

# Υποογκαιμική Καταπληξία

ΓΕΩΡΓΙΑ ΤΣΑΟΥΣΗ

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η υποογκαιμική καταπληξία συνιστά μια συνήθη και απειλητική για τη ζωή του ασθενή κλινική κατάσταση, η οποία συνεπάγεται την εκδήλωση αιμοδυναμικής επιβάρυνσης εξαιτίας της μειωμένης φλεβικής επαναφοράς, ως συνέπεια της απώλειας του ενδοαγγειακού όγκου. Σε συνθήκες ανεπάρκειας του κυκλοφορούντος όγκου αίματος επέρχεται σημαντική και εκτεταμένη ιστική άρδευση, η οποία σε αρχικά στάδια θεωρείται αναστρέψιμη, ενώ σε περίπτωση μη-έγκαιρης ανάταξης αυτής καταλήγει σε μη αναστρέψιμη κυτταρική βλάβη. Τα κλινικά ευρήματα διαφοροποιούνται σημαντικά από το αίτιο της καταπληξίας, την προϋπάρχουσα λειτουργική επάρκεια των διαφόρων οργανικών συστημάτων, την ανταπόκριση των αντιρροπιστικών μηχανισμών και τη βαρύτητα της πολυοργανικής ανεπάρκειας. Καθώς οι ζωτικές λειτουργίες συνιστούν μη αξιόπιστους δείκτες της ιστικής άρδευσης σε συνθήκες καταπληξίας, κρίνεται αναγκαία η εφαρμογή στατικών και δυναμικών δεικτών της απαντητικότητας στην χορήγηση υγρών με απώτερο σκοπό τη βελτιστοποίηση της αναζωογόνησης/αντιμετώπισης των ασθενών. Ο βασικός στόχος της αντιμετώπισης της υποογκαιμικής καταπληξίας είναι η αποκατάσταση της μικροκυκλοφορίας αυξάνοντας την διαθεσιμότητα οξυγόνου στους ιστούς πριν την εγκατάσταση του κυτταρικού θανάτου. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί μέσω του περιορισμού της περαιτέρω απώλειας του αίματος, την αναζωογόνηση με υγρά, την χορήγηση αγγειοδραστικών παραγόντων και την μετάγγιση αίματος/ παραγώγων αίματος, ενώ ο χειρουργικός έλεγχος της αιμορραγίας είναι άμεση προτεραιότητα σε περιπτώσεις συνεχιζόμενης αιμορραγίας.

**Λέξεις Κλειδιά:** Υποογκαιμικό Shock, Αιμορραγία, Αναζωογόνηση, μετάγγιση

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ως υποογκαιμική καταπληξία ορίζεται η *ταχεία απώλεια υγρών ή αίματος*, η οποία μπορεί να προκληθεί από οποιαδήποτε αίτιο που οδηγεί: 1) σε *εκσεσημασμένη απώλεια νατρίου από τον εξωκυττάριο χώρο* (ενδοαγγειακό ή διάμεσο) με ή χωρίς απώλεια των πρωτεϊνών του πλάσματος και 2) σε *αφυδάτωση λόγω απώλειας του ενδοκυτταρίου ύδατος* (και του συνολικού ύδατος του σώματος), η οποία προκαλεί κυτταρική συρρίκνωση με ταυτόχρονη αύξηση των επιπέδων του νατρίου και της οσμωτικότητας του πλάσματος.<sup>1</sup> Σε συνθήκες ανεπάρκειας του κυκλοφορούντος όγκου αίματος επέρχεται σημαντική και εκτεταμένη ιστική υποάρδευση, η οποία σε αρχικά στάδια θεωρείται αναστρέψιμη, ενώ σε περίπτωση μη-έγκαιρης αναγνώρισης και ανάταξης της υποογκαιμικής καταπληξίας επέρχεται μη-αναστρέψιμη κυτταρική βλάβη με τελική απόληξη την πρόκληση πολυοργανικής ανεπάρκειας.<sup>2-4</sup>

## ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Η υποογκαιμική καταπληξία αποδίδεται στην *«απόλυτη» μείωση του κυκλοφορούντος όγκου αίματος ή του εξωκυττάρου ύδατος* σε συνθήκες σταθερής χωρητικότητας των αγγείων (π.χ. αιμορραγία), σε αντιδιαστολή με την *«σχετική»* που αποδίδεται στην διεύρυνση της χωρητικότητας του αγγειακού δικτύου σε συνθήκες σταθερού όγκου αίματος (π.χ. σήψη). Στην απόλυτη υποογκαιμική καταπληξία η απώλεια υγρών μπορεί να είναι εξωγενής ή ενδογενής.<sup>4</sup> Η *αιμορραγική καταπληξία* αποδίδεται κυρίως σε τραυματικές κακώσεις, ενώ η *υποογκαιμική καταπληξία λόγω της μείωσης του εξωκυττάρου ύδατος* συνήθως αποδίδεται στα παρακάτω αίτια:

**Απώλεια από το γαστρεντερικό σύστημα.** Το γαστρεντερικό σύστημα (ΓΕΣ) συνήθως εκκρίνει 3 έως 6 L υγρών την ημέρα. Η μεγαλύτερη ποσότητα αυτών επαναροφάται και μόνο τα 100-200 ml αποβάλλονται από τα κό-

πρανα. Η απώλεια όγκου επέρχεται όταν διαταράσσεται η επαναρρόφιση των υγρών που εκκρίνονται από το ΓΕΣ (έμετοι, διάρροια, εξωτερική παροχέτευση κα.).

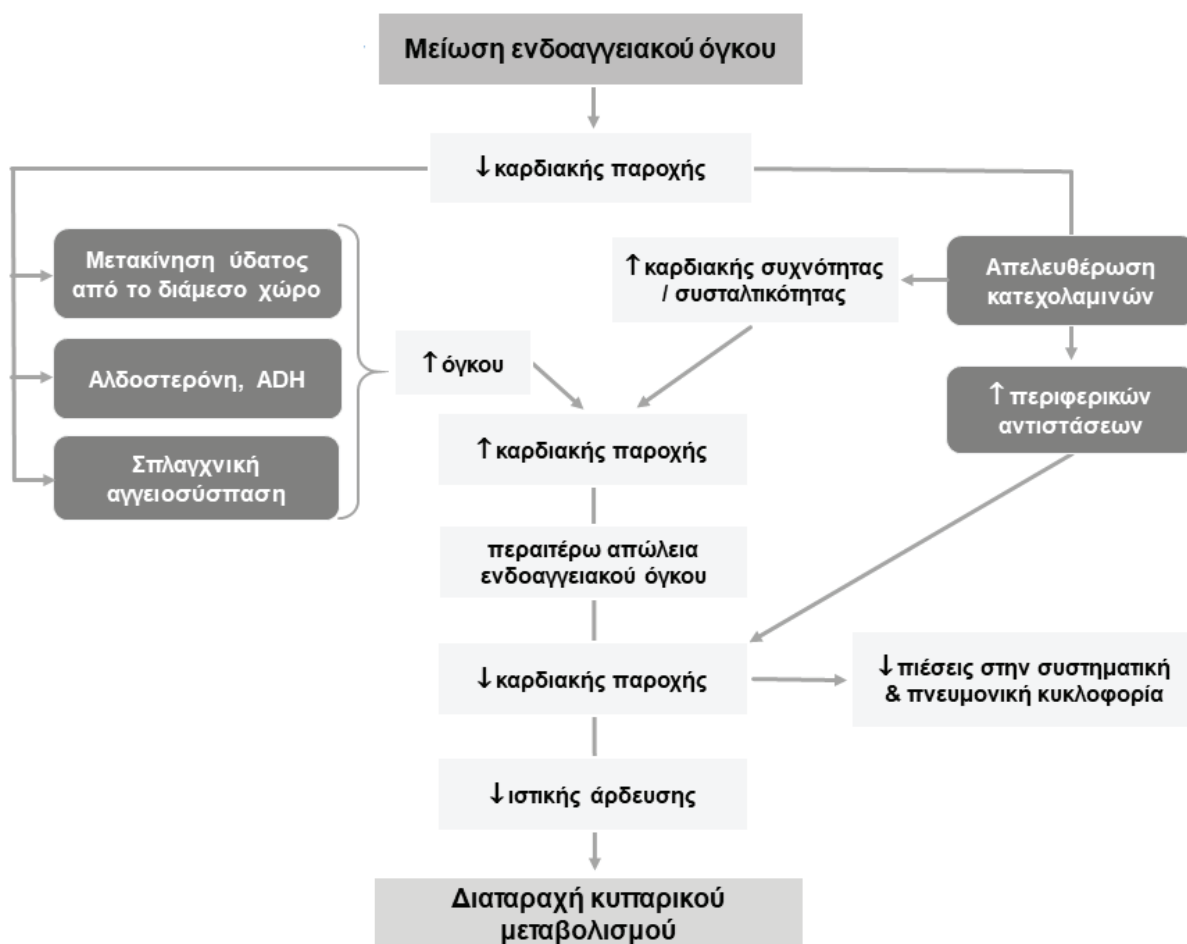
**Νεφρική απώλεια.** Η λήψη διουρητικών, η οσμωτική διούρηση (λόγω υπεργλυκαιμίας), καθώς επίσης και σωληναριακές ή διάμεσες νεφροπάθειες συντελούν στην απώλεια νατρίου και / ή ύδατος από τους νεφρούς, με τελική απόληξη την υποογκαιμική καταπληξία.

**Απώλεια από το δέρμα.** Σε συνθήκες αυξημένης θερμοκρασίας και υγρασίας η απώλεια υγρών από το δέρμα κυμαίνεται στα 1 έως 2 L / ώρα. Ασθενείς με εκτεταμένα δερματικά τραύματα ή εγκαύματα χαρακτηρίζονται από σημαντική απώλεια υγρών που μπορεί να οδηγήσει και σε καταπληξία.

**Απώλεια στο 3<sup>ο</sup> χώρο.** Η υποογκαιμία λόγω απώλειας υγρών στον 3<sup>ο</sup> χώρο μπορεί να προκληθεί από εντερική απόφραξη, παγκρεατίτιδα, απόφραξη μείζονος φλέβας ή οποιαδήποτε παθολογική κατάσταση που πυροδοτεί μια μαζική φλεγμονώδη απάντηση.

## ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η υποογκαιμική καταπληξία συνεπάγεται την εκδήλωση αιμοδυναμικής επιβάρυνσης εξαιτίας της μειωμένης φλεβικής επαναφοράς ως συνέπεια της απώλειας του ενδοαγγειακού όγκου. Η μείωση του προφορτίου θα προκαλέσει μείωση του όγκου παλμού και έκπτωση της καρδιακής παροχής.<sup>2</sup> Τυπικά, οι περιφερικές συστηματικές αντιστάσεις αυξάνονται σε μια προσπάθεια να αντιρροπιστεί η έκπτωση της καρδιακής παροχής με σκοπό να διατηρηθεί η άρδευση των ζωτικών οργάνων. Αυτή στη συνέχεια θα ενεργοποιήσει μια σειρά μηχανισμών προκειμένου να εξασφαλιστεί η άρδευση των ζωτικών οργάνων, όπως η καρδιά και ο εγκέφαλος, η οποία όμως επιτυγχάνεται σε βάρος της άρδευσης άλλων οργάνων όπως για παράδειγμα το έντερο (Σχήμα 1).<sup>3</sup> Η παθοφυσιολογική απάντηση στην απώλεια του ενδοαγγειακού όγκου διακρίνεται σε: 1) άμεση (νευρογενής), 2) ενδιάμεση (ενδογενής) και 3) όψιμη (ορμονική).<sup>5</sup>



Σχήμα 1. Παθοφυσιολογικές επιπτώσεις της υποογκαιμικής καταπληξίας

**Άμεση (νευρογενής) απάντηση**

Η μείωση του κυκλοφορούντος όγκου αίματος προκαλεί μια άμεση (εντός λίγων λεπτών) απάντηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ), μέσω της ενεργοποίησης των τασεοϋποδοχέων που βρίσκονται κυρίως στους κόλπους της καρδιάς και στο τοίχωμα των μεγάλων πνευμονικών αγγείων.

Πιο συγκεκριμένα, η ελάττωση της καρδιακής παροχής και της συστηματικής αρτηριακής πίεσης ως συνέπεια της απώλειας του ενδοαγγειακού όγκου προκαλεί, αρχικά ενεργοποιεί τους τασεοϋποδοχείς του αορτικού τόξου και του καρωτιδικού βολβού, ενώ σε πιο σημαντική υπόταση (π.χ. mBP  $\leq$  50 mmHg) ενεργοποιούνται επιπρόσθετα οι χημειοϋποδοχείς των καρωτιδικών και αορτικών σωματιών.<sup>6</sup>

Σε συνθήκες συστηματικής υποάρδευσης (mBP  $\leq$  40 mmHg), σήματα που προκαλούνται από την ιστική ισχαιμία, μεταδίδονται στο αγγειοκινητικό κέντρο του προμήκη μυελού και της γέφυρας. Από εκεί απαγωγά ερεθίσματα μεταδίδονται μέσω του συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος με σκοπό να προάγουν την αύξηση της καρδιακής συχνότητας (heart rate, HR), της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου και του τόνου των περιφερικών αγγείων.<sup>6</sup>

Σε συνθήκες σοβαρής υπότασης, αυξάνεται σημαντικά η έκλυση της αδρεναλίνης (λόγω αυξημένης απελευθέρωσης κατεχολαμινών από τα επινεφρίδια) και της νοραδρεναλίνης (λόγω διαρροής από τη συναπτική σχισμή του ΣΝΣ).<sup>7</sup> Η αποτελεσματικότητα της δράσης των τασεοϋποδοχέων υφίσταται μόνο για λίγες ώρες, καθώς η συνεχής διέγερσή τους επιφέρει την προσαρμογή τους στα εισερχόμενα ερεθίσματα σε χρόνο μικρότερο των 48 ωρών.

Επίσης σε καταστάσεις απώλειας μεγαλύτερης του 25% του ενδοαγγειακού όγκου επέρχεται απελευθέρωση των β-ενδορφινών από την πρόσθια υπόφυση, οι οποίες φαίνεται ότι δρουν αφενός μεν στον περιορισμό της αντίληψης των αλγυνών ερεθισμάτων, αφετέρου δε στην αντιρρόπηση της καταπληξίας (προαγωγή της αγγειοσυσπασσης / φλεβοδιαστολής).<sup>7</sup>

Η συσταλτικότητα του μυοκαρδίου δεν επηρεάζεται εκτός και εάν συνυπάρχει σημαντική έκπτωση της προσφοράς οξυγόνου στη στεφανιαία κυκλοφορία (π.χ. σοβαρή αιμοδυναμική επιβάρυνση ή αναιμία).

**Ενδιάμεση (ενδογενής) απάντηση**

Η ενδογενής απάντηση καταγράφεται σε χρονική περίοδο κάποιων ωρών. Η μείωση της τριχοειδικής πίεσης οδηγεί στην μετακίνηση υγρών από το διάμεσο χώρο στον ενδοαγγειακό διαμέρισμα με ταχύτητα που μπορεί να ξεπεράσει το 1 L την πρώτη ώρα.<sup>9</sup> Προκειμένου να αναπληρωθεί η απώλεια του ενδοαγγειακού όγκου, παρατηρείται αφενός μεν μετακίνηση πρωτεϊνών (κυρίως αλβουμίνης) από

το διάμεσο και ενδοκυττάριο χώρο στο ενδοαγγειακό διαμέρισμα (2 L σε 24-48 ώρες), καθώς επίσης και αύξηση των επιπέδων γλυκόζης ορού (μέσω της οσμωτικής δράσης προσελκύνονται περίπου 17 ml ανά 1 mmol/L αύξησης της γλυκόζης ορού).

**Ουμμη (ορμονική) απάντηση**

Η ορμονική απάντηση καταγράφεται εντός ημερών και αποδίδεται κυρίως στην ενεργοποίηση του μηχανισμού έκλυσης της αντιδιουρητικής ορμόνης και του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης με απώτερο στόχο της αύξησης της νεφρικής κατακράτησης υγρών με στόχο την αναπλήρωση του ενδοαγγειακού όγκου.<sup>9</sup>

Σε πρώτη φάση ενεργοποιούνται αντιρροπιστικοί μηχανισμοί, όπως η διέγερση του ΣΝΣ και η προαγωγή της περιφερικής αγγειοσυσπασσης προκειμένου να διατηρηθεί η αιμοδυναμική σταθερότητα παρά την απώλεια του ενδοαγγειακού όγκου. Στη συνέχεια όμως οι μηχανισμοί αυτοί εξαντλούνται και αρχίζει η μεταβολική απορρύθμιση σε κυτταρικό επίπεδο, ενώ ο ασθενής εισέρχεται σε μια υποκλινική φάση απόλυτης υποογκαιμικής καταπληξίας. Η αναγνώριση της αντιρροπούμενης καταπληξίας είναι δυσχερής, καθώς, ενώ υφίσταται μια υποκλινική παθοφυσιολογική διαταραχή, τα κλινικά σημεία παραμένουν φυσιολογικά. Στην φάση αυτή η κλινική υποψία τίθεται από την διαταραχή των δεικτών αιματικής άρδευσης.<sup>5</sup>

**ΚΛΙΝΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ**

Τα κλινικά ευρήματα διαφοροποιούνται σημαντικά με βάση την προϋπάρχουσα λειτουργική επάρκεια των διαφόρων οργανικών συστημάτων, την ανταπόκριση των αντιρροπιστικών μηχανισμών, τη βαρύτητα της λειτουργικής επιβάρυνσης διαφόρων οργάνων και το αίτιο της καταπληξίας.<sup>8</sup> Η τυπική κλινική συμπτωματολογία της υποογκαιμικής καταπληξίας συνοψίζεται στον Πίνακα 1.

**Επίδραση στην εγκεφαλική κυκλοφορία**

Παρά το γεγονός ότι οι νευρώνες του ΚΝΣ είναι εξαιρετικά ευαίσθητοι σε συνθήκες ισχαιμίας, η εγκεφαλική άρδευση μπορεί να διατηρείται σχετικά σταθερή σε συνθήκες σημαντικών μεταβολών της συστηματικής κυκλοφορίας καθώς διαθέτει ισχυρούς αυτορρυθμιστικούς μηχανισμούς. Σε ασθενείς χωρίς προϋπάρχουσα διαταραχή της εγκεφαλικής άρδευσης, η ακεραιότητα της εγκεφαλικής λειτουργίας διατηρείται μέχρι η mBP να μειωθεί κάτω από τα 50-60 mmHg.<sup>10</sup> Στο όριο αυτό, ενδέχεται να προκληθεί μη-αναστρέψιμη ισχαιμική βλάβη των πλέον ευαίσθητων περιοχών του εγκεφάλου, όπως ο εγκεφαλικός φλοιός και οι περιοχές οριακής άρδευσης του νωτιαίου μυελού. Πριν από την εγκατάσταση αυτών των βλαβών ενδέχεται να παρατηρηθεί κάποια μεταβολή του επιπέδου συνείδησης που κυμαίνεται από σύγχυση έως την απώλεια συνείδησης,

Καρδιαγγειακό σύστημα	Αναπνευστικό σύστημα
Ωχρότητα	Δύσπνοια
Ταχυκαρδία	Ταχύπνοια
Υπόταση	Κυάνωση
Ασθενείς καρδιακοί τόνοι	Κεντρικό νευρικό σύστημα
Δέρμα	Ανησυχία
Εφίδρωση	Μεταβολή επιπέδου συνείδησης
Ψυχρό & υγρό δέρμα	Κόρες σε μύση
Μεταβολικά	Νεφρική λειτουργία
Γαλακτική οξέωση	Ολιγοανουρία

**Πίνακας 1.** Συνήθη κλινικά ευρήματα υποογκαιμικής καταπληξίας

ανάλογα με την έκταση και τη βαρύτητα της μείωσης της εγκεφαλικής άρδευσης. Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα καταδεικνύει την ύπαρξη μη ειδικών μεταβολών συμβατών με εγκεφαλοπάθεια.<sup>8</sup>

