



CHOC HÉMORRAGIQUE : VASOPRESSEURS D'EMBLÉE

Marie-Pierre Poloujadoff

SAMU 93, CHU Avicenne, 125 rue de Stalingrad, 93000 Bobigny. E.mail :
poloujadoff@gmail.com

INTRODUCTION

Le traitement du choc hémorragique non contrôlé dans la phase préchirurgicale est à l'origine de controverses [1, 2]. Il vise à maintenir l'organisme dans un état hémodynamique compatible avec la survie du patient en attendant le traitement définitif de l'étiologie et repose actuellement sur le remplissage vasculaire, mais le type de soluté à utiliser, et les différents objectifs tensionnels de la réanimation sont très discutées [3]. D'autre part, l'utilisation des catécholamines, notamment la noradrénaline, n'est pas clairement définie dans la prise en charge initiale du choc hémorragique non contrôlé.

1. PHYSIOPATHOLOGIE

L'hémorragie est en effet à l'origine d'une perte de volume sanguin total à laquelle l'organisme s'adapte par une stimulation sympathique intense, qui provoque une augmentation du retour veineux par une vasoconstriction veineuse, un transfert interstitiel d'eau et de sel, une hausse de la pression artérielle par vasoconstriction artérielle, et une augmentation des performances cardiaques par inotropisme et chronotropisme positifs. Cette stimulation sympathique engendre donc une redistribution du volume sanguin vers les organes dits nobles que sont le cœur et le cerveau, au détriment des circulations splanchniques, rénales et musculo-cutanées, afin de maintenir un transport en oxygène adapté aux besoins myocardiques et cérébraux. La vasoconstriction veineuse est à l'origine d'une augmentation du retour veineux vers le cœur droit qui améliore le volume d'éjection du ventricule droit, augmentant ainsi la précharge cardiaque gauche et par voie de conséquence le débit cardiaque. Le volume non contraint étant défini comme le volume sanguin n'exerçant pas de pression en temps normal sur les parois veineuses très compliantes, le volume contraint représente le surplus ajouté à ce volume, et qui exerce donc une tension sur ces parois. La vasoconstriction veineuse au cours de l'hémorragie augmentera la part du volume contraint par rapport au volume non contraint, générant ainsi une pression motrice plus importante depuis la périphérie vers le cœur droit. Ceci est le fondement

de la majorité des interventions thérapeutiques que sont le remplissage (hausse du volume contraint par augmentation du volume veineux global), le pantalon antichoc (hausse de la contrainte pariétale veineuse des membres inférieurs) et les catécholamines (hausse de la contrainte pariétale veineuse). Par ailleurs, la stimulation sympathique va engendrer une mobilisation du liquide interstitiel vers le secteur intra-vasculaire, ce mouvement ayant pour but de reconstituer une partie du volume plasmatique total et donc d'augmenter le retour veineux. Il initie donc l'hémodilution constatée au cours d'une hémorragie.

2. OBJECTIFS THÉRAPEUTIQUES

Afin d'éviter l'arrêt cardiaque par désamorçage, et de limiter l'hypo-perfusion tissulaire, à l'origine des décès retardés par syndrome de défaillance multi-viscérale, la première intervention thérapeutique à entreprendre est le remplissage vasculaire.

Cependant un nombre important de travaux révèle les effets délétères d'un remplissage massif au cours de la phase initiale du choc hémorragique. Sur modèle animal, le remplissage massif initial, est à l'origine de l'augmentation du débit de saignement, de la dilution des facteurs de coagulation, d'une acidose, et d'une augmentation de la mortalité [4]. Un autre travail a montré que l'absence de réanimation du choc hémorragique chez le rat entraîne le décès de tous les animaux, alors qu'un remplissage modéré améliore significativement la survie. Dans ce travail, un remplissage massif conduisait à des valeurs de pression artérielle élevées, mais aggravait le pronostic en augmentant le débit de saignement [5].

