σε χοίρους με αιμορραγική καταπληξία, και η πρώτη παγκοσμίως η οποία συγκρίνει την επίδρασή της με κολλοειδές διάλυμα. Στην μελέτη μας χορηγήθηκε σενθακίνη σε δόση 0,015mg/kg η οποία σύμφωνα με προηγούμενες μελέτες, όπως προαναφέρθηκε, είναι η δόση που έχει την μεγαλύτερη επίδραση και τις μικρότερες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Η σενθακίνη είναι ένας καρδιαγγειακός παράγοντας που μοιάζει με την κλονιδίνη και έχει εκλεκτική δράση στους α-αδρενεργικούς υποδοχείς. Έχει παρατηρηθεί ότι η ενδοθηλίνη διαμορφώνει τις επιδράσεις της κλονιδίνης στην καρδιά με αύξηση της ευαισθησίας των περιφερικών α-αδρενεργικών υποδοχέων. Μετά από αιμορραγία αυξάνονται τα επίπεδα της ενδοθηλίνης και κατά συνέπεια οι α-αδρενεργικοί υποδοχείς των αγγείων είναι πιο ευαίσθητοι. Είναι πολύ πιθανό η ευεργετική δράση της σενθακίνης στην αναζωογόνηση να οφείλεται στην ευαισθητοποίηση των συγκεκριμένων υποδοχέων λόγω αύξησης των επιπέδων ενδοθηλίνης.

Στην παρούσα μελέτη, η σενθακίνη αύξησε την καρδιακή παροχή μειώνοντας τις περιφερικές αντιστάσεις και αύξησε την επιβίωση τις πρώτες 24 ώρες στους χοίρους στους οποίους χορηγήθηκε. Δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστική διαφορά στις δύο ομάδες όσον αφορά την νευρολογική κατάσταση τις πρώτες 24 ώρες. Είναι η δεύτερη

μελέτη παγκοσμίως η οποία παρακολουθεί την επίδραση της σενθακίνης για πάνω από 24 ώρες.

Επιλέχθηκαν σαν πειραματόζωα οι χοίροι γιατί ανάμεσα σε διάφορα είδη ζώων, έχουν χρησιμοποιηθεί στην έρευνα της αναζωογόνησης λόγω των πολλών ομοιοτήτων με τον άνθρωπο. Παρουσιάζουν ομοιότητα στην ανατομία της καρδιάς, λόγω του ίδιου τρόπου της ανάπτυξης του καρδιαγγειακού συστήματος κατά την εμβρυική ζωή. Σημαντικές ομοιότητες παρατηρούνται στην καρδιακή συχνότητα, στις καρδιακές αρρυθμίες, στα καρδιακά δεμάτια που είναι υπεύθυνα για τον καρδιακό ρυθμό, καθώς και στην αρτηριακή πίεση. Επιπλέον ομοιότητες υπάρχουν στην αναπνευστική λειτουργία. Οι αιματολογικές και οι βιοχημικές παράμετροι μεταξύ του ανθρώπου και των χοίρων είναι πολύ κοντά. Τέλος, σε πειράματα έχει αποδειχθεί ότι η βιοχημική μεταβολική ανταπόκριση του χοίρου μετά από πρόκληση αιμοραγίας είναι όμοια με αυτή του ανθρωπίνου σώματος.

Πίνακας 12

Ομοιότητες καρδιαγγειακού συστήματος μεταξύ χοίρου και ανθρώπου

ΟΜΟΙΟΤΗΤΕΣ ΜΕΤΑΞΥ ΧΟΙΡΟΥ ΚΑΙ ΑΝΘΡΩΠΟΥ
Αναπνευστικό σύστημα και αέρια αίματος
Μετα-υποογκαιμική μεταβολική και βιοχημική ανταπόκριση
Αρτηριακή πίεση
Αιματολογικές και βιοχημικές παράμετροι
Ανατομία καρδιάς
Καρδιακή συχνότητα
Τρόπος ανάπτυξης του καρδιαγγειακού συστήματος

Το μοντέλο της αιμορραγικής καταπληξίας, το οποίο εφαρμόστηκε, έχει χρησιμοποιηθεί και στο παρελθόν. Η καταπληξία παρατηρήθηκε για 60 λεπτά και αυτό έγινε έτσι ώστε να προκληθεί υποάρδευση των οργάνων και ισχαιμία. Αυτό έγινε γιατί θέλαμε να προσομοιάσουμε την αιμορραγική καταπληξία μέσα στο εργαστήριο με τα περιστατικά εξωνοσοκομειακής αιμορραγικής τραυματικής καταπληξίας.

Δυστυχώς σε άτομα ηλικίας από 0-44 ετών το τραύμα αποτελεί την 3^η συχνότερη αιτία θανάτου παγκοσμίως. Είναι απαραίτητο λοιπόν να συνεχιστεί η έρευνα στον τομέα αυτό, γιατί αποτελεί ένα σημαντικό θέμα υγείας και η οικονομική επίπτωση είναι τεράστια. Το μεγαλύτερο ποσοστό των θανάτων από τραύμα στην παιδική και εφηβική ηλικία οφείλεται σε μεγάλες κακώσεις που συμβαίνουν σε τροχαία ατυχήματα και ο θάνατος προέρχεται σχεδόν πάντα από αιμορραγία.

Στον τόπο του ατυχήματος είναι πολύ σημαντικό να φτάσουν οι πρώτες βοήθειες και να ξεκινήσει η αναζωογόνηση όσο το δυνατόν ταχύτερα. Στόχος είναι η διατήρηση της άρδευσης των ιστών και της οξυγόνωσής τους ώστε να αποφευχθούν οι μόνιμες ισχαιμικές βλάβες, οι οποίες οδηγούν σε μεγάλες μεταβολικές βλάβες και κατόπιν στο θάνατο. Είναι σημαντική λοιπόν η διατήρηση της καρδιακής παροχής σε επίπεδα τα οποία επιτρέπουν την επαρκή οξυγόνωση των οργάνων.

Μετά από αιμορραγία, σημαντικό βήμα είναι η αποκατάσταση του όγκου αίματος που έχει χαθεί. Ο έλεγχος της αιμορραγίας είναι επίσης πολύ σημαντικός και συχνά χρήζει χειρουργικής επέμβασης, η οποία με τους καλύτερους χρόνους μπορεί να πραγματοποιηθεί εντός δύο με τρεις ώρες μετά τον τραυματισμό.

Είναι πολύ σημαντική λοιπόν η διατήρηση της καρδιακής παροχής και της μέσης αρτηριακής πίεσης στον άνθρωπο μέχρις ότου ελεγχθεί η αιμορραγία. Επιπλέον

είναι απαραίτητη η αποφυγή της κυτταρικής υποξίας λόγω αναερόβιου μεταβολισμού, και η αποφυγή οξείας πνευμονικής βλάβης λόγω απώλειας αίματος.

Στη διεθνή βιβλιογραφία, οι τρέχουσες συστάσεις για την αντιμετώπιση του αιμορραγικού σοκ προβλέπουν αναπλήρωση του όγκου με κρυσταλλοειδή υγρά. Δεν είναι εύκολο να υπολογιστεί η ακριβής ποσότητα των υγρών που απαιτείται. Ένας κανόνας που παγκοσμίως ακολουθείται μέχρι και σήμερα είναι εκείνος του 3 προς 1. Για κάθε μονάδα αίματος που χάνεται αναπληρώνουμε επί τρεις φορές με κρυσταλλοειδές διάλυμα. Επιπλέον μελέτες στην αναζωογόνηση δείχνουν ότι τα κολοειδή διαλύματα έχουν θέση και η ποσότητα που χρειάζεται είναι πολύ μικρότερη από αυτή των κρυσταλλοειδών.

Είναι σημαντικό σε κάθε περίπτωση να εκτιμούμε την ανταπόκριση του οργανισμού στη χορήγηση των υγρών. Αυτό γίνεται με μελέτη της καρδιακής παροχής, μελέτη της μέσης αρτηριακής πίεσης, καθώς και της οξυγόνωσης των ιστών.

Η αναζωογόνηση θα πρέπει να γίνεται σταδιακά γιατί έχει αποδειχθεί ότι οι μεγάλες ποσότητες υγρών, οι οποίες χορηγούνται μετά από αιμορραγικό σοκ, μπορούν να οδηγήσουν σε επιπλοκές όπως πνευμονικό οίδημα, δευτεροπαθές κοιλιακό σύνδρομο διαμερίσματος, παραλυτικό ειλεό κ.α.