#### Εκδηλώσεις από το καρδιαγγειακό σύστημα

Η πρώιμη αντίδραση του καρδιαγγειακού συστήματος στην υποογκαιμική καταπληξία είναι η *αύξηση της καρδιακής συχνότητας και της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου*, σε συνδυασμό την *προαγωγή της περιφερικής αγγειοσύσπασης*. Η τελευταία αντίδραση είναι δευτερογενής στην αυξημένη έκλυση νοραδρεναλίνης και στην μείωση του βασικού τόνου του παρασυμπαθητικού που ρυθμίζεται από τους τασεοϋποδοχείς του καρωτιδικού τόξου, του αορτικού τόξου, του αριστερού κόλπου και των πνευμονικών αγγείων. Επιπρόσθετα, επέρχεται μια ανακατανομή του αίματος από το δέρμα, μύες και ΓΕΣ προς τον εγκέφαλο, την καρδιά και τους νεφρούς.<sup>8</sup>

Ο δεξιός καρδιακός καθετηριασμός αποκαλύπτει συνήθως την *συνύπαρξη χαμηλής: α) κεντρικής φλεβικής πίεσης (central venous pressure, CVP), β) πίεσης εξ' ενσφηνώσεως (pulmonary artery occlusion pressure, PAOP), γ) καρδιακής παροχής (cardiac output, CO), και δ) περιεκτικότητας σε οξυγόνο του μικτού φλεβικού αίματος*. Κατά τον αυτόματο αερισμό παρατηρείται παράδοξος σφυγμός, ενώ κατά τον μηχανικό αερισμό η sBP αυξάνει παροδικά μόνο κατά την φάση της εισπνοής, ενώ ακολουθεί μια ταχεία μείωση αυτής (διακύμανση sBP με stroke volume variation, SVV >10 mmHg). Η μέθοδος αυτή προτείνεται για τη διάγνωση της υποογκαιμίας σε ασθενείς υπό μηχανικό αερισμό και φυσιολογική πνευμονική ευενδοτότητα.<sup>9</sup> Θα πρέπει να σημειωθεί ότι ενώ αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η ελάττωση του ενδοαγγειακού όγκου κατά 20%, προκαλεί μείωση της mBP κατά 15% και της CO

κατά 41%, εντούτοις καταγράφεται σημαντική διαφοροποίηση από ασθενή σε ασθενή, έτσι ώστε σε αρκετές περιπτώσεις μια ελάττωση του ενδοαγγειακού όγκου ακόμη και κατά 25% να μην συνοδεύεται από συστηματική υπόταση.<sup>11</sup> Η συνύπαρξη καρδιαγγειακής νόσου, νευροπάθειας του αυτόνομου νευρικού συστήματος ή αναμίας και η λήψη β-αδρενεργικών αποκλειστών ή αποκλειστών διαύλων ασβεστίου ενδέχεται να εξασθενήσει την απάντηση του καρδιαγγειακού συστήματος στην απώλεια του ενδοαγγειακού όγκου.<sup>5</sup>

#### Εκδηλώσεις από το αναπνευστικό σύστημα

Η ενεργοποίηση των πνευμονικών τασεοϋποδοχέων και των χημειοϋποδοχέων των καρωτιδικών σωματίων, καθώς επίσης και η υποάρδευση του αναπνευστικού κέντρου του προμήκη οδηγεί στην *αύξηση του κατά λεπτό αερισμού (minute volume, MV)* ο οποίος προκαλεί ταχύπνοια, υποκαπνία και αναπνευστική αλκάλωση. Ο συνδυασμός της αύξησης του MV με την μείωση της CO, επιφέρει την *αύξηση του αναπνευστικού πηλίκου V/Q*. Λαμβάνοντας υπόψη τη συνυπάρχουσα αύξηση του αναπνευστικού έργου και τη διαταραχή της λειτουργικότητας του διαφράγματος εξαιτίας της υποάρδευσης, όλα τα παραπάνω προκαλούν πρώιμη αναπνευστική ανεπάρκεια. Εάν δεν καταστεί εφικτή η έγκαιρη ανάταξη της καταπληξίας και η οριστική αποκατάσταση του αρχικού αιτιοπαθολογικού παράγοντα, τότε η εκδήλωση συνδρόμου οξείας πνευμονικής βλάβης (Acute Lung Injury, ALI) θεωρείται αναμενόμενη.<sup>5</sup>

#### Εκδηλώσεις από την νεφρική λειτουργία

Η νεφρική απάντηση στην υποογκαιμική καταπληξία είναι η *προαγωγή της έκλυσης της ρενίνης από το νεφρικό σπείραμα*. Η ρενίνη μετατρέπει το αγγειοτενσινογόνο σε αγγειοτενσίνη I, η οποία στη συνέχεια μετατρέπεται σε

αγγειοτενσίνη II στους πνεύμονες και στο ήπαρ. Η αγγειοτενσίνη II έχει δύο βασικές επιδράσεις, οι οποίες αμφότερες συμβάλλουν στην ανάταξη της υποογκαιμικής καταπληξίας, την προαγωγή της αγγειοσύσπασης στο αρτηριακό σκέλος της κυκλοφορίας και στην έκλυση αλδοστερόνης. Η τελευταία ευθύνεται για την επαναρρόφηση νατρίου και κατά συνέπεια για την κατακράτηση ύδατος από τους νεφρούς.<sup>7</sup>

#### Εκδηλώσεις από το νευροενδοκρινικό σύστημα

Η αύξηση της κυκλοφορούσας αντιδιουρητικής ορμόνης που εκλύεται από την νευροϋπόφυση ως απάντηση στην μείωση της BP (όπως αυτή ανιχνεύεται από τους τασεοϋποδοχείς) και η μείωση της συγκέντρωσης νατρίου (όπως ανιχνεύεται από τους οσμοϋποδοχείς), προάγει την επαναρρόφηση νατρίου (NaCl) και ύδατος από το άπω εσπειραμένο σωληνάριο, την αγκύλη του Henle και τα αθροιστικά σωληνάρια.<sup>7</sup>

#### ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ ΥΠΟΟΓΚΑΙΜΙΑΣ

Καθώς η αιμορραγική καταπληξία συνιστά τη συνηθέστερη εκδήλωση απώλειας ενδοαγγειακού όγκου έπειτα από

τραύμα, τα τελευταία χρόνια προτείνονται διάφορες προσεγγίσεις που αποσκοπούν στην εκτίμηση του ποσοστού απώλειας του αίματος και στην έγκαιρη αντιμετώπιση της υποογκαιμικής αιμορραγικής καταπληξίας.<sup>1,12</sup> Η θνητότητα συνεπεία της αιμορραγικής καταπληξίας εκδηλώνεται πολύ πρώιμα (εντός 6 ωρών μετά την εισαγωγή στο νοσοκομείο), ενώ η σοβαρή υποάρδευση έχει αναγνωρισθεί ως σημαντικός παράγοντας που προάγει την εκδήλωση διαταραχών πήξης.<sup>13</sup>

Το American College of Surgeons έχει ταξινομήσει την υποογκαιμική καταπληξία σε 4 υποκατηγορίες, οι οποίες και διδάσκονται στα πλαίσια του προγράμματος Advanced Trauma Life Support (ATLS).<sup>12</sup> Αυτές βασίζονται στην εκτιμώμενη απώλεια αίματος και στις μεταβολές των ζωτικών σημείων όπως το επίπεδο συνείδησης, η συστηματική BP και η καρδιακή συχνότητα (Πίνακας 2). Πιο συγκεκριμένα, η μείωση του ενδοαγγειακού όγκου (σε ασθενή 70 kg) ταξινομείται ως εξής:

**Κατηγορία 1:** μείωση κατά 500-750 ml (10-15% του όγκου αίματος), η οποία συνήθως δεν συνοδεύεται από κλινικές μεταβολές,

**Κατηγορία 2:** μείωση κατά 750-1500 ml (15-30% του

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ	ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ			
	I	II (ΗΠΙΑ)	III (ΜΕΤΡΙΑ)	IV (ΣΟΒΑΡΗ)
Εκτιμώμενη απώλεια αίματος	< 15%	15-30%	31-40%	>40%
Καρδιακή συχνότητα	↔	↔/↑↓	↑	↑/↑↑
Συστηματική αρτηριακή πίεση	↔	↔	↔/↓	↓
Πίεση σφυγμού	↔	↓	↓	↓
Αναπνευστική συχνότητα	↔	↔	↔/↓	↑
Ωριαία διούρηση	↔	↔	↓	↓↓
Glasgow Coma Scale	↔	↔	↓	↓
Έλλειμα βάσεως (mEq/L)	0 έως -2	-2 έως -6	-6 έως -10	≤ -10
Ανάγκη για αίμα/παράγωγα αίματος	Παρακολούθηση	Πιθανή	Σίγουρη	Πρωτόκολλο μαζικής μετάγγισης

Πίνακας 2. Ταξινόμηση της υποογκαιμίας σύμφωνα με Advanced Trauma Life Support (ATLS)

όγκου αίματος), η οποία συνήθως συνοδεύεται από αγγειοσύσπαση και ορθοστατική υπόταση.

**Κατηγορία 3:** μείωση κατά 1500-2000 ml (30-40% του όγκου αίματος), η οποία συνήθως συνοδεύεται από υπόταση και ταχυκαρδία, ενώ όλοι οι φυσιολογικοί αντιρροπιστικοί μηχανισμοί είναι πλήρως ενεργοί, και

**Κατηγορία 4:** μείωση μεγαλύτερη από 2000 ml ( $\geq 40\%$  του όγκου αίματος), κατά την οποία ο ασθενής βρίσκεται σε κατάσταση σοβαρής καταπληξίας. Όταν η απώλεια είναι  $> 2000$  mL ( $> 40\%$  του όγκου αίματος), και εφόσον δεν εφαρμοστεί επιθετική αντιμετώπιση το 50% των ασθενών πιθανότατα θα έχει δυσμενή κλινική πορεία.