Lors d'une étude randomisée sur 598 patients présentant une hypotension artérielle d'origine hémorragique traumatique, un groupe recevant un remplissage précoce a été comparé à un groupe sans remplissage avant la prise en charge chirurgicale. Les auteurs ont montré qu'il existait une surmortalité dans le groupe traité par un remplissage vasculaire précoce, et une augmentation significative du nombre de jours d'hospitalisation dans ce groupe. Les complications - insuffisance rénale, syndrome de détresse respiratoire aiguë, coagulation intra-vasculaire disséminée, syndrome de défaillance multi-viscérale - étaient également plus nombreuses dans le groupe traité par un remplissage vasculaire massif [1]. Un autre travail sur 6 855 patients traumatisés a montré que le remplissage vasculaire pré hospitalier n'influe pas sur le pronostic des patients, seule la sévérité du traumatisme était le déterminant de la mortalité de ces patients [6].

Des arguments expérimentaux sur modèles animaux et des études de cohortes de patients laissent supposer que l'organisme pourrait supporter un certain degré d'hypoperfusion tissulaire avant le contrôle chirurgical du saignement. La notion d'hypotension « contrôlée » ou « permissive » a tendance donc actuellement à se dégager dans le traitement initial du choc hémorragique [7]. Le but de la réanimation n'est plus d'obtenir un remplacement de la volémie et de recouvrer une pression artérielle normale, mais de maintenir une pression de perfusion, en évitant le désamorçage de la pompe cardiaque. La pression artérielle moyenne optimum dans le cadre d'un choc hémorragique non contrôlé isolé non associé à un traumatisme crânien serait de 40 à 60 mmHg.

Cependant, la traumatologie étant le principal pourvoyeur de choc hémorragique, ce dernier est donc fréquemment associé à un traumatisme crânien. Or, il

est largement démontré que l'hypotension artérielle est un facteur pronostique très péjoratif chez le patient porteur de traumatisme crânien avec une mortalité multipliée par trois lorsque la pression artérielle systolique reste inférieure à 90 mmHg. Dans un certain nombre de cas, le seul remplissage vasculaire peut donc s'avérer insuffisant pour atteindre l'objectif tensionnel fixe, mais peut également être totalement inefficace. Compte tenu de l'existence de la vasoplégie et de la dysfonction myocardique que l'on peut observer lors du choc hémorragique, l'utilisation d'un agent inotrope et vasoconstricteur semble licite. En effet, elle pourrait permettre de potentialiser les effets du remplissage, ce d'autant qu'une vasoconstriction veineuse est supposée améliorer la précharge par augmentation du retour veineux.

3. LES SOLUTÉS DE REMPLISSAGE : INTÉRÊT ET EFFETS DÉLÉTÈRES

Outre l'objectif tensionnel de la réanimation, le choix du soluté utilisé fait également l'objet d'une controverse. En effet il existe trois grands types de solutés de remplissage disponibles sur le marché : les solutés cristalloïdes isotoniques, les solutés colloïdes, et les solutés cristalloïdes hypertoniques associés ou non à des macromolécules. En fonction du type de molécules, et de leur concentration, l'efficacité volémique et la persistance intravasculaire peuvent varier d'un rapport de 1 à 10, de même que leur coût. De plus, leurs effets indésirables pourront être bien différents : phénomènes allergiques, altération de la coagulation, de la fonction rénale, volumes nécessaires inadaptés, perturbations ioniques.

Il est nécessaire, pour établir un schéma thérapeutique, et de décider ou non d'utiliser un vasopresseur, de connaître les mécanismes d'action et les conséquences de l'utilisation de ces différents solutés.

Les solutions cristalloïdes ont un pouvoir d'expansion volémique faible, notamment par rapport aux colloïdes. Un remplissage par cristalloïdes nécessite environ 3 fois plus de volume qu'un remplissage par colloïdes, et aura des effets plus transitoires. Les deux types de solutions disponibles qui paraissent appropriées pour le traitement du choc hémorragique sont le sérum physiologique et le Ringer lactate. Compte tenu de leur composition simple, ces solutions sont peu coûteuses, non allergisantes, et n'ont pas d'effet toxique propre. Mais même si elles ont longtemps été considérées comme n'ayant aucun effet sur la coagulation, une hypercoagulabilité après administration de cristalloïdes a été récemment démontrée et pourrait être due à un déséquilibre entre les protéines activées de la coagulation et les protéines naturelles anticoagulantes, parmi lesquelles la réduction de l'antithrombine est la plus importante [8].

