



## ΓΕΝΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΥΠΟΥΡΓΕΙΟΥ ΥΓΕΙΑΣ

ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΗΣ  
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΔΑΠΑΝΗΣ, ΤΗΝ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗ ΤΩΝ  
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΩΝ/ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ ΚΑΙ  
ΤΗ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΜΗΤΡΩΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

## ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

ΜΕΙΖΩΝ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ ΑΠΕΙΛΗΤΙΚΗ ΓΙΑ ΤΗ  
ΖΩΗ ΠΟΥ ΟΔΗΓΕΙ ΣΕ ΜΑΖΙΚΗ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ

ΑΥΓΟΥΣΤΟΣ 2018

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ .....	2
ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΓΕΝΙΚΟΥ ΓΡΑΜΜΑΤΕΑ .....	5
ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗ Ο.Ε. ....	6
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ .....	7
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΜΕΙΖΟΝΟΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ ΑΠΕΙΛΗΤΙΚΗΣ ΓΙΑ ΤΗ ΖΩΗ ΠΟΥ ΟΔΗΓΕΙ ΣΕ ΜΑΖΙΚΗ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ .....	9
ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....	9
ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΩΝ .....	10
ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΜΑΖΙΚΗΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ ΜΕ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΑΙΜΑΤΟΣ .....	11
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΜΕΣΑ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΜΕΙΖΟΝΟΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ .....	12
ΙΝΩΔΟΓΟΝΟ (FIBRINOGEN CONCENTRATE, FC) .....	12
ΑΝΤΙΙΝΩΔΟΥΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ .....	13
ΣΥΜΠΥΚΝΩΜΕΝΟ ΠΡΟΘΡΟΜΒΙΝΙΚΟ ΣΥΜΠΛΕΓΜΑ (PROTHROMBIN COMPLEX CONCENTRATE, PCC) ..	13
ΑΝΑΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΟΣ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΜΕΝΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ VII (RECOMBINANT ACTIVATED FACTOR VII, rFVIIa) .....	14
ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΡΑΚΤΙΚΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ .....	15
ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΑΙΜΟΣΤΑΤΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ .....	15
ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΚΑΙ ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΔΙΟΡΘΩΣΗ ΤΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ – ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΙΣ ΕΡΥΘΡΩΝ .....	16
ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΑΣΤΑΘΩΝ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΑΙΜΑΤΟΣ .....	16
ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ ΤΗΣ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗΣ .....	17
ΔΙΟΡΘΩΣΗ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΠΟΥ ΣΥΜΒΑΛΛΟΥΝ ΣΤΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΗΣ ΑΙΜΟΣΤΑΣΗΣ .....	18
ΘΕΜΑΤΑ ΚΟΣΤΟΥΣ .....	18
ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΠΟΥ ΑΦΟΡΟΥΝ ΕΙΔΙΚΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ .....	18
ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ .....	18
ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ (ΕΚΤΟΣ ΚΥΗΣΗΣ) .....	19
ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ .....	19
Άλλες καταστάσεις με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας .....	20
ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ 1. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΜΕΙΖΟΝΟΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ ΠΟΥ ΣΤΗΡΙΖΕΤΑΙ ΣΤΟ ΒΑΘΜΟ ΤΗΣ ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΑΝΑΜΕΝΟΜΕΝΗΣ ΑΠΩΛΕΙΑΣ ΑΙΜΑΤΟΣ .....	21
ΠΙΝΑΚΑΣ 1 .....	25
ΕΙΚΟΝΑ 1 .....	26
ΕΠΕΞΗΓΗΣΕΙΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ ΑΛΓΟΡΙΘΜΩΝ 1 ΚΑΙ 2 .....	27
ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....	28

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ**

**Δημόπουλος Μελέτιος - Αθανάσιος (Συντονιστής)**, Καθηγητής Θεραπευτικής Αιματολογίας-Ογκολογίας, Διευθυντής Θεραπευτικής Κλινικής, Νοσοκομείο Αλεξάνδρα, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Πρύτανης Ε.Κ.Π.Α.

**Βασιλακόπουλος Π. Θεόδωρος**, Αιματολόγος, Αναπλ. Καθηγητής Αιματολογίας ΕΚΠΑ, Αιματολογική Κλινική Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ»

**Γρουζή Ελισάβετ**, Αιματολόγος, Συντονίστρια Δ/ντρια ΕΣΥ Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Α.Ν. Αθηνών «Ο ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ», Αντιπρόεδρος Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας

**Ηλιάκης Θεόδωρος**, Αιματολόγος, Αιματολογικό Τμήμα Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΕΚΠΑ Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ»

**Καττάμης Αντώνης**, Καθηγητής Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας, Διευθυντής Πανεπιστημιακής Ογκολογικής Αιματολογικής Μονάδας, Α΄ Παν/κή Παιδιατρική Κλινική, Νοσοκομείου Παίδων «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

**Κουράκλη Αλεξάνδρα**, Αιματολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ Αιματολογικού Τμήματος Παθολογικής Κλινικής Π.Γ.Ν. Πατρών, Υπεύθυνη Μονάδας Μεσογειακής Αναιμίας και Αιμοσφαιρινοπαθειών

**Ματσούκα Χάρης**, Αιματολόγος, Δ/τρια Αιματολογικού Τμήματος Γ.Ν.Α. «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ», Πρόεδρος Εθνικού Κέντρου Αιμοδοσίας (Ε.ΚΕ.Α.)

