

**Ε Μ Γ Ε**Ελληνική Μαιευτική και  
Γυναικολογική Εταιρεία

## **Κατευθυντήρια Οδηγία Νο 22 Νοέμβριος 2014**

### **Αιμοστατικοί παράγοντες στη Μαιευτική και Γυναικολογία**

#### **1. Εισαγωγή**

Η αιμορραγία αποτελεί μείζονα διεγχειρητική επιπλοκή τόσο στη Μαιευτική όσο και στη Γυναικολογία, της οποίας η άμεση αντιμετώπιση κατά τη διάρκεια του χειρουργείου είναι επιτακτική προκειμένου να περιορισθεί η ανάγκη μεταγγίσεων και συνοδού νοσηρότητας αλλά και θνησιμότητας.

Η τήρηση κανόνων καλής εγχειρητικής τακτικής, η έγκαιρη αναγνώριση αιμορραγικών εστιών διεγχειρητικά, ο επιμελής έλεγχος του χειρουργικού πεδίου και η αιμόσταση μέσω κλασσικών τεχνικών, όπως η τοποθέτηση αιμοστατικών ραφών ή μεταλλικών clips και η χρήση μονοπολικής ή διπολικής ηλεκτροδιαθερμίας προς αντιμετώπιση αιμορραγούντων αγγειακών σχηματισμών πρέπει να διέπουν κάθε επέμβαση, ανεξαρτήτως βαθμού δυσκολίας στη Μαιευτική και Γυναικολογία.

Η εφαρμογή τοπικών αιμοστατικών παραγόντων δύναται να αποβεί χρήσιμη σε περιπτώσεις αντιμετώπισης διάχυτης μικρο-αιμορραγίας (oozing), όπου είτε δεν αναγνωρίζεται αιμορραγία από συγκεκριμένο αγγειακό κλάδο, είτε η εφαρμογή ηλεκτροδιαθερμίας μπορεί να επιφέρει ζημία σε παρακείμενες ανατομικές δομές.

Πληθώρα τοπικών αιμοστατικών παραγόντων είναι διαθέσιμη για την αντιμετώπιση παρόμοιων περιπτώσεων. Ορισμένα υλικά χρησιμοποιούνται για πολλά έτη κι ως εκ τούτου η κλινική εμπειρία από την εφαρμογή τους είναι δεδομένη, ενώ υφίστανται και νέοι παράγοντες τόσο σε ερευνητικό όσο και σε κλινικό επίπεδο, χωρίς ωστόσο να έχουν όλοι εγκριθεί για εφαρμογή στη

Γυναικολογική Χειρουργική. Η επιλογή της ιδανικής - για κάθε εξατομικευμένη περίπτωση – λύσης πρέπει να βασίζεται στην εκτίμηση περί του αιτίου αιμορραγίας στη συγκεκριμένη περίπτωση, αλλά και στη γνώση του μηχανισμού δράσης κάθε παράγοντα ξεχωριστά.

## **2. Αίτια διεγχειρητικής αιμορραγίας**

Παρόλο που η μελέτη του μηχανισμού πήξεως είναι πολυσύνθετη, φαίνεται ότι η πρόκληση διεγχειρητικής αιμορραγίας οφείλεται είτε σε αδυναμία αναγνώρισης και αντιμετώπισης επίσημων αιμορραγούντων αγγειακών (αρτηριακών ή φλεβικών) δομών, είτε σε ανεπάρκεια των φυσιολογικών μηχανισμών πήξεως που οδηγούν κανονικά σε σχηματισμό θρόμβου μέσω αγγειοσύσπασης, ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων και του καταρράκτη της πήξεως γενικότερα.

Όσον αφορά στο πρώτο αίτιο, δεν υφίστανται τοπικοί ή συστηματικοί αιμοστατικοί παράγοντες που να οδηγούν σε αποτελεσματική αντιμετώπιση. Ο έλεγχος των αγγείων που αιμορραγούν με τοποθέτηση ραφών, clips ή μέσω χρήσης ηλεκτροδιαθερμίας αποτελεί την ενδεδειγμένη λύση. Σχετικά με το δεύτερο αίτιο, υπάρχουν περισσότερες θεραπευτικές επιλογές προκειμένου να επιτευχθεί αιμόσταση, οι οποίες περιλαμβάνουν θερμικά, χημικά αλλά και μηχανικά μέσα. Επιπρόσθετα, νεότεροι παράγοντες φέρουν επιπλέον προϊόντα, όπως αιμοπετάλια και θρομβίνη στο σημείο της αιμορραγίας, ενισχύοντας το φυσικό μηχανισμό της πήξεως.