Les solutions colloïdes contiennent de grandes molécules qui augmentent la persistance du liquide perfusé dans la circulation. Les quatre grands types de solutions disponibles - dextrans, gélatines, hydroxy-ethyl-amidons (HEA) et l'albumine - présentent une importance et une durée d'expansion volémique variables en fonction du colloïde considéré. Les dextrans, polysaccharides d'origine bactérienne, présentent des problèmes potentiels très importants, notamment de réaction anaphylactique [9], et ne sont donc pas des solutés de choix pour le remplissage vasculaire, et ne sont même pas disponibles en Europe. Les gélatines fluides modifiées, produits de dégradation du collagène, solutions iso-oncotiques dont le pouvoir expandeur est inférieur à celui des dextrans et de durée d'action relativement courte, sont facilement disponibles

et donc bon marché. Leur bonne tolérance évite les limitations dans leur administration, même si elles peuvent être toutefois responsables de réactions anaphylactoïdes et d'altération de la coagulation par altération de la fermeté du caillot [10]. Mais ces composés étant issus de protéines animales, le risque de transmission de maladies ne peut être exclu. Les Hydroxyethylamidons (HEA) ou hydroxyethylstarch (HES) sont des solutions polydispersées de polysaccharides naturels modifiés, dérivées de l'amylopectine de maïs. Leurs propriétés physico-chimiques dépendent de leur degré d'hydroxyethylation, qui est le déterminant principal de leur demi-vie, et de leur poids moléculaire qui détermine leur activité colloïdale. Les effets secondaires à type de réaction anaphylactique sont plus rares qu'avec les gélatines ou les dextrans, mais les troubles engendrés sur l'hémostase sont plus importants. L'administration d'une quantité massive d'HEA doit être évitée de part les risques d'une augmentation du saignement, mais également du risque d'insuffisance rénale [10, 11, 28].

Le concept de « réanimation à petit volume », ou « small volume resuscitation » des Anglo-Saxons, dans le cadre du traitement d'une hypotension secondaire d'origine traumatique, fait l'objet d'une littérature expérimentale importante depuis les années 1980. Il est fondé sur l'utilisation de sérum salé hypertonique (SSH) associé ou non à une macromolécule. En effet, l'expansion volémique obtenue grâce au SSH est importante et peut atteindre 300 % du volume perfusé. Pour avoir le même effet avec du sérum isotonique, la dose nécessaire serait comprise entre 5 et 10 fois le volume de SSH perfusé. L'intérêt supplémentaire de l'utilisation du SSH repose sur ses effets hémodynamiques puisqu'il agit en augmentant la précharge et probablement l'inotropisme. Un premier effet vasoconstricteur prédomine sur le versant veineux et participe à l'augmentation du retour veineux et donc à l'augmentation du débit cardiaque, mais une vasodilatation artérielle essentiellement précapillaire, diminuant les résistances vasculaires systémiques, améliorant ainsi les conditions de charge du ventricule gauche et diminuant le travail du VG, provoque une hypotension artérielle pouvant être délétère dans des conditions de choc. Cette baisse brutale des RVS est dépendante de la vitesse d'injection. Néanmoins cette vasodilatation précapillaire touche de nombreux territoires en particulier coronaire, rénal et splanchnique et pourrait donc améliorer les conditions hémodynamiques locales [12]. De plus, du fait de son action osmotique portant essentiellement sur la composante intracellulaire, le SSH diminuerait l'œdème endothélial et permettrait une amélioration de la microvascularisation et des conditions hémodynamiques locales des différents organes. Un rôle direct du sérum salé hypertonique sur la diminution de la réponse inflammatoire systémique, humorale et cellulaire a été également décrit [13]. L'association d'une macromolécule au SSH a quant à elle pour but d'augmenter la durée de l'effet « expansion volémique » du soluté. Des effets indésirables ont cependant été décrits avec le SSH même s'ils sont pour la plupart transitoires. Outre la survenue d'une hypotension artérielle en cas d'injection trop rapide du SSH, l'hypernatrémie est en générale modérée et sans conséquences. Une étude a montré un effet néphrotoxique du SSH lors de son utilisation prolongée chez des patients brûlés [14] et une étude expérimentale récente a montré les effets indésirables précoces notamment sur la fonction rénale, de l'utilisation d'une association SSH et HEA dans le traitement initial du choc hémorragique non contrôlé [15].