**Παγώνη Μαρία**, Αιματολόγος, Δ/ντρια, Αιματολογική Κλινική και Λεμφωμάτων, Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, ΓΝ «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα

**Πλατά Ελένη**, Αιματολόγος, Δ/ντρια ΕΣΥ, Αιματολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ»

**Σακελλάρη Ιωάννα**, Αιματολόγος, Δ/ντρια Αιματολογική Κλινική – Μονάδα Μ.Μ.Ο. Γ.Ν. Θεσ/νίκης «Γ.ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ»

**Συμεωνίδης Αργύρης**, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας Π. Πατρών, Δντής Αιματολογικού Τμήματος Παθολογικής Κλινικής Π.Γ.Ν. Πατρών «ΠΑΝΑΓΙΑ Η ΒΟΗΘΕΙΑ»

**Τέρπος Ευάγγελος**, Αιματολόγος, Αν. Καθηγητής Αιματολογίας, Θεραπευτική Κλινική ΕΚΠΑ Γ.Ν. Α. «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ», Αντιπρόεδρος Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας

**Τσαταλάς Κωνσταντίνος**, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας, Δημοκρίτειο Παν. Θράκης, Αιματολογική Κλινική Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης

**Τσιριγώτης Παναγιώτης**, Αιματολόγος, Επ. Καθηγητής Αιματολογίας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ»

**Χαρχαλάκης Νικόλαος**, Διευθυντής, Επιστημονικά και Διοικητικά υπεύθυνος, Αιματολογική Κλινική και Λεμφωμάτων, Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, ΓΝ «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα

**ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΣ ΟΜΑΔΩΝ ΕΡΓΑΣΙΑΣ – ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΚΕΙΜΕΝΩΝ**

**Θηραίος Ελευθέριος**. Γενικός Ιατρός, Δ/ντής Ε.Σ.Υ., Γενικός Γραμματέας της Ιατρικής Εταιρείας Αθηνών

**Μήτρου Παναγιώτα**, MD, PhD. Ειδικός Παθολόγος. Συνεργάτις Γενικού Γραμματέα Υπουργείου Υγείας

**Ποδηματάς Ιωάννης**. Φαρμακοποιός. Ειδικός Σύμβουλος Γενικού Γραμματέα Υπουργείου Υγείας

**ΣΥΝΕΡΓΑΤΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΓΓΡΑΦΗ ΕΠΙΜΕΡΟΥΣ ΚΕΦΑΛΑΙΩΝ**

**Αραπίδου Ζωή**, Ειδικευόμενη Αιματολόγος, Αιματολογική Κλινική και Κλινική Μεταμοσχεύσεων Μυελού των Οστών, Π.Γ.Ν. "Ευαγγελισμός"

**Γαβριατοπούλου Μαρία**, Επ. Καθηγήτρια Μεθοδολογίας Κλινικής Έρευνας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο "Αλεξάνδρα"

**Γκίρκας Κωνσταντίνος**, Επικουρικός Επιμελητής Αιματολογίας, ΑΤΤΙΚΟ Νοσοκομείο, Δελαπόρτα Πολυξένη, Διδάκτωρ ΕΚΠΑ

**Διαμαντίδης Μιχάλης**, MSc, PhD, Διδάκτωρ ΑΠΘ, Αιματολόγος, Επιμελητής Β ΕΣΥ, Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας, Γ.Ν. Λάρισας

**Καστρίτης Ευστάθιος**, Αν. Καθηγητής Παθολογίας-Ογκολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο "Αλεξάνδρα"

**Κατσαρού Όλγα**, Παθολόγος, Διευθύντρια, Επιστημονική Υπεύθυνη, Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας - Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Αιμορραγικών Διαθέσεων, Π.Γ.Ν. "Λαϊκό"

**Κώτση Παρασκευή**, Αιματολόγος, Διευθύντρια, Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας - Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Αιμορραγικών Διαθέσεων Π.Γ.Ν. "Λαϊκό"

**Μαρινάκης Θεόδωρος**, Αιματολόγος, Διευθυντής, Αιματολογική Κλινική Π.Γ.Ν. "Γ. Γεννηματάς"

**Νομικού Ευφροσύνη**, Αιματολόγος, Διευθύντρια, Επιστημονική Υπεύθυνη, Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας- Κέντρο Αιμορροφιλικών Γ.Ν. "Ίπποκράτειο"

**Πλατοκούκη Ελένη**, Παιδίατρος, Συντονίστρια Διευθύντρια, Μονάδα Αιμορραγικών Διαθέσεων και Κέντρο Αιμορροφιλικών Παιδιών, Νοσοκομείο Παιδων "Η Αγία Σοφία"