Το σημείο «κλειδί» της ATLS ταξινόμησης είναι ότι έχει ευρεία εφαρμογή παγκοσμίως, και είναι σχεδόν ανεξάρτητη από τις υποδομές αντιμετώπισης ή τον χρόνο αντιμετώπισης. Οι πρόσφατες όμως αναλύσεις της Ευρωπαϊκής (Trauma Audit Research Network, TARN) και της Γερμανικής (TraumaRegister DGU) βάσης δεδομένων για το τραύμα *αμφισβητούν την αξιοπιστία της ATLS ταξινόμησης*.<sup>14</sup> Οι Mutschler και συν.<sup>14</sup> ανέλυσαν την συγκεκριμένη ταξινόμηση και διαπίστωσαν ότι  $> 90\%$  των ασθενών με τραύμα δεν μπορούν να κατηγοριοποιηθούν με βάση την ATLS ταξινόμηση. Η ίδια ομάδα ερευνητών ανέλυσε την αξιοπιστία της ATLS ταξινόμησης και κατέλεξε ότι το σύστημα αυτό *ενδεχομένως υποεκτιμά την επιβάρυνση του επιπέδου συνείδησης επί παρουσίας υποογκαιμικής καταπληξίας, ενώ υπερεκτιμά το βαθμό εκδήλωσης ταχυκαρδίας σε σχέση με την υπόταση*.<sup>14</sup> Φαίνεται ότι μεμονωμένα κλινικά σημεία, όπως η καρδιακή συχνότητα και η sBP, συνιστούν μη-αξιόπιστους δείκτες εκτίμησης της υποογκαιμικής καταπληξίας. Ειδικά ο HR δεν μπορεί να προβλέψει με αξιοπιστία την ανάγκη για μετάγγιση, ειδικά στον γηριατρικό πληθυσμό που υφίσταται κάποιο τραυματισμό.<sup>14</sup> Επίσης οι μεταβολές της αναπνευστικής συχνότητας και του επιπέδου συνείδησης δεν φαίνεται να είναι τόσο προφανείς σε συνθήκες σημαντικής αιμορραγίας, ενώ οι μεταβολές άλλων παραμέτρων που περιλαμβάνονται στην συγκεκριμένη ταξινόμηση όπως η πίεση σφυγμού και η ωριαία διούρηση, συχνά δεν εντοπίζονται κατά την αρχική προσέγγιση.<sup>14</sup>

Από την άλλη πλευρά, ο *δείκτης καταπληξίας (shock index, SI)* που ορίζεται ως ο λόγος HR / sBP (φ.τ. 0.5 έως 0.7 σε υγιείς ενήλικες), φαίνεται ότι χαρακτηρίζεται από μεγαλύτερη αξιοπιστία σε σύγκριση με την ATLS ταξινόμηση ως προς την διαστρωμάτωση των ασθενών ανάλογα με τη βαρύτητα της αιμορραγίας, τις απαιτήσεις για μετάγγιση και την πρόωμη θνητότητα.<sup>15</sup> Οι Mutschler και συν.<sup>15</sup> σε σύνολο 21853 ενηλίκων τραυματιών που συλλέχθηκαν την βάση δεδομένων TraumaRegister DGU έδειξαν ότι η επιδείνωση του SI σχετίζεται άμεσα με τη βαρύτητα του τραυματισμού, τη θνητότητα, την ανάγκη

αναζωογόνησης με υγρά, την χρήση αγγειοδραστικών παραγόντων, καθώς επίσης και με την ελάττωση της αιμοσφαιρίνης (haemoglobin, Hb), των αιμοπεταλίων (platelet count, PLT) και την παράταση του χρόνου προθρομβίνης (prothrombin time, PT). Στην πολύ πρόσφατη αναθεώρηση των Ευρωπαϊκών κατευθυντήριων οδηγιών για την αντιμετώπιση της σοβαρής αιμορραγίας και διαταραχής του πηκτικού μηχανισμού έπειτα από τραύμα,<sup>16</sup> προτείνεται η χρήση του SI για την εκτίμηση της βαρύτητας της υποογκαιμικής καταπληξίας (Grade 2C).

### ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Σε υποψία καταπληξίας, ο διαγνωστικός έλεγχος θα πρέπει να διενεργείται το ταχύτερο δυνατόν, ώστε να εντοπιστεί η αιτιοπαθογένεια και η πρόωμη έκπτωση της λειτουργικότητας των διαφόρων οργάνων. Συστήνεται η διενέργεια πλήρους εργαστηριακού και απεικονιστικού ελέγχου, ο οποίος πρακτικά δε διαφοροποιείται από αυτόν που εφαρμόζεται ως ρουτίνα κατά την αρχική αξιολόγηση οποιουδήποτε βαρέως πάσχοντα ασθενή.

Ο αρτηριακός καθετηριασμός επιβάλλεται σε όλες τις περιπτώσεις κυκλοφορικής καταπληξίας, καθώς η έντονη περιφερική αγγειοσύσπαση καθιστά την έμμεση μέτρηση της BP αναξιόπιστη, προκειμένου να καταστεί εφικτή αφενός μεν η παρακολούθηση των συνεχών αιμοδυναμικών μεταβολών αφετέρου δε να διευκολύνει την δειγματοληψία για τη διενέργεια αερίων αίματος.

### Δείκτες απαντητικότητας στην χορήγηση υγρών

Η *αναπλήρωση του ενδοαγγειακού όγκου* θεωρείται ως ο ακρογωνιαίος λίθος για την αντιμετώπιση της υποογκαιμικής καταπληξίας. Καθώς οι ζωτικές λειτουργίες συνιστούν μη αξιόπιστους δείκτες της ιστικής άρδευσης σε συνθήκες καταπληξίας, κρίνεται αναγκαία η εφαρμογή δεικτών κατάλληλων να βελτιστοποιήσουν την αναζωογόνηση/αντιμετώπιση των ασθενών που βρίσκονται σε υποογκαιμική καταπληξία.<sup>8,17</sup> Αδρά ως *απαντητικότητα στην χορήγηση υγρών ορίζεται η αύξηση της CO  $\geq 15\%$  κατά την δοκιμασία φόρτισης με υγρά* και σύμφωνα με αυτό οι ασθενείς διακρίνονται σε αυτούς που ανταποκρίνονται και σε αυτούς που δεν ανταποκρίνονται.<sup>11</sup>

### Στατικοί δείκτες απαντητικότητας στην χορήγηση υγρών

Οι στατικοί δείκτες εκτίμησης του ενδοαγγειακού όγκου, όπως η CVP και η PAOP έχουν εφαρμοστεί ευρέως σε πρωτόκολλα αντιμετώπισης ασθενών με τραύμα για την εκτίμηση του προφορτίου της καρδιάς. Σε συνθήκες καταπληξίας, εκτός από τους κλασσικούς αυτούς δείκτες, έχουν επίσης εφαρμοστεί με αξιοπιστία η τελοδιαστολική επιφάνεια της αριστεράς κοιλίας (left ventricular end-diastolic area, LVEDA), η διάμετρος της κάτω κοιλίας

φλέβας (inferior venous cava, IVC) και ο σφαιρικός τελοδιαστολικός όγκος (global end-diastolic volume, GEDV).<sup>3</sup>

**Κεντρική φλεβική πίεση (CVP).** Η CVP χρησιμοποιείται αντί της πίεσης του δεξιού κόλπου (right atrial pressure, RAP) η οποία και αποτελεί την κύρια συνιστώσα του προφορτίου της δεξιάς κοιλίας. Οι περιορισμοί που αφορούν την αξιοπιστία του προσδιορισμού της RAP (δείκτης πίεσης και όχι όγκου, διακύμανση ανάλογα με την ενδοθωρακική πίεση, αγγειακό τόνο ή επάρκεια καρδιακής λειτουργίας) αιτιολογούν και το γεγονός ότι η CVP συνιστά μη-ακριβή και αναξιόπιστο δείκτη εκτίμησης του προφορτίου και της τιτλοποίησης των χορηγούμενων υγρών.<sup>18</sup> Μια σχετική μετά-ανάλυση που περιέλαβε 24 μελέτες σε σύνολο 803 ασθενών έδειξε ότι δεν υπάρχει καμία συσχέτιση μεταξύ της CVP (ή ΔCVP) και της απαντητικότητας στη χορήγηση υγρών.<sup>19</sup> Επιπρόσθετα, θα πρέπει να επισημανθεί ότι η φλεβική επιστροφή δεν μπορεί να μετρηθεί άμεσα στην κλινική πράξη, αλλά περιγράφεται μαθηματικά ως: (Μέση συστηματική πίεση πληρώσεως - πίεση δεξιού κόλπου) / φλεβικές αντιστάσεις. Η σχέση αυτή όμως δεν περιγράφει πλήρως τους παράγοντες που καθορίζουν την φλεβική επιστροφή, καθώς δεν περιλαμβάνει την φλεβική χωρητικότητα, που αποτελεί τον κύριο καθοριστή της CVP.

**Πίεση αποκλεισμού της πνευμονικής αρτηρίας (PAOP).** Θεωρητικά η πίεση αυτή αντανάκλα την τελοδιαστολική πίεση της αριστερής κοιλίας (left-ventricular end-diastolic pressure, LVEDP) υπό την προϋπόθεση ότι οι πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις είναι φυσιολογικές και δεν υπάρχει στένωση της μιτροειδούς βαλβίδας. Επίσης, καθώς η LVEDP είναι δείκτης πίεσης θέτει ως προϋπόθεση ότι υφίσταται γραμμική σχέση μεταξύ πίεσης - όγκου, ενώ στην πραγματικότητα η σχέση αυτή είναι καμπυλόγραμμη. Όπως και με τη CVP, η εξάρτηση της PAOP από άλλες συνυπάρχουσες παραμέτρους (μεταβολή της ευενδοτότητας του μυοκαρδίου, υπερπλήρωση της δεξιάς κοιλίας, περικαρδιακή νόσος και αυξημένη ενδοθωρακική πίεση) περιορίζει σημαντικά την αξιοπιστία της ως δείκτη προφορτίου.<sup>20</sup> Κλινικά δεδομένα δείχνουν ότι η PAOP δεν υπερτερεί ως προς την CVP για την εκτίμηση του προφορτίου,<sup>21</sup> ενώ ανασκοπική μελέτη των Michard και συν.<sup>22</sup> που συνέκρινε την τιμή της PAOP πριν και μετά την αναπλήρωση του ενδοαγγειακού όγκου δεν έδειξε κάποια σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών που ανταποκρίθηκαν και αυτών που δεν ανταποκρίθηκαν στην χορήγηση υγρών στις 7 από τις 9 μελέτες.