Υπάρχουν περιπτώσεις στις οποίες μεγάλη και επιθετική χορήγηση υγρών μπορεί να αυξήσει την αιμορραγία. Αυτό συμβαίνει γιατί δεν έχει ελεγχθεί το σημείο από το οποίο έχουμε απώλεια αίματος (π.χ. τρώση μεγάλου αγγείου). Εάν αυξήσουμε την αρτηριακή πίεση και δεν έχουμε ελέγξει ακόμα την αιμορραγία, αυτό που καταφέρνουμε είναι να χάνουμε περισσότερο αίμα.

Άλλη μία ανεπιθύμητη ενέργεια της αναζωογόνησης είναι η υποθερμία και οι διαταραχές πήξης οι οποίες συμβαίνουν σε μαζική έγχυση υγρών.

Φτάνουμε λοιπόν στο σημείο να καταλήξουμε στο ότι η αναζωογόνηση πρέπει να ξεκινήσει με όγκους όχι μεγάλους, οι οποίοι θα ελέγχονται ανά τακτά χρονικά διαστήματα ανάλογα με την ανταπόκριση του οργανισμού.

Τα αγγειοσυσπαστικά φάρμακα μπορούν να αυξήσουν την αρτηριακή πίεση αλλά συγχρόνως έχουν το μειονέκτημα της περιφερικής αγγειοσύσπασης και κατά συνέπεια της υποάρδευσης των ιστών στην περιφέρεια και της παραγωγής γαλακτικού οξέος. Αυξάνουν τις περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις και κατά συνέπεια θα πρέπει να χορηγούνται με φειδώ.

Στην παρούσα μελέτη που πραγματοποιήθηκε, παρατηρήθηκε θετική ινότροπη δράση της σενθακίνης, η οποία οδήγησε σε αύξηση της καρδιακής παροχής και της μέσης αρτηριακής πίεσης από το πρώτο λεπτό. Η δράση αυτή παρέμεινε καθ' όλη τη διάρκεια της αναζωογόνησης. Σημαντικός ήταν ο χρόνος στον οποίο οι χοίροι πέτυχαν την επιθυμητή μέση αρτηριακή πίεση, ο οποίος ήταν πολύ λιγότερος απ' ότι στην ομάδα ελέγχου.

Παράλληλα η σενθακίνη μέσω της συμπαθητικολυτικής της δράσης προκάλεσε αγγειοδιαστολή στην περιφέρεια και βελτίωσε την αιμάτωση, μειώνοντας τις συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις. Υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην καρδιακή παροχή στη μέση αρτηριακή πίεση και στις συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις μεταξύ των δύο ομάδων.

Η παρούσα μελέτη συμφωνεί απόλυτα με προηγούμενες μελέτες σε ποντίκια για τη δράση της σενθακίνης σε καρδιακή παροχή, συστηματικές καρδιακές αντιστάσεις και μέση αρτηριακή πίεση. Αξιοσημείωτο είναι επίσης το γεγονός ότι στην ομάδα που χορηγήθηκε σενθακίνη κατά την αναζωογόνηση, οι χοίροι έφτασαν στην επιθυμητή μέση αρτηριακή πίεση με μικρότερο όγκο κολοειδούς διαλύματος. Οι ποσότητες των

υγρών που απαιτήθηκαν στις δύο ομάδες ήταν για την ομάδα ελέγχου (ΜΟ) 512ml, ενώ για την ομάδα της σενθακίνης ήταν (ΜΟ) 389ml.

Επίσης η 24ωρη επιβίωση στα ζώα που έλαβαν σενθακίνη, ήταν στατιστικά μεγαλύτερη από την ομάδα ελέγχου.

Η νευρολογική εκτίμηση πραγματοποιήθηκε 24 ώρες μετά την πρόκληση της αιμοραγικής καταπληξίας.

Όσον αφορά τα εργαστηριακά αποτελέσματα, δεν υπήρξε διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων στις μεταβολικές παραμέτρους.

Πρέπει να τονιστεί ο περιορισμένος αριθμός μελετών αναφορικά με το ρόλο της σενθακίνης στην αιμορραγική καταπληξία. Θα πρέπει να γίνουν περισσότερες μελέτες ώστε να διαλευκανθεί πλήρως ο μηχανισμός των κυτταρικών και βιοχημικών μονοπατιών του μορίου.

Όλα τα παραπάνω δεδομένα καθιστούν τη σενθακίνη σημαντικό μόριο το οποίο μπορεί να χορηγηθεί κατά την αιμορραγική καταπληξία και να διατηρηθεί η μικροκυκλοφορία και η ιστική αιμάτωση. Θα μπορούσε να αποτελέσει ακόμα ένα σημαντικό όπλο στην αντιμετώπιση του αιμορραγικού σοκ.

Περιορισμοί της μελέτης

Η παρούσα έρευνα έχει αρκετούς περιορισμούς. Καταρχήν πρόκειται για πειραματική μελέτη που έγινε σε χοίρους κι όχι σε ανθρώπους. Το μοντέλο της αιμορραγικής καταπληξίας είναι πειραματικό και τα ζώα που χρησιμοποιήθηκαν ήταν υγιή. Επιπλέον, τα ζώα βρίσκονταν υπό γενική αναισθησία και δεν αξιολογήθηκαν οι πιθανές επιδράσεις των αναισθητικών φαρμάκων. Ο αριθμός των ζώων ήταν σχετικά μικρός και η παρατήρηση πραγματοποιήθηκε για 24 ώρες. Οι παρατηρήσεις είναι κλινικές, ενώ

επίσης δεν έγινε μελέτη του γαλακτικού οξέος. Τέλος η δόση της σενθακίνης ήταν 0,015mg/kg η οποία έχει στηριχθεί σε προηγούμενες μελέτες.

Συμπεράσματα

Στον επίλογο της μελέτης και έχοντας υπόψιν τους παραπάνω περιορισμούς μπορούμε να καταλήξουμε στο ότι η σενθακίνη σε δόση 0,015mg/kg χορηγούμενη κατά την αιμορραγική καταπληξία αυξάνει σημαντικά την 24ωρη επιβίωση συγκριτικά με θεραπεία με κολοειδή υγρά. Παρατηρήθηκε μείωση των συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων, αύξηση καρδιακής παροχής και της μέσης αρτηριακής πίεσης, μείωση των απαιτούμενων υγρών και μείωση του χρόνου ανάνηψης, τα οποία αποτελούν πολύ σημαντικά κλινικά στοιχεία.

Πιθανώς η σενθακίνη να μπορεί να αποτελέσει ένα πολύ σημαντικό μόριο στην αναζωογόνηση μετά από μαζική αιμορραγία. Απαιτούνται όμως περαιτέρω μελέτες για τη δράση και την αποτελεσματικότητά της σε ανθρώπους.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η θεραπεία του αιμορραγικού σοκ περιλαμβάνει χορήγηση υγρών και τα κολλοειδή υγρά έχουν αποδειχτεί τέσσερις με πέντε φορές πιο δραστικά στο να εκπτώσουν τον ενδαγγειακό όγκο.

Στόχος της μελέτης αυτής είναι να διερευνήσουμε τη δράση της σενθακίνης σε συνδυασμό με κολλοειδές διάλυμα 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 (HES 130/0.4) σε χοίρειο μοντέλο αιμορραγικής καταπληξίας.

Υλικό και Μέθοδοι: Η μελέτη αποτελεί τυχαιοποιημένη πειραματική μελέτη.

Πραγματοποιήθηκε σε ερευνητικό κέντρο (ELPEN). Τα χοίρεια μοντέλα που συμπεριελήφθησαν στην παρούσα μελέτη ήταν είκοσι. Οι φάσεις του ερευνητικού πρωτοκόλλου ήταν έξι: η σταθεροποίηση, η πρόκληση αιμορραγίας, η συντήρηση, η αναζωογόνηση, η ωριαία παρατήρηση και η 24ωρη παρακολούθηση. Σε όλα τα ζώα προκλήθηκε οξεία αιμορραγία έως ότου η μέση αορτική πίεση (ΜΑΠ) να μειωθεί στα 40-45 mmHg. Είκοσι από αυτά τυχαιοποιήθηκαν σε δύο επιμέρους ομάδες των δέκα, την ομάδα ελέγχου και την ομάδα σενθακίνης, η οποία έλαβε την σενθακίνη σε δόση 0,015 mg/kg κατά τη φάση της αναζωογόνησης.