## **3. Αιμοστατικά υλικά με μακροχρόνια εφαρμογή**

Λόγω της μακροχρόνιας εφαρμογής και ως εκ τούτου της μακροπρόθεσμης μελέτης ασφάλειας και αποτελεσματικότητας από την εφαρμογή αιμοστατικών υλικών όπως η χοίρειος ζελατίνη, η απορροφήσιμη οξειδωμένη ανασυνδυσασμένη κυτταρίνη (σελουλόζη) και τα προϊόντα μικροινιδίων κολλαγόνου, ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής κατατάσσει τους παράγοντες που εμπíπτουν στις ανωτέρω ομάδες μεταξύ των υλικών των οποίων η χρήση συνοδεύεται από σαφή ασφάλεια.

### ***Χοίρειος ζελατίνη***

Τα προϊόντα της συγκεκριμένης ομάδας (Gelfoam, Surgifoam, Spongistan) χρησιμοποιούνται στη χειρουργική πράξη από τη δεκαετία του 1940. Δε φέρουν σαφή ενδογενή αιμοστατική δράση. Απορροφούν αίμα σε ποσότητα ίση με 45 φορές το βάρος τους, δημιουργώντας μια επιφάνεια όπου τα αιμοπετάλια έρχονται σε στενή επαφή, προκαλώντας κατ' αυτόν τον τρόπο την ενεργοποίηση ενδογενών αλλά και εξωγενών οδών του μηχανισμού πήξεως.

### ***Απορροφήσιμη οξειδωμένη ανασυνδυσασμένη κυτταρίνη (σελουλόζη)***

Τα υλικά της ομάδας αυτής (Surgicel, Oxycel) εφαρμόζονται, επίσης, από τη δεκαετία του 1940. Οι παράγοντες αυτοί φέρουν οξειδωτικές ιδιότητες, λόγω των χαμηλών επιπέδων pH που τους διακρίνουν, επιτυγχάνοντας αιμόσταση δια της μεταβολής της μοριακής δομής των πρωτεϊνών του αίματος αλλά και μέσω μηχανικής ενεργοποίησης του μηχανισμού της πήξεως και τοπικής αγγειοσυσπαστικής δράσεως. Επίσης, οι παράγοντες αυτοί – λόγω των χαμηλών επιπέδων pH - φέρουν χημειοπροστατευτικές ιδιότητες έναντι της ανάπτυξης κοινών παθογόνων μικροοργανισμών του αναπαραγωγικού συστήματος.

Ορισμένες μελέτες έχουν διερευνήσει την αποτελεσματικότητα της εφαρμογής προϊόντων απορροφήσιμης ανασυνδυσασμένης κυτταρίνης στην αντιμετώπιση περιπτώσεων αιμορραγίας από τη μήτρα ή τις σάλπιγγες κατά τη διάρκεια λαπαροσκοπικών επεμβάσεων [1,2]. Η αντιμετώπιση αιμορραγίας μέσης βαρύτητας κατέστη επιτυχής με τη χρήση των αιμοστατικών αυτών υλικών σε όλες τις περιπτώσεις, χωρίς να απαιτηθεί τοποθέτηση ραφών ή μετατροπή της επέμβασης σε ανοικτή λαπαροτομία, εν τη απουσία ζωηρής αρτηριακής αιμορραγίας.

### ***Προϊόντα μικροινιδίων κολλαγόνου***

Υλικά φέροντα ως βάση υποπροϊόντα βόειου κολλαγόνου κυκλοφορούν από τη δεκαετία του 1970. Οι ίνες του κολλαγόνου προσφέρουν ευνοϊκά σημεία πρόσδεσης στα αιμοπετάλια τα οποία απελευθερώνουν παράγοντες πήξεως και ενεργοποιούν τον καταρράκτη σχηματισμού θρόμβων.