**Σφαιρικός τελοδιαστολικός όγκος (GEDV).** Ο GEDV και ο δείκτης αυτού GEDI εκτιμούν την συνολική ποσότητα αίματος μέσα στις καρδιακές κοιλότητες μέσω της μεθόδου της διαπνευμονικής θερμοαραίωσης (PiCCO,

EV1000). Βάση της φυσιολογίας οι GEDV/GEDI σχετίζονται με τον όγκο παλμού, ενώ η ικανότητα του GEDV να προσδιορίζει το προφορτίο καθορίζεται από την φλεβική χωρητικότητα και την ευενδοτότητα των καρδιακών κοιλοτήτων.<sup>22</sup> Μέχρι σήμερα, τα κλινικά δεδομένα που υπάρχουν σχετικά με την αξιοπιστία του στην τιτλοποίηση της αναπλήρωσης του ενδοαγγειακού όγκου είναι περιορισμένα και αντικρουόμενα.<sup>23-25</sup>

**Διάμετρος της κάτω κοίλης φλέβας (IVCd).** Θεωρητικά η αύξηση της IVCd υποδηλώνει την αύξηση του προφορτίου και της πλήρωσης του δεξιού κόλπου, καθώς φαίνεται ότι συσχετίζεται ικανοποιητικά με τη RAP.<sup>26</sup> Η IVC απεικονίζεται υπερηχογραφικά με υποξίφοειδική λήψη και η διάμετρος της μετρείται σε φάση εκπνοής (φ.τ. 15-17mm).<sup>26</sup> Οι βασικοί περιορισμοί της μεθόδου είναι παρόμοιοι με αυτούς που ισχύουν για την RAP συμπεριλαμβανομένης και της ύπαρξης θεωρητικά γραμμικής σχέσης μεταξύ πίεσης-όγκου κατά την μετάδοση της ενδοθωρακικής πίεσης στην IVC. Η υψηλή PEEP, ο αερισμός με χαμηλό αναπνεόμενο όγκο, οι αυτόματες αναπνευστικές προσπάθειες, οι εξάρσεις της ΧΑΠ που οδηγούν στη δημιουργία ενδογενούς PEEP, ο καρδιακός επιποματισμός, η ενδοκοιλιακή υπέρταση, καθώς και άλλοι παράγοντες που παρεμποδίζουν την επιστροφή του αίματος μέσω της IVC περιορίζουν την αξιοπιστία της μεθόδου.<sup>27</sup> Η Αμερικανική Εταιρεία Υπερηχοκαρδιογραφίας<sup>28</sup> συστήνει την μέτρηση της IVCd σε συνδυασμό με τον δείκτη κάτω κοίλης φλέβας (διακύμανση IVCd) για την εκτίμηση της RAP (βλέπε παρακάτω).

**Τελοδιαστολική επιφάνεια της αριστερής κοιλίας (LVEDA).** Μετρείται με διοισοφάγειο υπερηχοκαρδιογράφημα με κεφαλική λήψη 4 κοιλοτήτων. Θεωρητικά η αναπλήρωση του ενδοαγγειακού όγκου σε υποογκαιμικούς ασθενείς επιφέρει αντίστοιχη αύξηση της LVEDA.<sup>29</sup> Σε σύγκριση με άλλους δείκτες της κατάστασης ογκαιμίας των ασθενών οι Tavernier και συν.<sup>30</sup> έδειξαν ότι η LVEDA έχει χαμηλότερη προγνωστική ικανότητα σε σύγκριση με τη διακύμανση της συστολικής πίεσης (AUROC, 0.77; 95%CI, 0.59-0.92 έναντι AUROC, 0.94; 95%CI, 0.81-0.99, αντίστοιχα).

#### Δυναμικοί δείκτες απαντητικότητας στην χορήγηση υγρών

Κατά την τελευταία δεκαετία, το ερευνητικό ενδιαφέρον έχει εστιαστεί στην αλληλεπίδραση καρδιάς-πνευμόνων προκειμένου να προβλεφθεί η απαντητικότητα στην χορήγηση υγρών.

Οι σημαντικότεροι δυναμικοί δείκτες φαίνεται πως είναι η διακύμανση της πίεσης σφυγμού (pulse pressure variation, PPV), της συστολικής πίεσης (systolic pressure variation, SPV) και του όγκου παλμού (stroke volume variation,

SVV).<sup>3</sup> Άλλοι ελπιδοφόροι δυναμικοί δείκτες είναι η *διακύμανση*: α) του τελοεκπνευστικού CO<sub>2</sub> (EtCO<sub>2</sub> variation, ΔEtCO<sub>2</sub>), β) του πληθυσμογραφικού κύματος της σφυγμικής οξυμετρίας (pulse oximetry plethysmographic variation, POPV) και της διαμέτρου της κάτω κοίλης φλέβας (caval index).<sup>3</sup> Παρά όμως την τεκμηριωμένη αξιοπιστία και ακρίβεια των συγκεκριμένων δεικτών, η εφαρμογή τους περιορίζεται σε ασθενείς υπό μηχανικό αερισμό με υψηλούς όγκους (>8 mL/kg) και απουσία αυτόματης αναπνευστικής δραστηριότητας, ενώ οι λαμβανόμενες ενδείξεις καθίστανται αναξιόπιστες όταν συνυπάρχουν αρρυθμίες, δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια ή μειωμένη ευενδοτότητα θώρακα/πνευμόνων.

**Διακύμανση της πίεσης σφυγμού (PPV).** Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση έδειξε ότι η PPV είναι αξιόπιστος δείκτης της απαντητικότητας στη χορήγηση υγρών σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς υπό μηχανικό αερισμό με αναπνεύσιμο όγκο >8 mL/kg (AUROC, 0.94; 95% CI, 0.91-0.95).<sup>31</sup> Το κριτικό όριο για την ανίχνευση της υποογκαιμίας θεωρείται το 13%.<sup>32</sup> Συγκριτικά με άλλους δυναμικούς δείκτες όπως ο SVV και SPV, η PPV φαίνεται ότι χαρακτηρίζεται από μεγαλύτερη αξιοπιστία.<sup>33</sup>

**Διακύμανση της συστολικής πίεσης (SPV).** Η διακύμανση του αρτηριογράμματος κατά τις αναπνευστικές κινήσεις χαρακτηρίζεται από μια προς τα πάνω (delta Up, dUp) και μια προς τα κάτω (delta Down, dDown) συνιστώσα σε σχέση με την βασική τιμή της sBP που λαμβάνεται κατά τη διάρκεια τελοεκπνευστικής παύσης διάρκειας 7-12 sec, ενώ από το άθροισμα αυτών προκύπτει η SPV. Αν και τα βιβλιογραφικά δεδομένα είναι σχετικά περιορισμένα, φαίνεται ότι η dDown συνιστώσα (>5 mm Hg) συνιστά πιο αξιόπιστο δείκτη της απαντητικότητας σε υγρά.<sup>33-34</sup> Το κριτικό όριο για την εκτίμηση της υποογκαιμίας είναι μεταβολή >7.5%.<sup>34</sup>

**Διακύμανση του όγκου παλμού (SVV).** Η SVV είναι ένα φυσιολογικό φαινόμενο κατά το οποίο ο SV αυξάνει κατά την εισπνοή και μειώνεται κατά την εκπνοή, εξαιτίας της επίδρασης της ενδοθωρακικής πίεσης σε σχέση με τον αερισμό θετικών πιέσεων. Όσο υψηλότερο το SVV, τόσο η θετική απάντηση στην χορήγηση υγρών θεωρείται αναμενόμενη. Τυπικά, η μεταβολή > 13% θεωρείται το κριτικό όριο για την ανίχνευση της υποογκαιμίας.<sup>35</sup> Από την μετα-ανάλυση των Zhang και συν.<sup>36</sup> σε σύνολο 23 μελετών πρέκυψε ότι το SVV έχει 18 φορές υψηλότερο διαγνωστικό λόγο πιθανοτήτων (OR, 18.4) για την πρόβλεψη της θετικής ανταπόκρισης στην αναπλήρωση του ενδοαγγειακού όγκου.

**Διακύμανση του τελοεκπνευστικού CO<sub>2</sub> (EtCO<sub>2</sub> variation, ΔEtCO<sub>2</sub>).** Το ΔEtCO<sub>2</sub> υπολογίζεται από τη διαφορά του

EtCO<sub>2</sub> πριν και μετά την εφαρμογή μιας δοκιμαστικής εφάπαξ χορήγησης υγρών. Σε σχετική μελέτη οι Tourin και συν.<sup>37</sup> έδειξαν ότι μια αύξηση της EtCO<sub>2</sub> ≥ 2 mmHg έπειτα από ανύψωση των κάτω άκρων σχετίζεται με θετική απάντηση στην χορήγηση υγρών όπως αυτή αντικατοπτρίζεται στην αύξηση της καρδιακής παροχής (OR, 7.3; 95% CI, 2.7 - 20.2; p =0.01), ενώ οι Monnet και συν.<sup>38</sup> ακολουθώντας παρόμοια μεθοδολογία έδειξαν ότι μια αύξηση της EtCO<sub>2</sub> ≥ 5% προβλέπει μια αύξηση του CI ≥ 15% με ευαισθησία 71% και ειδικότητα 100%. Αν και τα δεδομένα σχετικά με την αξιοπιστία του συγκεκριμένου δείκτη παραμένουν εξαιρετικά περιορισμένα, φαίνεται ότι είναι εξαιρετικά ελπιδοφόρα λαμβάνοντας υπόψη ότι είναι μη επεμβατικός και άμεσα διαθέσιμος δείκτης, τόσο στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών (ΤΕΠ) όσο και στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ).