Σε όλα τα ζώα χορηγήθηκε κολλοειδές διάλυμα 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 (HES 130/0.4) κατά την φάση της αναζωογόνησης έως ότου η ΜΑΠ επανέλθει στο 90% της αρχικής.

Αποτελέσματα: Ενώ δεν είχε διαφορά ο όγκος των υγρών που χορηγήσαμε στις δύο ομάδες κατά την αναζωογόνηση (Group CO: 512±37 mL, Group CC: 389±41 mL, $p=0.204$), ο χρόνος που χρειάστηκε για να πετύχουμε την 90% της αρχικής ΜΑΠ είχε διαφορά (13.7±0.4 min vs 19.6±0.84 min, $p=0.012$). Κατά τη διάρκεια της αναζωογόνησης υπάρχει σημαντική στατιστική διαφορά στην αύξηση της αρτηριακής πίεσης (75.2±1.6 mmHg vs 89.8±2.1 mmHg, $p=0.02$) μεταξύ των δύο ομάδων.

Μεγάλη επίσης διαφορά υπάρχει μεταξύ των δύο ομάδων κατά τη διάρκεια της παρατήρησης όσον αφορά τις συστηματικές περιφερικές αντιστάσεις (1109 ± 32.65 vs 774.6 ± 21.82 dyn.s/cm⁵, $p=0.039$) και την καρδιακή παροχή (5.82 ± 0.31 vs 6.9 ± 0.78 L/min, $p=0.027$).

Δύο ζώα στην ομάδα ελέγχου και 7 στην ομάδα της σενθακίνης επιβίωσαν 24 ώρες μετά την αναζωογόνηση ($p=0.008$).

Τέλος υπήρχε διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων όσον αφορά τον λόγο wet/dry weight ratio στον πνεύμονα (4.8 ± 1.6 vs 3.08 ± 0.6 , $p<0.001$).

Συμπέρασμα: Η προσθήκη σενθακίνης σε κολλοειδές διάλυμα HES130/0.4 που χορηγείται στη φάση της αναζωογόνησης βελτιώνει σημαντικά την επιβίωση και αυξάνει την καρδιακή παροχή και την μέση αρτηριακή πίεση σε μικρότερο χρόνο.

ABSTRACT

Background: Treatment of hemorrhagic shock includes adequate fluid resuscitation and colloids have been considered to be four- to five-fold more effective than crystalloids in expanding blood volume.

Objective: The aim of this study was to investigate the effects of the combination of centhaquin and 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 (HES 130/0.4) in a swine model of hemorrhagic shock.

Design: Randomized experimental study.

Setting: Academic research center.

Animals: Twenty Landrace-Large White pigs

Intervention: Hemorrhagic shock and resuscitation using either HES 130/0.4 (Group CO) or HES 130/0.4 plus centhaquin 0.015 mg/Kg (Group CC).

Main outcome measures: All animals were resuscitated until their mean arterial pressure (MAP) reached 90% of the baseline. The total amount of fluids, time required achieving the target MAP, 24h survival, and neurological outcome were recorded. In addition, lung tissue histological analysis and pulmonary capillary leakage determination was performed.

Results: Although the total amount of the infused HES 130/0.4 was not significantly different between the two groups (Group CO: 512 ± 37 mL, Group CC: 389 ± 41 mL; $p=0.204$), the time required to reach the target MAP was significantly shorter in the centhaquin group compared to controls (13.7 ± 0.4 min vs. 19.6 ± 0.84 min, $p=0.012$). During the resuscitation phase, a statistical significant difference was observed in MAP (75.2 ± 1.6 mmHg vs. 89.8 ± 2.1 mmHg, $p=0.02$) between Group CO and Group CC. During the observation phase, a statistical significant difference was observed in SVR (1109 ± 32.65 vs. 774.6 ± 21.82 dyn.s/cm⁵, $p=0.039$) and cardiac output (5.82 ± 0.31 vs. 6.9 ± 0.78 L/min, $p=0.027$) between the two groups. Two animals of Group CO and seven animals of Group CC survived for 24 hours ($p=0.008$). We observed a marked increase in microvascular capillary permeability in Group CO compared to Group CC,

with the wet/dry weight ratio being significantly higher in Group CO compared to Group CC (4.8 ± 1.6 vs. 3.08 ± 0.6 , $p < 0.001$).

Conclusion: The combination of centhaquin 0.015 mg/Kg and HES 130/0.4 resulted in shorter time to target MAP, lower wet to dry ratio, and better survival rates after resuscitation from hemorrhagic shock.

Keywords: hemorrhagic shock, centhaquin, hydroxyethyl starch; survival.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349(9064):1498-504.
2. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006;3(11):e442.
3. Mock C LJ, Goosen J, Joshipura M, Peden M. Guidelines for essential trauma care. World Health Organization. 2005:106.
4. Kauvar DS, Lefering R, Wade CE. Impact of hemorrhage on trauma outcome: an overview of epidemiology, clinical presentations, and therapeutic considerations. *J Trauma*. 2006;60(6 Suppl):S3-11.
5. Kauvar DS, Wade CE. The epidemiology and modern management of traumatic hemorrhage: US and international perspectives. *Crit Care*. 2005;9 Suppl 5:S1-9.
6. Phan HH, Wisner DH. Should we increase the ratio of plasma/platelets to red blood cells in massive transfusion: what is the evidence? *Vox Sang*. 2010;98(3 Pt 2):395-402.
7. Rossaint R, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, Gordini G, et al. Key issues in advanced bleeding care in trauma. *Shock*. 2006;26(4):322-31.
8. Greer SE, Rhynhart KK, Gupta R, Corwin HL. New developments in massive transfusion in trauma. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2010;23(2):246-50.
9. Durham RM, Moran JJ, Mazuski JE, Shapiro MJ, Baue AE, Flint LM. Multiple organ failure in trauma patients. *J Trauma*. 2003;55(4):608-16.
10. Spinella PC, Holcomb JB. Resuscitation and transfusion principles for traumatic hemorrhagic shock. *Blood Rev*. 2009;23(6):231-40.
11. Franklin GA, Boaz PW, Spain DA, Lukan JK, Carrillo EH, Richardson JD. Prehospital hypotension as a valid indicator of trauma team activation. *J Trauma*. 2000;48(6):1034-7; discussion 7-9.

12. Griffie MJ, Deloughery TG, Thorborg PA. Coagulation management in massive bleeding. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2010;23(2):263-8.
13. Heckbert SR, Vedder NB, Hoffman W, Winn RK, Hudson LD, Jurkovich GJ, et al. Outcome after hemorrhagic shock in trauma patients. *J Trauma*. 1998;45(3):545-9.
14. Mason MF, Robinson CS, Blalock A. Studies on the renal arterial blood pressure and the metabolism of kidney tissue in experimental hypertension. *J Exp Med*. 1940;72(3):289-99.
15. Pieracci FM, Biffl WL, Moore EE. Current concepts in resuscitation. *J Intensive Care Med*. 2012;27(2):79-96.
16. Benedict CR, Rose JA. Arterial norepinephrine changes in patients with septic shock. *Circ Shock*. 1992;38(3):165-72.
17. Balogh Z, McKinley BA, Cocanour CS, Kozar RA, Cox CS, Moore FA. Patients with impending abdominal compartment syndrome do not respond to early volume loading. *Am J Surg*. 2003;186(6):602-7; discussion 7-8.
18. Cumming AD, Driedger AA, McDonald JW, Lindsay RM, Solez K, Linton AL. Vasoactive hormones in the renal response to systemic sepsis. *Am J Kidney Dis*. 1988;11(1):23-32.
19. Peavy RD, Metcalfe DD. Understanding the mechanisms of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008;8(4):310-5.
20. Lehmann KG, Lane JG, Piepmeier JM, Batsford WP. Cardiovascular abnormalities accompanying acute spinal cord injury in humans: incidence, time course and severity. *J Am Coll Cardiol*. 1987;10(1):46-52.
21. Triggiani M, Patella V, Staiano RI, Granata F, Marone G. Allergy and the cardiovascular system. *Clin Exp Immunol*. 2008;153 Suppl 1:7-11.
22. Gutierrez G, Reines HD, Wulf-Gutierrez ME. Clinical review: hemorrhagic shock. *Crit Care*. 2004;8(5):373-81.
23. Fink MP. Bench-to-bedside review: Cytopathic hypoxia. *Crit Care*. 2002;6(6):491-9.