Τα προϊόντα μικροινιδίων κολλαγόνου είναι διαθέσιμα σε διάφορες

μορφές (σκόνης, γάζας, προγεμισμένης σύριγγας για ενδοσκοπική χρήση) και εφαρμόζονται με άμεση πίεση στην ανατομική χώρα όπου αναγνωρίζεται αιμορραγία. Το κολλαγόνο (Instat, Helistat) εφαρμόζεται ως σπόγγος, ενώ τα μικροινίδια κολλαγόνου (Avitene, Superstat, Actifoam, Helitene, Hemorpad, Novacol) ως σκόνη ή γάζα. Όπως και τα υλικά των δυο ανωτέρω κατηγοριών, έτσι και τα μικροινίδια κολλαγόνου απορροφώνται από τον οργανισμό. Δεν υπάρχουν διαθέσιμες στη διεθνή βιβλιογραφία μελέτες που να εξετάζουν την αποτελεσματικότητα των μικροινιδίων κολλαγόνου στη Γυναικολογική Χειρουργική, ωστόσο έχουν δημοσιευθεί αξιολογές αναφορές περιπτώσεων όπου η χρήση των εν λόγω υλικών επί διάτρησης μήτρας κατά τη διάρκεια απόξεσης ή επί αιμορραγίας μετά από κοιλιακή ή λαπαροσκοπική υστερεκτομία, οδήγησε σε επιτυχή έκβαση [3,4].

#### **4. Νεότερα αιμοστατικά υλικά**

Στην κατηγορία αυτή των νεότερων αιμοστατικών υλικών περιλαμβάνονται δυο υπο-ομάδες: α. τα τοπικά υλικά θρομβίνης και β. τα υλικά ανθρώπινου ινωδογόνου.

##### ***Τοπική θρομβίνη***

Τα προϊόντα αυτά χρησιμοποιούνται τα τελευταία είκοσι έτη. Υπό ρευστή μορφή (Thrombogen), τα τοπικά υλικά θρομβίνης μπορούν να διοχετευθούν μέσω έγχυσης με σύριγγα στα σημεία διάχυτης μικρο-αιμορραγίας (oozing sites).

Ένα προϊόν συνδυασμού ζελατίνης προερχόμενης από μερική υδρόλυση κολλαγόνου και θρομβίνης (FloSeal) δημιουργεί μια ευνοϊκή για την ανάπτυξη θρόμβων δομή, οδηγώντας σε τοπική μετατροπή του ινωδογόνου σε ινώδες και περαιτέρω ενεργοποίηση των μονοπατιών του μηχανισμού πήξεως. Πρόκειται για εγκεκριμένο από το 1999 υλικό. Παρόμοια είναι τα προϊόντα CoStasis και Vitagel, εγκεκριμένα στις ΗΠΑ από το 2000 και το 2006 αντίστοιχα, των οποίων η εφαρμογή προϋποθέτει χρησιμοποίηση πλάσματος από την ίδια την ασθενή που λαμβάνεται κατά την έναρξη της χειρουργικής επέμβασης.

Αξιοσημείωτη είναι η σαφής επισήμανση πως υλικά θρομβίνης δεν πρέπει να εφαρμόζονται σε συνδυασμό με προϊόντα απορροφήσιμης οξειδωμένης

ανασυνδυσασμένης κυτταρίνης. Η οξειδωτική δράση των τελευταίων απενεργοποιεί τη θρομβίνη.

Το θεωρητικό πλεονέκτημα των υλικών που χρησιμοποιούν πλάσμα που λαμβάνεται από τις ίδιες τις ασθενείς είναι η προσθήκη αυτόλογων παραγόντων πήξεως και αιμοπεταλίων στο συνδυασμό βόειου κολλαγόνου και θρομβίνης.

Η εφαρμογή τοπικών υλικών θρομβίνης δεν ενδείκνυται σε περιπτώσεις φλεγμονής, αιμορραγίας μετά τον τοκετό ή μηνορραγίας. Μειονέκτημα αποτελεί, επίσης, το υψηλό κόστος των υλικών αυτών και η ανάγκη επιπλέον προσωπικού στην Αίθουσα του χειρουργείου προκειμένου να συλλέξει πλάσμα από την ασθενή και να προετοιμάσει προς χρήση τα προϊόντα.