**Διακύμανση του πληθυσμογραφικού κύματος της σφυγμικής οξυμετρίας (POPV).** Όπως συμβαίνει και με τους δείκτες PPV και SVV, το εύρος του πληθυσμογραφήματος σε συνθήκες μηχανικού αερισμού μεγιστοποιείται κατά την εισπνοή και ελαχιστοποιείται κατά την εκπνοή, ενώ η διαφορά μεταξύ τους ονομάζεται POPV. Οι Cannesson και συν.<sup>39</sup> διαπίστωσαν ότι υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ PPV και POPV (r<sup>2</sup>=0.83; p =0.001). Οι περιορισμοί του συγκεκριμένου δείκτη εντοπίζονται στην αξιοπιστία του λαμβανόμενου σήματος λόγω εξωτερικών παρεμβολών ή σημαντικής αγγειοσύσπασης.<sup>40</sup>

**Δείκτης διακύμανσης της διαμέτρου της κάτω κοίλης φλέβας (caval index).** Η IVCd στην οποία αναφερθήκαμε προηγουμένως επηρεάζεται σημαντικά από τις αναπνευστικές μεταβολές. Το ποσοστό της μεταβολής της διακύμανσης της IVCd είναι γνωστό ως *caval index*. Τα κριτικά όρια για την θετική ανταπόκριση στη χορήγηση υγρών είναι 12-18% σε ασθενείς υπό μηχανικό αερισμό και > 50% σε ασθενείς με αυτόματη αναπνοή.<sup>41</sup> Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση (σε σύνολο 17 μελετών) έδειξε ότι ο συγκεκριμένος δείκτης χαρακτηρίζεται από μέτρια προγνωστική ικανότητα (AUROC, 0.79) ως προς την απαντητικότητα στην χορήγηση υγρών, ενώ η αρνητική δοκιμασία δεν αποκλείει τη θετική ανταπόκριση στη φόρτιση με υγρά.<sup>27</sup> Επιπλέον, τα βιβλιογραφικά δεδομένα από την εφαρμογή του caval index σε ασθενείς με αυτόματο αερισμό είναι αρκετά αντικρουόμενα.<sup>41</sup>

#### Δυναμικοί αιμοδυναμικοί χειρισμοί

Μια διαγνωστική προσέγγιση που κερδίζει ολοένα και περισσότερο ενδιαφέρον είναι η αξιολόγηση της απαντητικότητας στη χορήγηση υγρών μέσω μιας επαγόμενης μεταβολής των αιμοδυναμικών παραμέτρων (SV, SVI, CO, CI) μέσω ενός χειρισμού που μεταβάλλει το προφορτίο,



χωρίς την εξωγενή χορήγηση υγρών.<sup>3</sup>

**Παθητική ανύψωση των κάτω άκρων.** Η παθητική ανύψωση των κάτω άκρων έχει μελετηθεί εκτενώς και φαίνεται ότι σχετίζεται με τη διεύρυνση του ενδοαγγειακού όγκου και την αύξηση της CO.<sup>42</sup> Η μετα-ανάλυση των Monnet και συν.<sup>43</sup> έδειξε ότι η μέθοδος αυτή χαρακτηρίζεται από πολύ ικανοποιητική προγνωστική ικανότητα (AUROC,  $0.95 \pm 0.01$ ) για την θετική ανταπόκριση στην χορήγηση υγρών. Μάλιστα, η αξιοπιστία είναι υψηλότερη όταν η εφαρμογή της δοκιμασίας συνοδεύεται από αύξηση της CVP  $\geq 2\text{mmHg}$ .<sup>18</sup> Παρά το γεγονός ότι η μέθοδος αυτή είναι αρκετά αξιόπιστη και μπορεί να εφαρμοστεί στην πλειονότητα των βαρέως πασχόντων ασθενών ανεξάρτητα από το εάν βρίσκονται υπό μηχανικό ή αυτόματο αερισμό ή έχουν καρδιακές αρρυθμίες, η εφαρμογή της περιορίζεται από το γεγονός ότι χρειάζονται ειδικά νοσοκομειακά κρεβάτια για την ανύψωση των κάτω άκρων.<sup>43</sup>

**Δοκιμασία τελοεκπνευστικού αποκλεισμού (End-expiratory occlusion test, EEO).** Θεωρητικά, η δοκιμασία EEO προλαμβάνει την μείωση του προφορτίου που επέρχεται στην φάση της εισπνοής και κατά αυτόν τον τρόπο συμπεριφέρεται ως δοκιμασία φόρτισης με υγρά. Ο χειρισμός αυτός πραγματοποιείται με την εφαρμογή εκπνευστικής παύσης διάρκειας 15 sec σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς υπό συνθήκες βαθιάς καταστολής. Οι Monnet και συν.<sup>44</sup> έδειξαν ότι η αύξηση της συστηματικής BP  $\geq 5\%$  κατά την εφαρμογή μιας EEO δοκιμασίας μπορεί να προβλέψει την θετική ανταπόκριση στην χορήγηση υγρών με ευαισθησία 87% και ειδικότητα 100%. Η μέθοδος αυτή παραμένει αξιόπιστη όταν εφαρμοστεί και σε ασθενείς με καρδιακές αρρυθμίες.

**Δοκιμασία πρόκλησης κατά την mini-χορήγηση υγρών.** Περιλαμβάνει την εκτίμηση της CO πριν και μετά την δοκιμαστική χορήγηση μικρού όγκου υγρών. Η δοκιμασία αυτή περιγράφηκε για πρώτη φορά το 2010 από τον Muller και συν.<sup>45</sup> και περιλαμβάνει την εκτίμηση της CO από την χρονική συνιστώσα της ταχύτητας ροής από την αορτή πριν και μετά την ταχεία έγχυση 100 ml κολλοειδών σε 1 min. Σε ασθενείς χωρίς αρρυθμίες, υπό βαθιά καταστολή και υπό μηχανικό αερισμό, η μέθοδος αυτή έχει εξαιρετική αξιοπιστία (AUROC = 0.92, 95%CI, 0.78–0.98;  $r = 0.81$ ;  $p = 0.0001$ ).

Συνεπώς η απαντητικότητα στην χορήγηση των υγρών είναι μια δυναμική διαδικασία, η οποία προϋποθέτει την συνεχή εκτίμηση της κλινικής κατάστασης των ασθενών. Οι διάφορες δοκιμασίες μπορούν να εφαρμοστούν σε 3 διακριτά στάδια: 1) παρατήρηση του ασθενή σε μια συγκεκριμένη χρονική φάση (κλινική εκτίμηση ή αξιολόγηση στατικών παραμέτρων), 2) δυναμικές μεταβολές εξαιτίας μικρών αλλαγών του συστήματος (αναπνευστικές μεταβο-

λές σε φυσιολογικές παραμέτρους) και 3) δυναμικές μεταβολές λόγω μεγαλύτερων μεταβολών του συστήματος (π.χ. παθητική ανύψωση κάτω άκρων).<sup>17</sup>

## ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Ο βασικός στόχος της αντιμετώπισης της υποογκαιμικής καταπληξίας (όπως άλλωστε και των άλλων μορφών καταπληξίας) είναι η αποκατάσταση της μικροκυκλοφορίας αυξάνοντας τη διαθεσιμότητα οξυγόνου στους ιστούς ώστε να αποφευχθεί η εγκατάσταση κυτταρικού θανάτου.<sup>11</sup> Αυτό μπορεί να επιτευχθεί μέσω της βελτιστοποίησης της προσφοράς οξυγόνου, τον περιορισμό της περαιτέρω απώλειας του αίματος και την αναζωογόνηση με υγρά.<sup>11</sup> Ακρογωνιαίος λίθος της αποκατάστασης της κυκλοφορίας σε υποογκαιμική καταπληξία είναι η ταχεία χορήγηση υγρών με σκοπό την αποκατάσταση του ενδοαγγειακού όγκου. Κλινικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι σε ασθενείς με μη ελεγχόμενη απώλεια αίματος, η επιθετική αναζωογόνηση με υγρά θα πρέπει να έπεται της προσωρινής ή οριστικής αποκατάστασης της αιμορραγίας.<sup>46</sup> Ο χειρουργικός έλεγχος της αιμορραγίας είναι άμεση προτεραιότητα σε περιπτώσεις συνεχιζόμενης αιμορραγίας. Μέχρι όμως τον οριστικό έλεγχο της αιμορραγίας, θα πρέπει να καταβάλλεται κάθε προσπάθεια να αποφευχθεί η ιστική υποξία, η φλεγμονώδης αντίδραση και η πολυοργανική ανεπάρκεια. Αυτό επιτυγχάνεται με την αναζωογόνηση με υγρά, την χορήγηση αγγειοδραστικών παραγόντων και την μετάγγιση αίματος. Σύμφωνα με την πολύ πρόσφατη αναθεώρηση των Ευρωπαϊκών κατευθυντήριων οδηγιών για την αντιμετώπιση της σοβαρής αιμορραγίας και διαταραχής του πηκτικού μηχανισμού έπειτα από τραύμα,<sup>16</sup> προτείνονται τα κάτωθι:

**Αναπλήρωση υγρών.** Συστήνεται η χορήγηση ισότονων κρυσταλλοειδών διαλυμάτων σε ασθενή με υποογκαιμική καταπληξία λόγω αιμορραγίας. (Grade 1A).

Τα χορηγούμενα κρυσταλλοειδή θα πρέπει να είναι ισορροπημένα ηλεκτρολυτικά διαλύματα προς αποφυγή αναπλήρωσης με φυσιολογικό ορό (Grade 1B). Γενικά το είδος των χορηγούμενων κρυσταλλοειδών επιλέγεται με βάση τα εργαστηριακά ευρήματα και την κατάσταση της οξεοβασικής ισορροπίας του ασθενή, καθώς επίσης και τον απαιτούμενο όγκο προς χορήγηση.

Συστήνεται επίσης περιορισμένη χορήγηση κολλοειδών προς αποφυγή της ανεπιθύμητης επίδρασής τους στην αιμόσταση (Grade 1C). Η αναζωογόνηση με περιορισμένο όγκο υγρών συστήνεται με σκοπό την διατήρηση της συστηματικής BP σε αποδεκτά επίπεδα μέχρι τον οριστικό έλεγχο της αιμορραγίας (Grade 1B).

Εφόσον η πρακτική αυτή αποτύχει παρά την χορήγηση αγγειοδραστικών ή εφόσον καθίσταται αναγκαία η μαζική αναπλήρωση του ενδοαγγειακού όγκου, τότε αυτή μπορεί να επιτευχθεί με ισορροπημένα ηλεκτρολυτικά διαλύμα-

τα και/ή κολλοειδή.<sup>47</sup> Μια αναδρομική μελέτη έδειξε ότι η αναπλήρωση με τουλάχιστον 1L κρυσταλλοειδών ανά μονάδα ερυθρών (red blood cell count, RBC) επιδρά θετικά στη συνολική θνητότητα.<sup>48</sup> Τα υπέρτονα διαλύματα δεν φαίνεται να υπερτερούν έναντι των χαμηλότερου κόστους κρυσταλλοειδών, ενώ η θέση των κολλοειδών σε περίπτωση μη επιτυχούς αποκατάστασης της συστηματικής BP με την χορήγηση κρυσταλλοειδών, παραμένει ασαφής.<sup>47</sup> Επίσης τα δεδομένα δείχνουν ότι ενώ τα υπέρτονα διαλύματα NaCl είναι ασφαλή, δε βελτιώνουν την επιβίωση ούτε τη νευρολογική έκβαση των ασθενών.