4. LES CATÉCHOLAMINES

La place des catécholamines à la phase initiale du choc hémorragique a été peu étudiée dans des travaux récents. Certains auteurs déconseillaient les catécholamines dans cette indication car elle serait source de variations tensionnelles importantes, génératrices, en théorie, d'augmentation du saignement [16]. Il a été néanmoins montré que des rats supplémentés en tyrosine - précurseur des catécholamines - résistaient mieux au choc hémorragique, en particulier conservaient une meilleure hémodynamique [17]. Le recours à des amines vasopressives peut être nécessaire à la phase précoce et à la phase tardive du choc hypovolémique. En effet, à la phase précoce, l'absence de restauration rapide d'une PA par le remplissage vasculaire impose l'utilisation d'amines vasopressives pour limiter les hypoperfusions des circulations régionales. L'effet recherché est un effet α -adrénergique prédominant afin de restaurer la PA grâce à une vasoconstriction artérielle et à une augmentation du retour veineux secondaire à une vasoconstriction veineuse. C'est la raison pour laquelle la noradrénaline pourrait apparaître comme la catécholamine de choix dans cette indication.

Il est important, pour choisir et administrer une catécholamine, de bien connaître les mécanismes d'action et les effets secondaires des amines pressives. En effet, la stimulation bêta-adrénergiques présente un certain nombre de dangers : tachyarythmie, augmentation des besoins en oxygène du myocarde, risque d'hypotension artérielle, vasodilatation excessive de certains territoires. La stimulation alpha-adrénergique quant à elle expose à une vasoconstriction artériolaire, rénale, splanchnique, un accroissement des besoins en oxygène du myocarde, au risque de diminution progressive du débit cardiaque et du transport en oxygène, et au risque d'augmentation des pressions de remplissage.

Nous disposons de plusieurs molécules catécholaminergiques :

L'adrénaline (ou épinéphrine) en stimulant tous les récepteurs adrénergiques, induit une augmentation de l'inotropisme et de la fréquence cardiaque associée à une vasoconstriction intense, et a donc un profil d'action adapté à cette situation. Elle possède néanmoins plusieurs effets indésirables : une diminution du débit splanchnique, une tachycardie importante, et une élévation du lactate sanguin, surtout imputable à une augmentation du métabolisme cellulaire. Aucune étude n'a montré la supériorité de l'adrénaline dans cette situation, mais il s'agit pour beaucoup de la catécholamine de choix en cas de situation de sauvetage, lorsque l'hémodynamique est incontrôlable.

La noradrénaline (ou norépinephrine), par son effet prédominant α , et β_1 modéré (selon le principe d'Ahlquist, 1948), paraît adaptée à la situation hémodynamique au cours du choc hémorragique. Actuellement, de nombreux praticiens utilisent ce médicament dans cette indication, bien que peu d'études ne permettent de préférer l'une ou l'autre de ces molécules. Les travaux retrouvés sur l'utilisation de la noradrénaline dans le choc septique suggèrent sa supériorité quant à sa tolérance. Mais la littérature sur la noradrénaline dans le traitement du choc hémorragique expérimental est plutôt ancienne (1950-1965), et consacrée essentiellement à des modèles de choc hémorragique contrôlé [18]. Une étude récente a montré que l'utilisation de noradrénaline dans la phase initiale du choc hémorragique, dans un modèle expérimental de choc non contrôlé, permettait d'augmenter significativement la survie avec des doses modérées de cette drogue, dans une stratégie normotensive comme dans une stratégie hypotensive,