Επιπρόσθετα, τα τοπικά υλικά θρομβίνης εκθέτουν την ασθενή σε κίνδυνο σχηματισμού αντισωμάτων, καταστροφικής αιμορραγίας, θρόμβωσης, ακόμη και θανάτου σε σπάνιες περιπτώσεις. Ιδίως τα προϊόντα που περιέχουν θρομβίνη βόειας προελεύσεως βρίσκονται στο επίκεντρο ερευνών σχετικά με την ασφάλειά τους λόγω συνοδών ανοσοβιολογικών διεργασιών που ενεργοποιούν. Οι ασθενείς δύνανται να αναπτύξουν αντισώματα έναντι βόειων συστατικών τα οποία αλληλεπιδρούν με την ανθρώπινη θρομβίνη και τον παράγοντα Va, οδηγώντας σε σοβαρότατες διαταραχές του μηχανισμού πήξεως.

Αξίζει να υπογραμμισθεί πως δεν υφίστανται στη διεθνή βιβλιογραφία κλινικές μελέτες αξιολόγησης της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας των τοπικών υλικών θρομβίνης στη Γυναικολογική Χειρουργική, προκειμένου να εξαχθούν ασφαλέστερα συμπεράσματα.

### **Υλικά Ανθρώπινου Ινωδογόνου**

Τα συγκεκριμένα αιμοστατικά υλικά έχουν εγκριθεί στις ΗΠΑ για χρησιμοποίηση σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, όπως και σε περιπτώσεις τραυματισμού σπληνός ή σύγκλεισης κολοστομίας. Πρόκειται για ιστική γέλη που φέρει ταυτόχρονα αιμοστατικές ιδιότητες.

Το προϊόν Tisseel αποτελεί συνδυασμό ανθρώπινης θρομβίνης, ανθρώπινου ινωδογόνου και απροτινίνης, ενός συνθετικού αναστολέα της ινωδόλυσης που προστατεύει από πρόωρη αποδιοργάνωση θρόμβων μετά τον σχηματισμό τους. Όπως έχει καταδειχθεί από κλινικές μελέτες, το εν λόγω

υλικό μειώνει τον κίνδυνο σπληνεκτομής σε ασθενείς με δύσκολη ως προς το να ελεγχθεί αιμορραγία.

Ωστόσο, τα υλικά αυτά δεν έχουν μελετηθεί σε γυναικολογικές ασθενείς. Επιπρόσθετα, φέρουν το σημαντικό μειονέκτημα ότι περιέχουν συστατικά προερχόμενα από αποθήκες ανθρωπίνου πλάσματος. Παρά τα προληπτικά μέτρα που λαμβάνονται προκειμένου να ελαττωθεί ο κίνδυνος μετάδοσης λοιμωδών νοσημάτων, μετάδοση ιών δύναται να λάβει χώρα. Επίσης, το ενδεχόμενο αναφυλαξίας αποτελεί πρόσθετο φόβο στην υιοθέτηση των προϊόντων αυτών.

### **Συμπεράσματα**

Στις ημέρες μας είναι διαθέσιμα πολλά προϊόντα προκειμένου να ενισχύσουν την προσπάθεια του Μαιευτήρα – Γυναικολόγου να επιτύχει αιμόσταση σε δύσκολες περιπτώσεις. Συνήθως, διάχυτη μικρο-αιμορραγία (generalized oozing) μπορεί να εμφανισθεί σε επεμβάσεις συμφυσιόλυσης ή αντιμετώπισης ενδομητρίωσης, οπότε τα παλαιότερα αιμοστατικά υλικά με μακροχρόνια εμπειρία από την εφαρμογή τους μπορούν να δώσουν λύση. Περιπτώσεις μαζικής αιμορραγίας είναι απίθανο να κερδίσουν ουσιαστικά από τη χρησιμοποίηση αιμοστατικών παραγόντων. Αιμορραγία στη τομή της μήτρας μετά από καισαρική τομή ή εκπυρήνιση ινομυωμάτων μπορεί να ανταποκριθεί στην εφαρμογή τοπικών υλικών θρομβίνης, γέλης παραγώγων αιμοπεταλίων, ή προϊόντων ανθρώπινου ινωδογόνου, ωστόσο χρειάζονται περαιτέρω μελέτες σε μαιευτικές - γυναικολογικές περιπτώσεις προκειμένου να τεκμηριωθεί η ανωτέρω υπόθεση. Το υψηλό κόστος και ο κίνδυνος πρόκλησης σοβαρών παρενεργειών αποτελούν, επίσης, ανασταλτικούς παράγοντες για την ευρεία εφαρμογή τους.