Σε ασθενείς με **υποογκαιμική καταπληξία λόγω απώλειας υγρών**, το ακριβές έλλειμμα του ενδοαγγειακού όγκου δεν μπορεί να προσδιοριστεί άμεσα. Η αναπλήρωση του ενδοαγγειακού όγκου ξεκινάει με μια άμεση έγχυση 2 L ισότονων κρυσταλλοειδών, η οποία στη συνέχεια τιτλοποιείται ανάλογα με τους κλινικούς δείκτες και την εφαρμογή εξειδικευμένου monitoring.

**Αγγειοδραστικοί και ινότροποι παράγοντες.** Σε περίπτωση υπότασης απειλητικής για τη ζωή του ασθενή, συστήνεται η χορήγηση αγγειοδραστικών παραγόντων με σκοπό την διατήρηση της αρτηριακής πίεσης σε ασφαλή επίπεδα (Grade 1C). Η *νοραδρεναλίνη* χρησιμοποιείται για την αποκατάσταση τόσο της σηπτικής, όσο και της υποογκαιμικής καταπληξίας, ενώ πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι η έγχυση νοραδρεναλίνης μειώνει την ποσότητα υγρών αναζωογόνησης προκειμένου να επιτευχθεί ένας συγκεκριμένος στόχος BP και σχετίζεται με μικρότερη απώλεια αίματος και βελτίωση της επιβίωσης.<sup>49,50</sup>

Αν και τα δεδομένα σχετικά με την χορήγηση *βαζοπρεσσίνης* σε υποογκαιμικούς ασθενείς είναι περιορισμένα, από μια καλά σχεδιασμένη τυχαιοποιημένη μελέτη προκύπτει ότι η χορήγηση χαμηλής δόσης βαζοπρεσσίνης μειώνει την αναπλήρωση υγρών, χωρίς να επηρεάζει την εκδήλωση πολυοργανικής ανεπάρκειας και τη θνητότητα των ασθενών στις 30 μέρες.<sup>51</sup> Γενικά σε υποογκαιμική καταπληξία η χορήγηση αγγειοδραστικών παραγόντων θα πρέπει να εφαρμόζεται επιλεκτικά, καθώς μπορεί να επιβαρύνει σημαντικά την ιστική άρδευση.

**Συστηματική αρτηριακή πίεση.** Συστήνεται η «ελεγχόμενη» υπόταση (στόχος sBP 80–90mmHg (mBP 50–60mmHg) μέχρι τον πλήρη έλεγχο της αιμορραγίας (Grade 1C).

Η εφαρμογή **περιορισμένης αναπλήρωσης υγρών και ελεγχόμενης υπότασης** συστήνεται στα αρχικά στάδια αντιμετώπισης της υπότασης λόγω μαζικής αιμορραγίας προκειμένου να περιοριστεί η περαιτέρω η σημαντική απώλεια αίματος, έως ότου ελεγχθεί οριστικά το αιμορραγικό αίτιο (*Damage Control Resuscitation, DCR*).<sup>9,52</sup> Παρόλα αυτά ακόμη δεν υπάρχουν ισχυρές κλινικές ενδείξεις που να τεκμηριώνουν την αποτελεσματικότητα της συγκεκριμένης προσέγγισης.<sup>53,54</sup>

**Αιμοσφαιρίνη.** Συστήνεται η διενέργεια επαναλαμβανόμενων μετρήσεων Hb, καθώς η αρχική τιμή Hb, ενδέχεται να καλύπτει την συνεχιζόμενη αιμορραγία (Grade 1B). Επίσης συστήνεται η διατήρηση της Hb μεταξύ 70 έως 90 g/L. (Grade 1C)

**Έλεγχος πηκτικού μηχανισμού.** Συστήνεται η διενέργεια ενδεδειχούς ελέγχου του πηκτικού μηχανισμού και της αιμόστασης, τόσο σε αρχικά στάδια όσο και κατά την εξέλιξη της αιμορραγίας, χρησιμοποιώντας κλασικούς δείκτες (PT, PTT, INR, PLT, ινωδογόνο) και θρομβοελαστογραφία (viscoelastic method, VEM) (Grade 1C).

**Πρωτόκολλο μαζικής μετάγγισης.** Σε ασθενείς με αιμορραγική καταπληξία επιβάλλεται η έγκαιρη μετάγγιση με αναλογία 1:1:2 FFP-PLT-RBC (Grade 1C).

Συστήνεται η αναπλήρωση PLT προκειμένου να διατηρηθούν τα επίπεδα των PLT > 50 × 10<sup>9</sup>/L (>100 × 10<sup>9</sup>/L σε εξελισσόμενη αιμορραγία ή κρανιοεγκεφαλική κάκωση). (Grade 1C & 2C, αντίστοιχα).

Συστήνεται η χορήγηση 3–4 g ινωδογόνου (fibrinogen, FIB) επί ενδείξεων λειτουργικής ανεπάρκειας του ινωδογόνου από το VEM και τον εργαστηριακό προσδιορισμό των επιπέδων FIB πλάσματος (Grade 2C). Εφόσον τα επίπεδα FIB είναι φυσιολογικά, προτείνεται η χορήγηση συμπυκνωμένου συμπλέγματος προθρομβίνης (prothrombin complex concentrate, PCC) σε ασθενή που αιμορραγεί, με βάση την όψιμη επιβάρυνση του πηκτικού μηχανισμού σύμφωνα με τις ενδείξεις του VEM. (Grade 2C).

Επίσης συστήνεται η χορήγηση τρανξεναμικού οξέος (tranexamic acid, TXA) σε τραυματίες που αιμορραγούν ή διατρέχουν υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας εντός των πρώτων 3 ωρών από την κάκωση (δόση φόρτισης 1 g σε 10 min και στη συνέχεια 1 g σε 8 h) (Grade 1A).

**Επίπεδα γαλακτικών ορού και έλλειμμα βάσεως.** Συστήνεται η παρακολούθηση των επιπέδων γαλακτικών και του ελλείμματος βάσεως, καθώς συνιστούν ευαίσθητους δείκτες αξιολόγησης της έκτασης της αιμορραγίας και της κυκλοφορικής καταπληξίας (Grade 1B).

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η επιτυχής προσέγγιση και αντιμετώπιση της υποογκαιμικής καταπληξίας προϋποθέτει την έγκαιρη αναγνώρισή της, την εκτίμηση του βαθμού επιβάρυνσης της κυκλοφορίας και την αποκατάσταση του κυκλοφορούντος όγκου αίματος, προκειμένου να αποφευχθεί η μη-αναστρέψιμη ιστική βλάβη και κατά συνέπεια η πολυοργανική ανεπάρκεια. Ο προσδιορισμός της απαντητικότητας της κυκλοφορίας στην χορήγηση υγρών είναι εξαιρετικά σημαντικός προκειμένου να αποφευχθεί η υπερφόρτωση με υγρά και οι δυσμενείς συνέπειες αυτής. Από φυσιολογικής σκοπιάς οι δυναμικοί δείκτες θεωρούνται περισσότερο αξιόπιστοι σε σύγκριση με τους στατικούς δείκτες. Η αναπλήρωση υγρών, η υποστήριξη της κυκλοφορίας με αγγειοδραστι-

κούς / ινότροπους παράγοντες και ο έλεγχος της υποογκαιμίας /αιμορραγίας συνιστούν τους βασικούς άξονες της αντιμετώπισης. Αναμφίβολα απαιτείται πιο ισχυρή κλινική

τεκμηρίωση τόσο της διαγνωστικής όσο και της θεραπευτικής προσέγγισης της υποογκαιμικής καταπληξίας με σκοπό της βελτιστοποίηση της έκβασης των ασθενών.

## ABSTRACT

### Hypovolemic shock

Georgia Tsousi

Hypovolemic shock is a common and life-threatening clinical entity in acute care setting. Intravascular volume depletion leads to decreased venous return to the heart which in turn has an adverse effect on tissue perfusion. In early stages this is reversible but as shock progresses and remains inappropriately addressed it evolves to irreversible cellular death. A variety of clinical findings is encountered depending on underlying aetiology of shock, previous functional status of the involved organic systems, correspondence to counteracting mechanisms and the severity of multiple organ failure. Since traditional physical examination findings constitute non accurate predictors of tissue perfusion/oxygenation, the use of static and dynamic tests of fluid responsiveness is of paramount importance for optimization of management of hypovolemic individuals. The basic goal of circulatory shock therapy is the restoration of effective perfusion to vital organs and tissues before the onset of cellular injury. There are three goals in emergency with hypovolemic shock including maximizing oxygen delivery, control further blood loss, aggressive fluid resuscitation, vasoactive drugs use and blood /blood products transfusion. Definitive surgical management is an absolute priority in cases of ongoing bleeding.