24. Kasuya H, Onda H, Yoneyama T, Sasaki T, Hori T. Bedside monitoring of circulating blood volume after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2003;34(4):956-60.
25. Cropp GJ. Changes in blood and plasma volumes during growth. *J Pediatr*. 1971;78(2):220-9.
26. Bourke DL, Smith TC. Estimating allowable hemodilution. *Anesthesiology*. 1974;41(6):609-12.
27. American College of Surgeons CoT. Advanced Trauma Life Support Program for Doctors : Atls. 6th ed. 1997;6.
28. Schou J. Traps and errors in the emergency room diagnosis and management of trauma patients. *Eur J Emerg Med*. 1995;2(4):227-30.
29. Peitzman AB, Billiar TR, Harbrecht BG, Kelly E, Udekwu AO, Simmons RL. Hemorrhagic shock. *Curr Probl Surg*. 1995;32(11):925-1002.
30. Jolliet P, Thorens JB, Nicod L, Pichard C, Kyle U, Chevrolet JC. Relationship between pulmonary oxygen consumption, lung inflammation, and calculated venous admixture in patients with acute lung injury. *Intensive Care Med*. 1996;22(4):277-85.
31. Cairns CB. Rude unhinging of the machinery of life: metabolic approaches to hemorrhagic shock. *Curr Opin Crit Care*. 2001;7(6):437-43.
32. Adachi H, Strauss W, Ochi H, Wagner HN. The effect of hypoxia on the regional distribution of cardiac output in the dog. *Circ Res*. 1976;39(3):314-9.
33. Ray CJ, Abbas MR, Coney AM, Marshall JM. Interactions of adenosine, prostaglandins and nitric oxide in hypoxia-induced vasodilatation: in vivo and in vitro studies. *J Physiol*. 2002;544(Pt 1):195-209.
34. Schlichtig R, Kramer DJ, Pinsky MR. Flow redistribution during progressive hemorrhage is a determinant of critical O₂ delivery. *J Appl Physiol* (1985). 1991;70(1):169-78.
35. Edmunds NJ, Marshall JM. Vasodilatation, oxygen delivery and oxygen consumption in rat hindlimb during systemic hypoxia: roles of nitric oxide. *J Physiol*. 2001;532(Pt 1):251-9.

36. Vetterlein F, Schmidt G. Effects of propranolol and epinephrine on density of capillaries in rat heart. *Am J Physiol.* 1984;246(2 Pt 2):H189-96.
37. Krolo I, Hudetz AG. Hypoxemia alters erythrocyte perfusion pattern in the cerebral capillary network. *Microvasc Res.* 2000;59(1):72-9.
38. Hepple RT, Hogan MC, Stary C, Bebout DE, Mathieu-Costello O, Wagner PD. Structural basis of muscle O₂ diffusing capacity: evidence from muscle function in situ. *J Appl Physiol* (1985). 2000;88(2):560-6.
39. Parthasarathi K, Lipowsky HH. Capillary recruitment in response to tissue hypoxia and its dependence on red blood cell deformability. *Am J Physiol.* 1999;277(6 Pt 2):H2145-57.
40. Cain SM. Peripheral oxygen uptake and delivery in health and disease. *Clin Chest Med.* 1983;4(2):139-48.
41. Schwartz S, Frantz RA, Shoemaker WC. Sequential hemodynamic and oxygen transport responses in hypovolemia, anemia, and hypoxia. *Am J Physiol.* 1981;241(6):H864-71.
42. Hoppeler H, Vogt M. Muscle tissue adaptations to hypoxia. *J Exp Biol.* 2001;204(Pt 18):3133-9.
43. Gann DS, Carlson DE, Byrnes GJ, Pirkle JC, Allen-Rowlands CF. Impaired restitution of blood volume after large hemorrhage. *J Trauma.* 1981;21(8):598-603.
44. Lindqvist A, Dreja K, Swärd K, Hellstrand P. Effects of oxygen tension on energetics of cultured vascular smooth muscle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002;283(1):H110-7.
45. Schumacker PT, Chandel N, Agusti AG. Oxygen conformance of cellular respiration in hepatocytes. *Am J Physiol.* 1993;265(4 Pt 1):L395-402.
46. Erecińska M, Silver IA. Tissue oxygen tension and brain sensitivity to hypoxia. *Respir Physiol.* 2001;128(3):263-76.
47. Oakes SA, Opferman JT, Pozzan T, Korsmeyer SJ, Scorrano L. Regulation of endoplasmic reticulum Ca²⁺ dynamics by proapoptotic BCL-2 family members. *Biochem Pharmacol.* 2003;66(8):1335-40.

48. Dubin A, Estenssoro E, Murias G, Canales H, Sottile P, Badie J, et al. Effects of hemorrhage on gastrointestinal oxygenation. *Intensive Care Med.* 2001;27(12):1931-6.
49. Boutilier RG. Mechanisms of cell survival in hypoxia and hypothermia. *J Exp Biol.* 2001;204(Pt 18):3171-81.
50. Falk JL, O'Brien JF, Kerr R. Fluid resuscitation in traumatic hemorrhagic shock. *Crit Care Clin.* 1992;8(2):323-40.
51. Marzi I. Hemorrhagic shock: update in pathophysiology and therapy. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl.* 1997;111:42-4.
52. Jarrar D, Chaudry IH, Wang P. Organ dysfunction following hemorrhage and sepsis: mechanisms and therapeutic approaches (Review). *Int J Mol Med.* 1999;4(6):575-83.
53. Ayala A, Ertel W, Chaudry IH. Trauma-induced suppression of antigen presentation and expression of major histocompatibility class II antigen complex in leukocytes. *Shock.* 1996;5(2):79-90.
54. Chaudry IH, Zellweger R, Ayala A. The role of bacterial translocation on Kupffer cell immune function following hemorrhage. *Prog Clin Biol Res.* 1995;392:209-18.
55. Szabó C, Billiar TR. Novel roles of nitric oxide in hemorrhagic shock. *Shock.* 1999;12(1):1-9.
56. Harbrecht BG, Billiar TR. The role of nitric oxide in Kupffer cell-hepatocyte interactions. *Shock.* 1995;3(2):79-87.
57. Hierholzer C, Billiar TR. Molecular mechanisms in the early phase of hemorrhagic shock. *Langenbecks Arch Surg.* 2001;386(4):302-8.
58. Choudhry MA, Bland KI, Chaudry IH. Trauma and immune response--effect of gender differences. *Injury.* 2007;38(12):1382-91.
59. Angele MK, Schneider CP, Chaudry IH. Bench-to-bedside review: latest results in hemorrhagic shock. *Crit Care.* 2008;12(4):218.
60. Cain SM, Chapler CK. Circulatory adjustments to anemic hypoxia. *Adv Exp Med Biol.* 1988;227:103-15.

61. Nelson DP, King CE, Dodd SL, Schumacker PT, Cain SM. Systemic and intestinal limits of O₂ extraction in the dog. *J Appl Physiol* (1985). 1987;63(1):387-94.
62. Lieberman JA, Weiskopf RB, Kelley SD, Feiner J, Noorani M, Leung J, et al. Critical oxygen delivery in conscious humans is less than 7.3 ml O₂ x kg(-1) x min(-1). *Anesthesiology*. 2000;92(2):407-13.
63. Shires GT, Barber AE, Illner HP. Current status of resuscitation: solutions including hypertonic saline. *Adv Surg*. 1995;28:133-70.
64. Gutierrez G, Marini C, Acero AL, Lund N. Skeletal muscle PO₂ during hypoxemia and isovolemic anemia. *J Appl Physiol* (1985). 1990;68(5):2047-53.
65. Domsky MF, Wilson RF. Hemodynamic resuscitation. *Crit Care Clin*. 1993;9(4):715-26.
66. Croce MA, Fabian TC, Davis KA, Gavin TJ. Early and late acute respiratory distress syndrome: two distinct clinical entities. *J Trauma*. 1999;46(3):361-6; discussion 6-8.
67. Ludwig KA, Quebbeman EJ, Bergstein JM, Wallace JR, Wittmann DH, Aprahamian C. Shock-associated right colon ischemia and necrosis. *J Trauma*. 1995;39(6):1171-4.
68. Conhaim RL, Mangino MJ, Dovi WF, Watson KE, Warner TF, Harms BA. Microthrombus formation may trigger lung injury after acute blood loss. *Shock*. 2010;34(6):601-7.
69. Stollman N, Metz DC. Pathophysiology and prophylaxis of stress ulcer in intensive care unit patients. *J Crit Care*. 2005;20(1):35-45.
70. West MA, Shapiro MB, Nathens AB, Johnson JL, Moore EE, Minei JP, et al. Inflammation and the host response to injury, a large-scale collaborative project: Patient-oriented research core-standard operating procedures for clinical care. IV. Guidelines for transfusion in the trauma patient. *J Trauma*. 2006;61(2):436-9.
71. Spahn DR, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, Gordini G, et al. Management of bleeding following major trauma: a European guideline. *Crit Care*. 2007;11(1):R17.