Επίσης, δε θα πρέπει να παραβλέπονται δυο ακόμη στρατηγικές που εφαρμόζονται σε περιπτώσεις ιδιαίτερα υψηλού κινδύνου: α. η τεχνολογία φύλαξης κυττάρων και προϊόντων αίματος ώστε να αποτρέπονται μεταγγίσεις σε περιπτώσεις ασθενών όπου αναμένεται υψηλή απώλεια αίματος διεγχειρητικά, και β. η ενδοφλέβια χορήγηση ανασυνδυασμένου ενεργοποιημένου παράγοντα VII (NovoSeven) που μπορεί να αποβεί σωτήριο σε περιπτώσεις μαζικής αιμορραγίας μετά τον τοκετό, προδρομικού πλακούντα ή διεγχειρητικής αιμορραγίας επί αντιμετώπισης

οπισθοπεριτοναϊκών σαρκωμάτων, όταν τα υπόλοιπα μέτρα έχουν αποτύχει.

### Ενδεικτική Βιβλιογραφία

1. Sharma JB, Malhotra M, Pundir P. Laparoscopic oxidized cellulose (Surgicel) application for small uterine perforations. Int J Gynaecol Obstet. 2003;83:271-275.
2. Sharma JB, Malhotra M. Topical oxidized cellulose for tubal hemorrhage hemostasis during laparoscopic sterilization. Int J Gynaecol Obstet. 2003;82:221-222.
3. Borten M, Friedman EA. Translaparoscopic hemostasis with microfibrillar collagen in lieu of laparotomy. A report of two cases. J Reprod Med. 1983;28:804-806.
4. Holub Z, Jabor A. Laparoscopic management of bleeding after laparoscopic or vaginal hysterectomy. JSLS. 2004;8:235-238.

## Ομάδα σύνταξης κατευθυντήριας οδηγίας

Αυτή η οδηγία συντάχθηκε από τον Επ. Καθηγητή Ν. Βραχνή και τον Χ. Γρηγοριάδη και τον Αν. Καθηγητή Π. Δρακάκη.

Η οδηγία εγκρίθηκε από την επιτροπή του ΕΟΦ για τα θεραπευτικά πρωτόκολλα που αποτελείται από τους Καθηγητές Γ. Κρεατσά, Ι. Μεσσίνη, Γ. Δεκαβάλα, τον Συντονιστή Διευθυντή ΕΣΥ Γ. Φαρμακίδη και τον Επ. Καθηγητή Ν. Βραχνή.

Η τελική δημοσιευμένη οδηγία είναι ευθύνη της Επιτροπής για την ανάπτυξη κατευθυντηρίων οδηγιών της ΕΜΓΕ που αποτελείται από τους Καθηγητές Β. Ταρλατζή, Α. Λουφόπουλο, Δ. Κασσάνο, Γ. Γαλάζιο, Θ. Στέφο και τον Αν. Καθηγητή Γ. Γκριμπίζη.

Πρώτη δημοσίευση Νοέμβριος 2014.

Δημοσιεύθηκε από **Ελληνική Μαιευτική Γυναικολογική Εταιρεία (Ε.Μ.Γ.Ε.)**.

Αλκαίου 10, Αθήνα 115 28. Τηλ. : 2107774607 Fax : 2107774609.

Ιστοσελίδα: [www.hsog.gr](http://www.hsog.gr) e-mail: [helobgyn@otenet.gr](mailto:helobgyn@otenet.gr).