en limitant le débit de saignement et les volumes de remplissage requis [19]. Par ailleurs, une autre étude a comparé les effets de la noradrénaline et de la dobutamine chez des patients nécessitant un support catécholaminergique pour obtenir une pression de perfusion cérébrale de 65 mmHg [20]. Ils ont montré que la noradrénaline était plus efficace et plus prévisible que la dobutamine pour augmenter la pression de perfusion cérébrale chez ces patients. Les conséquences de l'utilisation de noradrénaline ont été étudiées cliniquement dans une étude prospective, chez 11 patients graves ayant besoin de noradrénaline pour maintenir la pression de perfusion cérébrale. L'augmentation de perfusion cérébrale résultait en une augmentation significative de la pression O₂ tissulaire et du débit sanguin cérébral, ainsi qu'en une diminution significative de la fraction d'extraction en oxygène [21].

L'éphédrine a été également proposée dans le traitement du choc hémorragique, pour son effet majeur de vasoconstriction veineuse, plus important que la vasoconstriction artérielle, et donc produisant un effet majeur d'augmentation du retour veineux [22]. Il s'agit d'un sympathomimétique indirect de durée d'action très courte qui, en provoquant une augmentation du taux de noradrénaline, contrebalance les effets hémodynamiques délétères des drogues d'anesthésie. L'éphédrine pourrait donc être utilisée, comme au bloc, au décours immédiat de l'induction du patient en état de choc, ou encore comme drogue d'attente au début du traitement par d'autres catécholamines d'action plus longue et administrables au pousse-seringue, telles que l'adrénaline ou la noradrénaline.

Les effets de la phényléphrine sont quasi uniquement alpha-adrénergiques. La vasoconstriction est si sévère que la chute du débit cardiaque est rapide. Cet agent adrénergique n'est pas à proprement parler une catécholamine. Dans un travail récent, l'utilisation de la phényléphrine a été évaluée dans un modèle de choc hémorragique non contrôlé associé à un traumatisme crânien. L'adjonction de phényléphrine permettait d'augmenter la PAM, et les pressions de perfusion cérébrale et systémique durant la phase pré hospitalière, et de diminuer la mortalité, mais ne réduisait pas l'ischémie neuronale secondaire [23].

Des articles récents mettent en valeur l'intérêt que pourrait avoir la vasopressine dans la prise en charge initiale du choc hémorragique. Deux cas ont été rapportés de patients pris en charge pour choc hémorragique et pour lesquels l'utilisation de vasopressine a été bénéfique [24]. L'intérêt de la vasopressine a été montré dans un modèle de choc hémorragique non contrôlé chez le porc, sur la survie à long terme, en comparaison avec l'adrénaline et un remplissage seul (25). Chez le porc, dans un modèle de choc hémorragique décompensé, une supplémentation précoce en arginine-vasopressine associée à l'administration d'un soluté hypertonique - hyperoncotique corrigeait plus rapidement la pression de perfusion cérébrale et la pression cérébrale tissulaire en oxygène que le remplissage seul ou associé à de la noradrénaline, en n'augmentant pas la pression intra-crânienne [26].

Une autre équipe a comparé chez le porc anesthésié dans un modèle mixte de choc hémorragique contrôlé associé à un traumatisme crânien par percussion fluide, différentes thérapeutiques comprenant ou non de l'arginine vasopressine, de la phényléphrine, et un soluté de remplissage de type cristalloïde. Dans leur modèle, les stratégies thérapeutiques qui combinaient soit la phényléphrine soit la vasopressine à un cristalloïde, étaient supérieures à toute autre stratégie de remplissage seul ou de vasopresseur seul [27]. Néanmoins il faut bien noter que la vasopressine, bien que prometteuse, se montre beaucoup moins maniable que toutes les catécholamines à demi-vie brève.