72. Moore FA, McKinley BA, Moore EE, Nathens AB, West M, Shapiro MB, et al. Inflammation and the Host Response to Injury, a large-scale collaborative project: patient-oriented research core--standard operating procedures for clinical care. III. Guidelines for shock resuscitation. *J Trauma*. 2006;61(1):82-9.
73. Moore FA, McKinley BA, Moore EE. The next generation in shock resuscitation. *Lancet*. 2004;363(9425):1988-96.
74. Rixen D, Siegel JH. Bench-to-bedside review: oxygen debt and its metabolic correlates as quantifiers of the severity of hemorrhagic and post-traumatic shock. *Crit Care*. 2005;9(5):441-53.
75. Revell M, Greaves I, Porter K. Endpoints for fluid resuscitation in hemorrhagic shock. *J Trauma*. 2003;54(5 Suppl):S63-7.
76. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, et al. Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care*. 2010;14(2):R52.
77. Ayala A, Wang P, Ba ZF, Perrin MM, Ertel W, Chaudry IH. Differential alterations in plasma IL-6 and TNF levels after trauma and hemorrhage. *Am J Physiol*. 1991;260(1 Pt 2):R167-71.
78. Ayala A, Perrin MM, Meldrum DR, Ertel W, Chaudry IH. Hemorrhage induces an increase in serum TNF which is not associated with elevated levels of endotoxin. *Cytokine*. 1990;2(3):170-4.
79. Angele MK, Chaudry IH. Surgical trauma and immunosuppression: pathophysiology and potential immunomodulatory approaches. *Langenbecks Arch Surg*. 2005;390(4):333-41.
80. Beerthuizen GI, Goris RJ, Kreuzer FJ. Early detection of shock in critically ill patients by skeletal muscle PO₂ assessment. *Arch Surg*. 1989;124(7):853-5.
81. Menger MD, Vollmar B. Surgical trauma: hyperinflammation versus immunosuppression? *Langenbecks Arch Surg*. 2004;389(6):475-84.
82. McKinley BA, Parmley CL, Butler BD. Skeletal muscle PO₂, PCO₂, and pH in hemorrhage, shock, and resuscitation in dogs. *J Trauma*. 1998;44(1):119-27.

83. Cairns CB, Moore FA, Haenel JB, Gallea BL, Ortner JP, Rose SJ, et al. Evidence for early supply independent mitochondrial dysfunction in patients developing multiple organ failure after trauma. *J Trauma*. 1997;42(3):532-6.
84. Knudson MM, Lee S, Erickson V, Morabito D, Derugin N, Manley GT. Tissue oxygen monitoring during hemorrhagic shock and resuscitation: a comparison of lactated Ringer's solution, hypertonic saline dextran, and HBOC-201. *J Trauma*. 2003;54(2):242-52.
85. Clavijo-Alvarez JA, Sims CA, Menconi M, Shim I, Ochoa C, Puyana JC. Bladder mucosa pH and Pco₂ as a minimally invasive monitor of hemorrhagic shock and resuscitation. *J Trauma*. 2004;57(6):1199-209; discussion 209-10.
86. Velmahos GC, Demetriades D, Shoemaker WC, Chan LS, Tatevossian R, Wo CC, et al. Endpoints of resuscitation of critically injured patients: normal or supranormal? A prospective randomized trial. *Ann Surg*. 2000;232(3):409-18.
87. Clavijo-Alvarez JA, Sims CA, Pinsky MR, Puyana JC. Monitoring skeletal muscle and subcutaneous tissue acid-base status and oxygenation during hemorrhagic shock and resuscitation. *Shock*. 2005;24(3):270-5.
88. Ristagno G, Tang W, Sun S, Weil MH. Role of buccal PCO₂ in the management of fluid resuscitation during hemorrhagic shock. *Crit Care Med*. 2006;34(12 Suppl):S442-6.
89. Surgeons ACo. Advanced Trauma Life Support Program for Doctors: Atls. 8th ed. *Trauma*. 2008;8.
90. American College of Surgeons CoT. Advanced Trauma Life Support Program for Doctors : Atls. 7th ed. 2004;7.
91. CJ W. Physiology of Shock: Irreversible shock. New York: Commonwealth Fund. 1950:121-46.
92. Cannon WB FJ, Cowell EM. The preventive treatment of wound shock. *JAMA*. 1918;70:618-21.
93. Physicians ACo. Practice strategies for elective red blood cell transfusion. American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 1992;116(5):403-6.
94. Consensus conference. Perioperative red blood cell transfusion. *JAMA*. 1988;260(18):2700-3.

95. Anesthesiologists ASo. Practice Guidelines for blood component therapy: A report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy. *Anesthesiology*. 1996;84(3):732-47.
96. Innes G. Guidelines for red blood cells and plasma transfusion for adults and children: an emergency physician's overview of the 1997 Canadian blood transfusion guidelines. Part 1: red blood cell transfusion. Canadian Medical Association Expert Working Group. *J Emerg Med*. 1998;16(1):129-31.
97. Alam HB. Advances in resuscitation strategies. *Int J Surg*. 2011;9(1):5-12.
98. Grafstein E, Innes G. Guidelines for red blood cell and plasma transfusion for adults and children: an emergency physician's overview of the 1997 Canadian Blood Transfusion Guidelines. Part 2: Plasma transfusion and infectious risk. *J Emerg Med*. 1998;16(2):239-41.
99. Ljungström KG, Willman B, Hedin H. Hapten inhibition of dextran anaphylaxis. Nine years of post-marketing surveillance of dextran 1. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1993;12(2):219-22.
100. Nel L, Eren E. Peri-operative anaphylaxis. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;71(5):647-58.
101. Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, Cattaneo I, Hemery F, Lemaire F, et al. Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet*. 2001;357(9260):911-6.
102. Schierhout G, Roberts I. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomised trials. *BMJ*. 1998;316(7136):961-4.
103. Kaweski SM, Sise MJ, Virgilio RW. The effect of prehospital fluids on survival in trauma patients. *J Trauma*. 1990;30(10):1215-8; discussion 8-9.
104. Greaves I, Porter KM, Revell MP. Fluid resuscitation in pre-hospital trauma care: a consensus view. *J R Coll Surg Edinb*. 2002;47(2):451-7.
105. Turner J, Nicholl J, Webber L, Cox H, Dixon S, Yates D. A randomised controlled trial of prehospital intravenous fluid replacement therapy in serious trauma. *Health Technol Assess*. 2000;4(31):1-57.

106. Dula DJ, Wood GC, Rejmer AR, Starr M, Leicht M. Use of prehospital fluids in hypotensive blunt trauma patients. *Prehosp Emerg Care*. 2002;6(4):417-20.
107. Stern SA, Dronen SC, Birrer P, Wang X. Effect of blood pressure on hemorrhage volume and survival in a near-fatal hemorrhage model incorporating a vascular injury. *Ann Emerg Med*. 1993;22(2):155-63.
108. Dutton RP, Mackenzie CF, Scalea TM. Hypotensive resuscitation during active hemorrhage: impact on in-hospital mortality. *J Trauma*. 2002;52(6):1141-6.
109. Selby JB, Mathis JE, Berry CF, Hagedorn FN, Illner HP, Shires GT. Effects of isotonic saline solution resuscitation on blood coagulation in uncontrolled hemorrhage. *Surgery*. 1996;119(5):528-33.
110. Rotondo MF, Schwab CW, McGonigal MD, Phillips GR, Fruchterman TM, Kauder DR, et al. 'Damage control': an approach for improved survival in exsanguinating penetrating abdominal injury. *J Trauma*. 1993;35(3):375-82; discussion 82-3.
111. Sondeen JL, Coppes VG, Holcomb JB. Blood pressure at which rebleeding occurs after resuscitation in swine with aortic injury. *J Trauma*. 2003;54(5 Suppl):S110-7.
112. Mapstone J, Roberts I, Evans P. Fluid resuscitation strategies: a systematic review of animal trials. *J Trauma*. 2003;55(3):571-89.
113. Liberman M, Mulder D, Sampalis J. Advanced or basic life support for trauma: meta-analysis and critical review of the literature. *J Trauma*. 2000;49(4):584-99.
114. Kwan I, Bunn F, Roberts I, Committee WP-HTCS. Timing and volume of fluid administration for patients with bleeding following trauma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001 (1):CD002245.
115. Bickell WH, Wall MJ, Pepe PE, Martin RR, Ginger VF, Allen MK, et al. Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. *N Engl J Med*. 1994;331(17):1105-9.
116. Alam HB. An update on fluid resuscitation. *Scand J Surg*. 2006;95(3):136-45.
117. Cotton BA, Guy JS, Morris JA, Abumrad NN. The cellular, metabolic, and systemic consequences of aggressive fluid resuscitation strategies. *Shock*. 2006;26(2):115-21.