**Key words:** hypovolemic shock, bleeding, resuscitation, transfusion, fluid responsiveness, tissue perfusion

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Choi SB, Cho JY, Park JS, Kim DW. ATLS Hypovolemic shock classification by prediction of blood loss in rats using regression models. *Shock* 2016;46:92-8.
- Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 2014;40:1795-815.
- Jalil BA, Cavallazzi R. Predicting fluid responsiveness: A review of literature and a guide for the clinician. *Am J Emerg Med* 2018;36:2093-102.
- Annane D, Siami S, Jaber S, Martin C, Elatrous S, Declère AD, et al. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: The CRIS-TAL randomized trial. *JAMA* 2013;310:1809-17.
- Worthley LI. Shock: a review of pathophysiology and management. Part I. *Crit Care Resusc* 2000;2:55-65.
- Guyton AC. An overall analysis of cardiovascular regulation. *Anesth Analg* 1977;56:761-8.
- Bonanno FG. Hemorrhagic shock: The "physiology approach". *J Emerg Trauma Shock*. 2012;5:285-95.
- Suresh MR, Chung KK, Schiller AM, Holley AB, Howard JT, Convertino VA. Unmasking the Hypovolemic Shock Continuum: The Compensatory Reserve. *J Intensive Care Med* 2019;34:696-706.
- Kalkwarf KJ, Cotton BA. Resuscitation for hypovolemic shock. *Surg Clin North Am* 2017;97:1307-21.
- Armstead WM. Cerebral blood flow autoregulation and dysautoregulation. *Anesthesiol Clin* 2016;34:465-77.
- Gruartmonera G, Mesquida J, Ince C. Fluid therapy and the hypovolemic microcirculation. *Curr Opin Crit Care* 2015;21:276-84.
- Mutschler M, Paffrath T, Wölfl C, Probst C, Nienaber U, Schipper IB, Bouillon B, Maegele M. The ATLS(®) classification of hypovolaemic shock: a well established teaching tool on the edge? *Injury* 2014;45 Suppl 3:S35-8.
- Fröhlich M, Mutschler M, Caspers M, Nienaber U, Jäcker V, Driessen A, Bouillon B, Maegele M; TraumaRegister DGU. Trauma-induced coagulopathy upon emergency room arrival: still a significant problem despite increased awareness and management? *Eur J Trauma Emerg Surg* 2019;45:115-24.
- Mutschler M, Nienaber U, Brockamp T, Wafaisade A, Wyen H, Peiniger S, Paffrath T, Bouillon B, Maegele M; TraumaRegister DGU. A critical reappraisal of the ATLS classification of hypovolaemic shock: does it really reflect clinical reality? *Resuscitation* 2013;84:309-13.
- Mutschler M, Nienaber U, Münzberg M, Wölfl C, Schoechl H, Paffrath T, Bouillon B, Maegele M; TraumaRegister DGU. The Shock Index revisited - a fast guide to transfusion requirement? A retrospective analysis on 21,853 patients derived from the TraumaRegister DGU. *Crit Care* 2013;17:R172.
- Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Duranteau J, Filipescu D, Hunt BJ, Komadina R, Maegele M, Nardi G, Riddez L, Samama CM, Vincent JL, Rossaint R. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care* 2019;23(1):98.
- Bentzer P, Griesdale DE, Boyd J, MacLean K, Sirounis D, Ayas NT. Will This Hemodynamically Unstable Patient Respond to a Bolus of Intravenous Fluids? *JAMA* 2016;316:1298-309.
- Marik PE, Baram M, Vahid B. Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. *Chest* 2008;134:172-8.
- Marik PE, Cavallazzi R. Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense. *Crit Care Med* 2013;41:1774-81.
- Kumar A, Anel R, Bunnell E, Zanotti S, Habet K, Haery C, et al. Preload-independent mechanisms contribute to increased stroke volume following large volume saline infusion in normal volunteers: a prospective interventional study. *Crit Care* 2004;8:R128-36.
- Osman D, Ridet C, Ray P, Monnet X, Anguel N, Richard C, et al.

- Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. *Crit Care Med* 2007;35:64–8.
22. Michard F, Teboul JL. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest* 2002;121:2000–8.
  23. Endo T, Kushimoto S, Yamanouchi S, Sakamoto T, Ishikura H, Kitazawa Y, et al. Limitations of global end-diastolic volume index as a parameter of cardiac preload in the early phase of severe sepsis: a subgroup analysis of multicenter, prospective observational study. *J Intensive Care* 2013;1:11.
  24. Broch O, Renner J, Gruenewald M, Meybohm P, Hocker J, Schottler J, et al. Variation of left ventricular outflow tract velocity and global end-diastolic volume index reliably predict fluid responsiveness in cardiac surgery patients. *J Crit Care* 2012;27:325.e7–325.e13.
  25. Trof RJ, Danad I, Groeneveld AJ. Global end-diastolic volume increases to maintain fluid responsiveness in sepsis-induced systolic dysfunction. *BMC Anesthesiol* 2013;13:12.
  26. Agarwal R, Bouldin JM, Light RP, Garg A. Inferior vena cava diameter and left atrial diameter measure volume but not dry weight. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1066–72.
  27. Long E, Oakley E, Duke T, Babl FE, Paediatric Research in Emergency Departments International C. Does respiratory variation in inferior vena cava diameter predict fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis. *Shock* 2017;47:550–9.
  28. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afzalpoor A, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1–39.e14.
  29. Feissel M, Michard F, Mangin I, Ruyer O, Faller JP, Teboul JL. Respiratory changes in aortic blood velocity as an indicator of fluid responsiveness in ventilated patients with septic shock. *Chest* 2001;119:867–73.
  30. Tavernier B, Makhotine O, Lebuffe G, Dupont J, Scherpereel P. Systolic pressure variation as a guide to fluid therapy in patients with sepsis-induced hypotension. *Anesthesiology* 1998;89:1313–21.
  31. Yang X, Du B. Does pulse pressure variation predict fluid responsiveness in critically ill patients? A systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2014;18:650.
  32. Grassi P, Lo Nigro L, Battaglia K, Barone M, Testa F, Berlot G. Pulse pressure variation as a predictor of fluid responsiveness in mechanically ventilated patients with spontaneous breathing activity: a pragmatic observational study. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth* 2013;5:98–109.
  33. Preisman S, Kogan S, Berkenstadt H, Perel A. Predicting fluid responsiveness in patients undergoing cardiac surgery: functional haemodynamic parameters including the Respiratory Systolic Variation Test and static preload indicators. *Br J Anaesth* 2005;95:746–55.
  34. Qiao H, Zhang J, Liang WM. Validity of pulse pressure and systolic blood pressure variation data obtained from a Datex Ohmeda S/5 monitor for predicting fluid responsiveness during surgery. *J Neurosurg Anesthesiol* 2010;22:316–22.
  35. Myatra SN, Prabu NR, Divatia JV, Monnet X, Kulkarni AP, Teboul JL. The changes in pulse pressure variation or stroke volume variation after a “tidal volume challenge” reliably predict fluid responsiveness during low tidal volume ventilation. *Crit Care Med* 2016;45:415–21.
  36. Zhang Z, Lu B, Sheng X, Jin N. Accuracy of stroke volume variation in predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis. *J Anesth Dec* 2011;25:904–16.
  37. Toupin F, Clairoux A, Deschamps A, Lebon JS, Lamarche Y, Lambert J, et al. Assessment of fluid responsiveness with end-tidal carbon dioxide using a simplified passive leg raising maneuver: a prospective observational study. *Can J Anaesth* 2016;63:1033–41.
  38. Monnet X, Bataille A, Magalhaes E, Barrois J, Le Corre M, Gosset C, et al. End-tidal carbon dioxide is better than arterial pressure for predicting volume responsiveness by the passive leg raising test. *Intensive Care Med* 2013;39:93–100.
  39. Cannesson M, Besnard C, Durand PG, Bohe J, Jacques D. Relation between respiratory variations in pulse oximetry plethysmographic waveform amplitude and arterial pulse pressure in ventilated patients. *Crit Care* 2005;9:R562–8.
  40. Monnet X, Lamia B, Teboul JL. Pulse oximeter as a sensor of fluid responsiveness: do we have our finger on the best solution? *Crit Care* 2005;9:429–30.
  41. Airapetian N, Maizel J, Alyamani O, Mahjoub Y, Lorne E, Levrard M, et al. Does inferior vena cava respiratory variability predict fluid responsiveness in spontaneously breathing patients? *Crit Care* 2015;19:400.
  42. Benomar B, Ouattara A, Estagnasie P, Brusset A, Squara P. Fluid responsiveness predicted by noninvasive bioreactance-based passive leg raise test. *Intensive Care Med* 2010;36:1875–81.
  43. Monnet X, Rienzo M, Osman D, Anguel N, Richard C, Pinsky MR, et al. Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill. *Crit Care Med* 2006;34:1402–7.
  44. Monnet X, Osman D, Ridet C, Lamia B, Richard C, Teboul JL. Predicting volume responsiveness by using the end-expiratory occlusion in mechanically ventilated intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2009;37:951–6.
  45. Muller L, Louart G, Bousquet PJ, Candela D, Zoric L, de La Coussaye JE, et al. The influence of the airway driving pressure on pulsed pressure variation as a predictor of fluid responsiveness. *Intensive Care Med* 2010;36:496–503.
  46. Mitchell JP, Schuller D, Calandrino FS, Schuster DP. Improved outcome based on fluid management in critically III patients requiring pulmonary artery catheterization. *Am J Respir Crit Care Med* 1992;145:990–8.
  47. Wang CH, Hsieh WH, Chou HC, Huang YS, Shen JH, Yeo YH, Chang HE, Chen SC, Lee CC. Liberal versus restricted fluid resuscitation strategies in trauma patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *Crit Care Med* 2014;42:954–61.
  48. Spoerke N, Michalek J, Schreiber M, Brasel KJ, Vercruyse G, MacLeod J, Dutton RP, Duchesne JC, McSwain NE, Muskat P, et al. Crystalloid resuscitation improves survival in trauma patients receiving low ratios of fresh frozen plasma to packed red blood cells. *J Trauma* 2011;71:S380–3.
  49. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock 2016. *Crit Care Med* 2017;45:486–552.
  50. Harrois A, Baudry N, Huet O, Kato H, Dupic L, Lohez M, Zioli M, Vicaut E, Duranteau J. Norepinephrine decreases fluid requirements and blood loss while preserving intestinal villi microcirculation during fluid resuscitation of uncontrolled hemorrhagic shock in mice. *Anesthesiology* 2015;122:1093–102.
  51. Cohn SM, McCarthy J, Stewart RM, Jonas RB, Dent DL, Michalek JE. Impact of low-dose vasopressin on trauma outcome: prospective randomized study. *World J Surg*. 2011;35:430–9.
  52. Sampalis JS, Tamim H, Denis R, Boukas S, Ruest SA, Nikolis A, Lavoie A, Fleischer D, Brown R, Mulder D, et al. Ineffectiveness of on-site intravenous lines: is prehospital time the culprit? *J Trauma* 1997;43:608–15.
  53. Schreiber MA, Meier EN, Tisherman SA, Kerby JD, Newgard CD,

- Brasel K, Egan D, Witham W, Williams C, Daya M, et al. A controlled resuscitation strategy is feasible and safe in hypotensive trauma patients: results of a prospective randomized pilot trial. *J Trauma Acute Care Surg* 2015;78:687-95.
54. Lou X, Lu G, Zhao M, Jin P. Preoperative fluid management in traumatic shock: a retrospective study for identifying optimal therapy of fluid resuscitation for aged patients. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e9966.