5. CHOIX ET MODE D'ADMINISTRATION DES CATÉCHOLAMINES

Il est très difficile d'établir le moment optimal d'introduction des catécholamines dans la stratégie thérapeutique de prise en charge du choc hémorragique. Il est important pour cela de clairement définir l'objectif thérapeutique de réanimation, en hypotension permissive, ou en normotension. La nécessité de maintenir une pression de perfusion peut imposer un recours précoce aux catécholamines. Afin d'évaluer le bénéfice-risque de chaque stratégie, il est important de connaître les effets délétères clairement démontrés d'un remplissage massif précoce, et les effets des différentes amines pressives dont on dispose. Il semble raisonnable d'effectuer un remplissage vasculaire d'au moins 500 ml de macromolécules avant de proposer d'introduire des catécholamines. L'adrénaline, en situation de marasme hémodynamique, ou la noradrénaline, sont des produits recommandés. Il semble utile de rappeler que l'administration de ces catécholamines se fait de manière continue, au pousse seringue électrique, afin d'obtenir un débit régulier et d'éviter ainsi les à coups tensionnels. Elles seront administrées idéalement via une voie veineuse spécifique. La surveillance de leur efficacité pourra être optimisée par la mise en place d'un dispositif de mesure de pression artérielle invasive.

CONCLUSION

Le pronostic du choc hémorragique traumatique est fonction de la durée et de la profondeur du choc. La prise en charge du choc hémorragique est donc une course contre le temps pour réaliser au plus vite l'hémostase. La priorité thérapeutique est de restaurer un retour veineux afin d'obtenir une pression artérielle systémique suffisante pour assurer une pression de perfusion et donc un débit sanguin au niveau des circulations régionales et ainsi limiter les risques de dysoxie au niveau d'un organe. L'existence d'un traumatisme crânien associé doit entraîner une augmentation des objectifs de pression artérielle moyenne à 90 mmHg. L'utilisation de drogues vasopressives est souvent nécessaire et doit être précoce.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Bickell WH, Wall MJ, Pepe PE, Martin RR, Ginger VF, Allen MK, Mattox KL. Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. *N Engl J Med* 1994 ;331:1105-1109
- [2] Carli PA, De La Coussaye JE, Riou B. Immediate versus delayed fluid resuscitation in patients with trauma. *N Engl J Med* 1995;332 :682-683.
- [3] Capone AC, Safar P, Stezoski W, Tisherman S, Peitzman AB. Improved outcome with fluid restriction in treatment of uncontrolled hemorrhagic shock. *J Am Coll Surg* 1995;180:49-56
- [4] Marshall HP, Capone AC, Courcoulas AP, Harbrecht BG, Billiar TR, Udekwu AO, Peitzman AB. Effects of hemodilution on long-term survival in an uncontrolled hemorrhagic shock model in rats. *J Trauma* 1997;43:673-678
- [5] Burris D, Rhee P, Kaufmann C, Pikoulis E, Austin B, Eror A, Debraux S, Guzzi L, Leppaniemi A. Controlled resuscitation for uncontrolled hemorrhagic shock. *J Trauma* 1999;46:216-223
- [6] Kaweski SM, Sise MJ, Virgilio W. The effects of prehospital fluids on survival in trauma patients. *J Trauma* 1990;30:1215-9
- [7] Dries DJ. Hypotensive resuscitation. *Shock* 1996;6:311-31