118. Alam HB, Rhee P. New developments in fluid resuscitation. *Surg Clin North Am.* 2007;87(1):55-72, vi.
119. Gawande A. Casualties of war--military care for the wounded from Iraq and Afghanistan. *N Engl J Med.* 2004;351(24):2471-5.
120. Varela JE, Cohn SM, Diaz I, Giannotti GD, Proctor KG. Splanchnic perfusion during delayed, hypotensive, or aggressive fluid resuscitation from uncontrolled hemorrhage. *Shock.* 2003;20(5):476-80.
121. Xiao N, Wang X-C, Diao Y-F, Liu R, Tian K-L. Effect of initial fluid resuscitation on subsequent treatment in uncontrolled hemorrhagic shock in rats. *Shock.* 2004;21(3):276-80.
122. Lu Y-Q, Cai X-J, Gu L-H, Wang Q, Huang W-D, Bao D-G. Experimental study of controlled fluid resuscitation in the treatment of severe and uncontrolled hemorrhagic shock. *J Trauma.* 2007;63(4):798-804.
123. Skarda DE, Mulier KE, George ME, Bellman GJ. Eight hours of hypotensive versus normotensive resuscitation in a porcine model of controlled hemorrhagic shock. *Acad Emerg Med.* 2008;15(9):845-52.
124. Shah KJ, Chiu WC, Scalea TM, Carlson DE. Detrimental effects of rapid fluid resuscitation on hepatocellular function and survival after hemorrhagic shock. *Shock.* 2002;18(3):242-7.
125. Rafie AD, Rath PA, Michell MW, Kirschner RA, Deyo DJ, Prough DS, et al. Hypotensive resuscitation of multiple hemorrhages using crystalloid and colloids. *Shock.* 2004;22(3):262-9.
126. Santibanez-Gallerani AS, Barber AE, Williams SJ, ZhaoB S Y, Shires GT. Improved survival with early fluid resuscitation following hemorrhagic shock. *World J Surg.* 2001;25(5):592-7.
127. de Felipe J, Timoner J, Velasco IT, Lopes OU, Rocha-e-Silva M. Treatment of refractory hypovolaemic shock by 7.5% sodium chloride injections. *Lancet.* 1980;2(8202):1002-4.
128. Velasco IT, Pontieri V, Rocha e Silva M, Lopes OU. Hyperosmotic NaCl and severe hemorrhagic shock. *Am J Physiol.* 1980;239(5):H664-73.

129. Tølløfsrud S, Elgjo GI, Prough DS, Williams CA, Traber DL, Kramer GC. The dynamics of vascular volume and fluid shifts of lactated Ringer's solution and hypertonic-saline-dextran solutions infused in normovolemic sheep. *Anesth Analg*. 2001;93(4):823-31.
130. Wade CE, Kramer GC, Grady JJ, Fabian TC, Younes RN. Efficacy of hypertonic 7.5% saline and 6% dextran-70 in treating trauma: a meta-analysis of controlled clinical studies. *Surgery*. 1997;122(3):609-16.
131. Bunn F, Roberts I, Tasker R, Akpa E. Hypertonic versus near isotonic crystalloid for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004 (3):CD002045.
132. Junger WG, Coimbra R, Liu FC, Herdon-Remelius C, Junger W, Junger H, et al. Hypertonic saline resuscitation: a tool to modulate immune function in trauma patients? *Shock*. 1997;8(4):235-41.
133. Pascual JL, Ferri LE, Seely AJE, Campisi G, Chaudhury P, Giannias B, et al. Hypertonic saline resuscitation of hemorrhagic shock diminishes neutrophil rolling and adherence to endothelium and reduces in vivo vascular leakage. *Ann Surg*. 2002;236(5):634-42.
134. Rotstein OD. Novel strategies for immunomodulation after trauma: revisiting hypertonic saline as a resuscitation strategy for hemorrhagic shock. *J Trauma*. 2000;49(4):580-3.
135. Cuschieri J, Gourlay D, Garcia I, Jelacic S, Maier RV. Hypertonic preconditioning inhibits macrophage responsiveness to endotoxin. *J Immunol*. 2002;168(3):1389-96.
136. Holcomb JB, Jenkins D, Rhee P, Johannigman J, Mahoney P, Mehta S, et al. Damage control resuscitation: directly addressing the early coagulopathy of trauma. *J Trauma*. 2007;62(2):307-10.
137. Gonzalez EA, Moore FA, Holcomb JB, Miller CC, Kozar RA, Todd SR, et al. Fresh frozen plasma should be given earlier to patients requiring massive transfusion. *J Trauma*. 2007;62(1):112-9.
138. Silliman CC, Moore EE, Johnson JL, Gonzalez RJ, Biffl WL. Transfusion of the injured patient: proceed with caution. *Shock*. 2004;21(4):291-9.

139. Borgman MA, Spinella PC, Perkins JG, Grathwohl KW, Repine T, Beekley AC, et al. The ratio of blood products transfused affects mortality in patients receiving massive transfusions at a combat support hospital. *J Trauma*. 2007;63(4):805-13.
140. Charles A, Shaikh AA, Walters M, Huehl S, Pomerantz R. Blood transfusion is an independent predictor of mortality after blunt trauma. *Am Surg*. 2007;73(1):1-5.
141. Offner PJ, Moore EE, Biffl WL, Johnson JL, Silliman CC. Increased rate of infection associated with transfusion of old blood after severe injury. *Arch Surg*. 2002;137(6):711-6; discussion 6-7.
142. Moore FA, Moore EE, Sauaia A. Blood transfusion. An independent risk factor for postinjury multiple organ failure. *Arch Surg*. 1997;132(6):620-4; discussion 4-5.
143. Dunne JR, Malone DL, Tracy JK, Napolitano LM. Allogenic blood transfusion in the first 24 hours after trauma is associated with increased systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and death. *Surg Infect (Larchmt)*. 2004;5(4):395-404.
144. Moore EE. Blood substitutes: the future is now. *J Am Coll Surg*. 2003;196(1):1-17.
145. Sloan EP, Koenigsberg M, Gens D, Cipolle M, Runge J, Mallory MN, et al. Diaspirin cross-linked hemoglobin (DCLHb) in the treatment of severe traumatic hemorrhagic shock: a randomized controlled efficacy trial. *JAMA*. 1999;282(19):1857-64.
146. Gould SA, Moore EE, Hoyt DB, Burch JM, Haenel JB, Garcia J, et al. The first randomized trial of human polymerized hemoglobin as a blood substitute in acute trauma and emergent surgery. *J Am Coll Surg*. 1998;187(2):113-20; discussion 20-2.
147. Santry HP, Alam HB. Fluid resuscitation: past, present, and the future. *Shock*. 2010;33(3):229-41.
148. Bouglé A, Harrois A, Duranteau J. Resuscitative strategies in traumatic hemorrhagic shock. *Ann Intensive Care*. 2013;3(1):1.
149. Imai Y, Satoh K, Taira N. Role of the peripheral vasculature in changes in venous return caused by isoproterenol, norepinephrine, and methoxamine in anesthetized dogs. *Circ Res*. 1978;43(4):553-61.

150. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*. 2008;36(1):296-327.
151. Gelman S, Mushlin PS. Catecholamine-induced changes in the splanchnic circulation affecting systemic hemodynamics. *Anesthesiology*. 2004;100(2):434-9.
152. Sperry JL, Minei JP, Frankel HL, West MA, Harbrecht BG, Moore EE, et al. Early use of vasopressors after injury: caution before constriction. *J Trauma*. 2008;64(1):9-14.
153. Poloujadoff M-P, Borron SW, Amathieu R, Favret F, Camara MS, Lapostolle F, et al. Improved survival after resuscitation with norepinephrine in a murine model of uncontrolled hemorrhagic shock. *Anesthesiology*. 2007;107(4):591-6.
154. Cossu AP, Mura P, De Giudici LM, Puddu D, Pasin L, Evangelista M, et al. Vasopressin in hemorrhagic shock: a systematic review and meta-analysis of randomized animal trials. *Biomed Res Int*. 2014;2014:421291.
155. SpahnDR, BouillonB, CernyV, CoatsTJ, DuranteauJ, Fernández-MondéjarE, et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care*. 2013;17(2):R76.
156. Murthi VA, Jain PC, Sharma JN. 1-Substituted 4-(β -2-quinolyylethyl)piperazines and 1,2,3,4-tetrahydroquinolyl-ethyl analogues thereof. United States Patent US 3,983,121 (1976).
157. Beloncle F, Meziani F, Lerolle N, Radermacher P, Asfar P. Does vasopressor therapy have an indication in hemorrhagic shock? *Ann Intensive Care*. 2013;3(1):13.
158. Bhatnagar M, Pande M, Dubey MP, Dhawan BN. Effect of centhaquine on spontaneous and evoked norepinephrine release from isolated perfused rabbit heart. *Arzneimittelforschung*. 1985;35(4):693-7.
159. Srimal RC MD, Dhawan BN. Studies on 2-(2-(4-(3-methylphenyl)1-piperazinyl)ethyl) quinoline (centhaquin), a centrally acting antihypertensive II. Effect of cardiohemodynamics. *Asia Pac J Pharmacol*. 1990;5:185-90.

160. Carpy ASAK. Structure of 1-(3-methylphenyl)-4-(2-B-quinolyethyl) piperazine: Centhaquin. *Acta Crystallographica* 1991;C47:227 – 9.
161. Murti A BK, Ram S, Prabhakar YS, Saxena AK, Jain PC, Gulati AK, Srimal RC, Dhawan BN, Nityanand S, Anand N. Synthesis and Qsar of 1-aryl-4-(beta-2-quinothyl/1-isoquinolythelyl)piperazines and some related-compounds as hypotensive agents. *Indian J Chem B*. 1989;28:934-42.
162. Bajpai UC, Gupta DC, Singh RB. Fourier transform infrared spectra and normal mode analysis of 1-(3-methylphenyl piperazin-1-yl)-2-(quinolin-2-yl)ethane (Centhaquin): a potent centrally acting anti-hypertensive agent. *J Mol Struct*. 2000;516:15-21.
163. Gaur SS, Puri VN, Asthana OP. Effect of centhaquin on renal functions of normal human subjects. *Indian J Chem*. 1995;27:56.
164. Reniguntala MSJ, Lavhale MS, Andurkar SV, Gulati A. Synthesis and characterization of centhaquin and its citrate salt and a comparative evaluation of their cardiovascular actions. *Drug Res (Stuttg)*. 2015;65(4):184-91.
165. Correa-Sales C, Rabin BC, Maze M. A hypnotic response to dexmedetomidine, an alpha 2 agonist, is mediated in the locus coeruleus in rats. *Anesthesiology*. 1992;76(6):948-52.
166. Salonen M, Reid K, Maze M. Synergistic interaction between alpha 2-adrenergic agonists and benzodiazepines in rats. *Anesthesiology*. 1992;76(6):1004-11.
167. Uhde TW, Stein MB, Vittone BJ, Siever LJ, Boulenger JP, Klein E, et al. Behavioral and physiologic effects of short-term and long-term administration of clonidine in panic disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1989;46(2):170-7.
168. Andurkar SV, Gulati A. Assessment of the analgesic effect of centhaquin in mouse tail flick and hot-plate tests. *Pharmacology*. 2011;88(5-6):233-41.
169. Bylund DB. Subtypes of alpha 2-adrenoceptors: pharmacological and molecular biological evidence converge. *Trends Pharmacol Sci*. 1988;9(10):356-61.
170. Buerkle H, Yaksh TL. Pharmacological evidence for different alpha 2-adrenergic receptor sites mediating analgesia and sedation in the rat. *Br J Anaesth*. 1998;81(2):208-15.

171. Lakhani PP, MacMillan LB, Guo TZ, McCool BA, Lovinger DM, Maze M, et al. Substitution of a mutant alpha2a-adrenergic receptor via "hit and run" gene targeting reveals the role of this subtype in sedative, analgesic, and anesthetic-sparing responses in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94(18):9950-5.
172. Link RE, Desai K, Hein L, Stevens ME, Chruscinski A, Bernstein D, et al. Cardiovascular regulation in mice lacking alpha2-adrenergic receptor subtypes b and c. *Science*. 1996;273(5276):803-5.
173. Bylund DB, Ray-Prenger C, Murphy TJ. Alpha-2A and alpha-2B adrenergic receptor subtypes: antagonist binding in tissues and cell lines containing only one subtype. *J Pharmacol Exp Ther*. 1988;245(2):600-7.
174. Bylund DB. Heterogeneity of alpha-2 adrenergic receptors. *Pharmacol Biochem Behav*. 1985;22(5):835-43.
175. Murphy TJ, Bylund DB. Characterization of alpha-2 adrenergic receptors in the OK cell, an opossum kidney cell line. *J Pharmacol Exp Ther*. 1988;244(2):571-8.
176. Srimal RC, Gulati K, Nityanand S, Dhawan BN. Pharmacological studies on 2-(2-(4-(3-methylphenyl)-1-piperazinyl)ethyl) quinoline (centhaquin). I. Hypotensive activity. *Pharmacol Res*. 1990;22(3):319-29.
177. Lavhale MS, Havalad S, Gulati A. Resuscitative effect of centhaquin after hemorrhagic shock in rats. *J Surg Res*. 2013;179(1):115-24.
178. Gulati A, Hussain G, Srimal RC. Effect of repeated administration of centhaquin, a centrally acting hypotensive drug, on adrenergic, cholinergic (muscarinic), dopaminergic, and serotonergic receptors in brain regions of rat. *Drug Development Research*. 1991;23(4):307-23.
179. Gulati A, Lavhale MS, Garcia DJ, Havalad S. Centhaquin improves resuscitative effect of hypertonic saline in hemorrhaged rats. *J Surg Res*. 2012;178(1):415-23.
180. Gulati A, Zhang Z, Murphy A, Lavhale MS. Efficacy of centhaquin as a small volume resuscitative agent in severely hemorrhaged rats. *Am J Emerg Med*. 2013;31(9):1315-21.
181. Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Conzen P, Rehm M. A rational approach to perioperative fluid management. *Anesthesiology*. 2008;109(4):723-40.

182. Ledingham IM, Ramsay G. Hypovolaemic shock. *Br J Anaesth.* 1986;58(2):169-89.
183. Rizoli SB. Crystalloids and colloids in trauma resuscitation: a brief overview of the current debate. *J Trauma.* 2003;54(5 Suppl):S82-8.
184. Balogh Z, McKinley BA, Holcomb JB, Miller CC, Cocanour CS, Kozar RA, et al. Both primary and secondary abdominal compartment syndrome can be predicted early and are harbingers of multiple organ failure. *J Trauma.* 2003;54(5):848-59; discussion 59-61.
185. Xanthos T, Lelovas P, Vlachos I, Tsirikos-Karapanos N, Kouskouni E, Perrea D, et al. Cardiopulmonary arrest and resuscitation in Landrace/Large White swine: a research model. *Lab Anim.* 2007;41(3):353-62.
186. Ohno Y. ICH guidelines--implementation of the 3Rs (refinement, reduction, and replacement): incorporating best scientific practices into the regulatory process. *ILAR J.* 2002;43 Suppl:S95-8.
187. Xanthos TT, Balkamou XA, Stroumpoulis KI, Pantazopoulos IN, Rokas GI, Agrogiannis GD, et al. A model of hemorrhagic shock and acute lung injury in Landrace-Large White Swine. *Comp Med.* 2011;61(2):158-62.
188. Xanthos T, Bassiakou E, Koudouna E, Rokas G, Goulas S, Dontas I, et al. Combination pharmacotherapy in the treatment of experimental cardiac arrest. *Am J Emerg Med.* 2009;27(6):651-9.
189. Balkamou X, Xanthos T, Stroumpoulis K, Moutzouris D-A, Rokas G, Agrogiannis G, et al. Hydroxyethyl starch 6% (130/0.4) ameliorates acute lung injury in swine hemorrhagic shock. *Anesthesiology.* 2010;113(5):1092-8.
190. Pellis T, Weil MH, Tang W, Sun S, Xie J, Song L, et al. Evidence favoring the use of an alpha2-selective vasopressor agent for cardiopulmonary resuscitation. *Circulation.* 2003;108(21):2716-21.
191. Nolan JP, Soar J, Zideman DA, Biarent D, Bossaert LL, Deakin C, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 1. Executive summary. *Resuscitation.* 2010;81(10):1219-76.
192. Xanthos T, Bassiakou E, Koudouna E, Tsirikos-Karapanos N, Lelovas P, Papadimitriou D, et al. Baseline hemodynamics in anesthetized landrace-large

- white swine: reference values for research in cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation models. *J Am Assoc Lab Anim Sci.* 2007;46(5):21-5.
193. Kalimo H, Saukko P, Graham D. Neuropathological examination in forensic context. *Forensic Sci Int.* 2004;146(2-3):73-81.
194. Lelovas P MK, Xanthos T, Papadimitriou D, Perrea D, Dontas I. Swine as an animal model of cardiopulmonary resuscitation. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society.* 2006 (57):27-41.
195. Xanthos T BE, Papadimitriou D, Koudouna E, Lelovas P, Papadimitriou L. Cardiopulmonary resuscitation in a swine model of cardiac arrest. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society.* 2007 (58):232-43.
196. Hughes HC. Swine in cardiovascular research. *Lab Anim Sci.* 1986;36(4):348-50.
197. Weaver ME, Pantely GA, Bristow JD, Ladley HD. A quantitative study of the anatomy and distribution of coronary arteries in swine in comparison with other animals and man. *Cardiovasc Res.* 1986;20(12):907-17.
198. Ali J, Adam RU, Gana TJ, Bedaysie H, Williams JI. Effect of the prehospital trauma life support program (PHTLS) on prehospital trauma care. *J Trauma.* 1997;42(5):786-90.
199. Biarent D, Bingham R, Richmond S, Maconochie I, Wyllie J, Simpson S, et al. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005. Section 6. Paediatric life support. *Resuscitation.* 2005;67 Suppl 1:S97-133.
200. Burris D, Rhee P, Kaufmann C, Pikoulis E, Austin B, Eror A, et al. Controlled resuscitation for uncontrolled hemorrhagic shock. *J Trauma.* 1999;46(2):216-23.
201. Gulati A, Sen AP, Sharma AC, Singh G. Role of ET and NO in resuscitative effect of diaspirin cross-linked hemoglobin after hemorrhage in rat. *Am J Physiol.* 1997;273(2 Pt 2):H827-36.
202. Roch A, Blayac D, Ramiara P, Chetaille B, Marin V, Michelet P, et al. Comparison of lung injury after normal or small volume optimized resuscitation in a model of hemorrhagic shock. *Intensive Care Med.* 2007;33(9):1645-54.
203. MacCallum NS, Evans TW. Epidemiology of acute lung injury. *Curr Opin Crit Care.* 2005;11(1):43-9.

204. Lucas CE LA, Saxe JM. Resuscitation from hemorrhagic shock. The Textbook of Penetrating Trauma. 1996.
205. Poole GV, Meredith JW, Pennell T, Mills SA. Comparison of colloids and crystalloids in resuscitation from hemorrhagic shock. Surg Gynecol Obstet. 1982;154(4):577-86.
206. Kowalenko T, Stern S, Dronen S, Wang X. Improved outcome with hypotensive resuscitation of uncontrolled hemorrhagic shock in a swine model. J Trauma. 1992;33(3):349-53; discussion 61-2.
207. Cramer KE. The pediatric polytrauma patient. Clin Orthop Relat Res. 1995 (318):125-35.
208. Morrison CA, Carrick MM, Norman MA, Scott BG, Welsh FJ, Tsai P, et al. Hypotensive resuscitation strategy reduces transfusion requirements and severe postoperative coagulopathy in trauma patients with hemorrhagic shock: preliminary results of a randomized controlled trial. J Trauma. 2011;70(3):652-63.
209. Engström M, Schött U, Romner B, Reinstrup P. Acidosis impairs the coagulation: A thromboelastographic study. J Trauma. 2006;61(3):624-8.
210. Watts DD, Trask A, Soeken K, Perdue P, Dols S, Kaufmann C. Hypothermic coagulopathy in trauma: effect of varying levels of hypothermia on enzyme speed, platelet function, and fibrinolytic activity. J Trauma. 1998;44(5):846-54.
211. Martini WZ, Holcomb JB. Acidosis and coagulopathy: the differential effects on fibrinogen synthesis and breakdown in pigs. Ann Surg. 2007;246(5):831-5.
212. Brandstrup B, Tønnesen H, Beier-Holgersen R, Hjortsø E, Ørding H, Lindorff-Larsen K, et al. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial. Ann Surg. 2003;238(5):641-8.
213. Balogh Z, McKinley BA, Cocanour CS, Kozar RA, Valdivia A, Sailors RM, et al. Supranormal trauma resuscitation causes more cases of abdominal compartment syndrome. Arch Surg. 2003;138(6):637-42; discussion 42-3.
214. De Backer D, Creteur J, Preiser J-C, Dubois M-J, Vincent J-L. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166(1):98-104.

215. Nordin A, Mäkisalo H, Höckerstedt K. Dopamine infusion during resuscitation of experimental hemorrhagic shock. *Crit Care Med.* 1994;22(1):151-6.
216. Lima A, van Bommel J, Jansen TC, Ince C, Bakker J. Low tissue oxygen saturation at the end of early goal-directed therapy is associated with worse outcome in critically ill patients. *Crit Care.* 2009;13 Suppl 5:S13.
217. Segal SS. Regulation of blood flow in the microcirculation. *Microcirculation.* 2005;12(1):33-45.
218. Lima A, van Bommel J, Sikorska K, van Genderen M, Klijn E, Lesaffre E, et al. The relation of near-infrared spectroscopy with changes in peripheral circulation in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2011;39(7):1649-54.
219. Koller A, Kaley G. Endothelium regulates skeletal muscle microcirculation by a blood flow velocity-sensing mechanism. *Am J Physiol.* 1990;258(3 Pt 2):H916-20.
220. Stamler JS, Jia L, Eu JP, McMahon TJ, Demchenko IT, Bonaventura J, et al. Blood flow regulation by S-nitrosohemoglobin in the physiological oxygen gradient. *Science.* 1997;276(5321):2034-7.
221. Bourgoin A, Leone M, Delmas A, Garnier F, Albanèse J, Martin C. Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock: effects on oxygen variables and renal function. *Crit Care Med.* 2005;33(4):780-6.
222. Dubin A, Pozo MO, Casabella CA, Pálizas F, Murias G, Moseinco MC, et al. Increasing arterial blood pressure with norepinephrine does not improve microcirculatory blood flow: a prospective study. *Crit Care.* 2009;13(3):R92.
223. Maier S, Hasibeder WR, Hengl C, Pajk W, Schwarz B, Margreiter J, et al. Effects of phenylephrine on the sublingual microcirculation during cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth.* 2009;102(4):485-91.
224. Ait-Oufella H, Lemoine S, Boelle PY, Galbois A, Baudel JL, Lemant J, et al. Mottling score predicts survival in septic shock. *Intensive Care Med.* 2011;37(5):801-7.
225. Abid O, Akça S, Haji-Michael P, Vincent JL. Strong vasopressor support may be futile in the intensive care unit patient with multiple organ failure. *Crit Care Med.* 2000;28(4):947-9.

226. Dünser MW, Mayr AJ, Tür A, Pajk W, Barbara F, Knotzer H, et al. Ischemic skin lesions as a complication of continuous vasopressin infusion in catecholamine-resistant vasodilatory shock: incidence and risk factors. *Crit Care Med.* 2003;31(5):1394-8.
227. Cabrales P. Low dose nitrite enhances perfusion after fluid resuscitation from hemorrhagic shock. *Resuscitation.* 2009;80(12):1431-6.
228. Taylor AE, Moore TM. Capillary fluid exchange. *Am J Physiol.* 1999;277(6 Pt 2):S203-10.
229. Karakozis S, Fitzgerald T, Kim D, Alam H, Provido H, Kirkpatrick J. The differential effects of milrinone in hemorrhage shock. *Critical Care Medicine.* 1999;27(1):173A.
230. Gulati A, Hussain G, Srimal RC. Effect of repeated administration of clonidine on adrenergic, cholinergic (muscarinic), dopaminergic, and serotonergic receptors in brain regions of rats. *Drug Development Research.* 1991;22(2):141-52.
231. Gulati A, Srimal RC. Endothelin antagonizes the hypotension and potentiates the hypertension induced by clonidine. *Eur J Pharmacol.* 1993;230(3):293-300.