- [8] Ruttman TG, James M, Lombard EM. Haemodilution-induced enhancement of coagulation is attenuated in vitro by restoring antithrombin III to predilution concentrations. *Anaesth Intens Care* 2001;29:489-493
- [9] Laxenaire MC, Charpentier C, Feldman L. Réactions anaphylactodes aux substituts colloïdaux du plasma: incidence, facteurs de risque, mécanismes. *AFAR* 1994;13:301-310
- [10] Ickx BE, Van Der Linden D. Interactions entre les solutés colloïdes et l'hémostase. *STV* 2002;14:408-416
- [11] Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, Cattaneo I, Hemery F, Lemaire F, Brochard L. Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicenter randomised study. *Lancet* 2001;357:911-6
- [12] Kreimeier U, Bruckner UB, Niemczyk S, Messmer K. Hyperosmotic saline dextran for resuscitation from traumatic-hemorrhagic hypotension: effect on regional blood flow. *Circ Shock* 1990;32:83-99
- [13] Gurfinkel V, Poggetti RS, Fontes B, Da Costa Ferreira Novo F, Biroloni D. Hypertonic saline improves tissue oxygenation and reduces systemic and pulmonary response caused by hemorrhagic shock. *J Trauma* 2003;54: 1137-45
- [14] Huang PP, Struchy FS, Dimick AR, Treat RC, Bessery PQ, Rue L. Hypertonic sodium resuscitation is associated with renal failure and death. *Ann Surg* 1995;221:554-7
- [15] Amathieu R, Racine S, Triba M, Poloujadoff MP, Borron SW, Bouchemal N, Lapostolle F, Merouani M, Le Moyec L, Adnet F. Use of nuclear magnetic résonnance spectroscopy to assess renal dysfunction after hypertonic-hyperoncotic resuscitation in rats. *J Trauma* 2007;63:379-387
- [16] Shaftan GW, Chiu CJ, Dennis C, Harris B. Fundamentals of physiologic control of arterial hemorrhage. *Surgery* 1964;58:851-856
- [17] Moya-Huff FA, Pinto JBM, Kiritsy PJ, Maher TJ. Dietary supplementation of tyrosine prevents the rapid fall in blood pressure during haemorrhage. *J Neural Transm* 1989;78:159-165
- [18] Rush BF. Treatment of experimental shock: comparison of effects of norepinephrine, dibenzylamine, dextran, whole blood, and balanced saline solutions. *Surgery* 1967;61:938-944
- [19] Poloujadoff MP, Borron SW, Amathieu R, Favret F, Camara MS, Lapostolle F, Vicaud E, Adnet F. Improved survival after resuscitation with norépinephrine in a murine model of uncontrolled hemorrhagic shock. *Anesthesiology* 2007;107:591-6
- [20] Steiner LA, Johnston AJ, Czonsnyka M, Chatfield DA, Salvador R, ColeS JP, Gupta AK, Pickard JD, Menon, DK. Direct comparison of cerebrovascular effects of norepinephrine and dopamine in head-injured patients. *Crit Care Med* 2004;32:1049-1054
- [21] Eldor J. Ephedrine in the initial treatment of haemorrhagic shock. *Medical Hypotheses* 1991;35:250-252
- [22] Johnston AJ, Steiner LA, Coles JP, Chatfield DA, Fryer TD, Smielewski P, Hutchinson PJ, O'Connell MT, Alrawi PG, Aigbirihio FI, Clark JC, Pickard JD, Gupta AK, Menon DK. Effect of cerebral perfusion pressure augmentation on regional oxygenation and metabolism after head injury. *Crit Care Med* 2005;33:189-195
- [23] Alspaugh DM, Sartorelli K, Shackford SR, Okum EJ, Buckingham S, Osler T. Prehospital resuscitation with phenylephrine in uncontrolled hemorrhagic shock and brain injury. *J Trauma* 2000;48:851-863
- [24] Sharma RM, Setlur R. Vasopressin in hemorrhagic shock. *Anesth Analg* 2005;833-844
- [25] Stadlbauer K, Wagner-Berger H, Raedler C, Voelckel W, Wenzel V, Krismer A, Klima G, Rheinberger K, Nussbaumer W, Pressmar D, Lindner K, Königsrainer A. Vasopressin, but Not Fluid Resuscitation, Enhances Survival in a Liver Trauma Model with Uncontrolled and Otherwise Lethal Hemorrhagic Shock. *Anesthesiology* 2003;98:699-704
- [26] Cavus E, Meybohm P, Doerges V, Hugo Hh, Steinfath M, Nordstroem J, Scholz J, Bein B. Cerebral effects of three resuscitation protocols in uncontrolled haemorrhagic shock : a randomised controlled experimental study. *Resuscitation* 2009. Epub ahead of print.
- [27] Feinstein AJ, Patel MB, Sanui M, Cohn SM, Majetschak M, Proctor KG. Resuscitation with pressors after traumatic brain injury. *J Am Coll Surg* 2005;201:536-545
- [28] Boldt J. Modern rapidly degradable hydroxy ethyl starches: current concepts. *Anesth Analg* 2009may;108(5):1574-82