**Σολωμού Έλενα**, Επ. Καθηγήτρια Αιματολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Πατρών, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ρίο

**Σταμούλη Μαρία**, Επιμελήτρια Α' Αιματολογίας, ΑΤΤΙΚΟ Νοσοκομείο

**Σταυρογιάννη Νίκη**, Αιματολόγος, Δ/ντρια ΕΣΥ, Αιματολογική Κλινική-ΜΜΜΟ, Γ.Ν.Θ. Γ. Παπανικολάου

**ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ**

**Κακούτη Φωτεινή**  
**Λεγάντη Μαρία**

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΓΕΝΙΚΟΥ ΓΡΑΜΜΑΤΕΑ

Το Υπουργείο Υγείας βρίσκεται σε διαδικασία υλοποίησης μιας μεγάλης μεταρρυθμιστικής προσπάθειας προς όφελος του Πολίτη. Συγκεκριμένα, σε μία προσπάθεια διασφάλισης της ταχύτερης διάγνωσης, της βέλτιστης θεραπείας, της αποτελεσματικότερης παρακολούθησης των ασθενών αλλά και της πλέον αποδοτικής διαχείρισης των πόρων για την υγεία, έχει προχωρήσει από τον Μάιο του 2017 σε ανασύσταση της Επιτροπής για την παρακολούθηση της φαρμακευτικής δαπάνης, την κατάρτιση και επεξεργασία των διαγνωστικών/θεραπευτικών πρωτοκόλλων και τη δημιουργία μητρώων ασθενών.

Η Επιτροπή αυτή είναι υπεύθυνη για την έγκριση και εφαρμογή των διαγνωστικών και θεραπευτικών πρωτοκόλλων συνταγογράφησης στην κλινική πράξη, μέσω της ενσωμάτωσής τους στις ηλεκτρονικές εφαρμογές υγείας. Παράλληλα προωθείται η ανάπτυξη κλινικών πρωτοκόλλων τα οποία θα ενσωματωθούν στα πληροφοριακά συστήματα των νοσοκομείων και θα διασυνδεθούν με το σύστημα των Κλειστών Ενοποιημένων Νοσηλίων, η ανάπτυξη και ενσωμάτωση στη συνταγογράφηση ενός συνοπτικού ιατρικού ιστορικού, η ανάπτυξη του Ατομικού Ηλεκτρονικού Φακέλου Ασθενή και η δημιουργία Μητρώων Χρονίων Παθήσεων.

Η σύνταξη των διαγνωστικών και θεραπευτικών πρωτοκόλλων βασίστηκε στις εισηγήσεις των αντίστοιχων Επιστημονικών Ομάδων Εργασίας αποτελούμενων από ιατρούς με αποδεδειγμένη εκπαίδευση, εξειδίκευση και εμπειρία στο εκάστοτε γνωστικό αντικείμενο.

Απώτερος στόχος είναι να αποτελέσουν τα εργαλεία αυτά ηλεκτρονικής υγείας ένα χρήσιμο βοήθημα για την εφαρμογή κανόνων ορθής κλινικής πρακτική με στόχο την αποτελεσματική παροχή φροντίδας υγείας, αλλά και ένα εργαλείο συλλογής μεγάλων δεδομένων (big data) για τη λήψη αποφάσεων σχετικών με πολιτικές υγείας.

Ευχαριστούμε θερμά όσους εργάστηκαν με συνέπεια, υπευθυνότητα και θυσία του προσωπικού τους χρόνου για την ολοκλήρωση του έργου.

**Γιώργος Γιαννόπουλος**

Γενικός Γραμματέας Υπουργείου Υγείας

Πρόεδρος της Επιτροπής για την παρακολούθηση της φαρμακευτικής δαπάνης,  
την ολοκλήρωση των διαγνωστικών/θεραπευτικών πρωτοκόλλων και  
τη δημιουργία μητρώων ασθενών

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗ Ο.Ε

Την πρόσφατη δεκαετία οι εξελίξεις στα νοσήματα της Αιματολογίας είναι ραγδαίες. Έχουν εισαχθεί στην κλινική πράξη νέες διαγνωστικές εξετάσεις. Έχουν εγκριθεί πολλά νέα φάρμακα και στοχευμένες θεραπευτικές αγωγές. Τα παραπάνω έχουν ως αποτέλεσμα τη βελτίωση του προσδόκιμου επιβίωσης των ασθενών με αιματολογικές παθήσεις αλλά μεγαλύτερη δυσκολία των Αιματολόγων να επιλέξουν την καταλληλότερη εξέταση και αγωγή για την αντιμετώπιση των ασθενών τους.

Η Ομάδα Εργασίας (ΟΕ) της Αιματολογίας συγκροτήθηκε με σκοπό τη δημιουργία Διαγνωστικών και Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων σε όλο το φάσμα των Αιματολογικών παθήσεων. Η Ο.Ε. της Αιματολογίας πλαισιώθηκε από έγκριτους αιματολόγους με εξειδίκευση σε συγκεκριμένα καλοήθη και κακοήθη νοσήματα του αίματος. Στην ΟΕ συμμετέχουν με αλφαβητική σειρά οι:

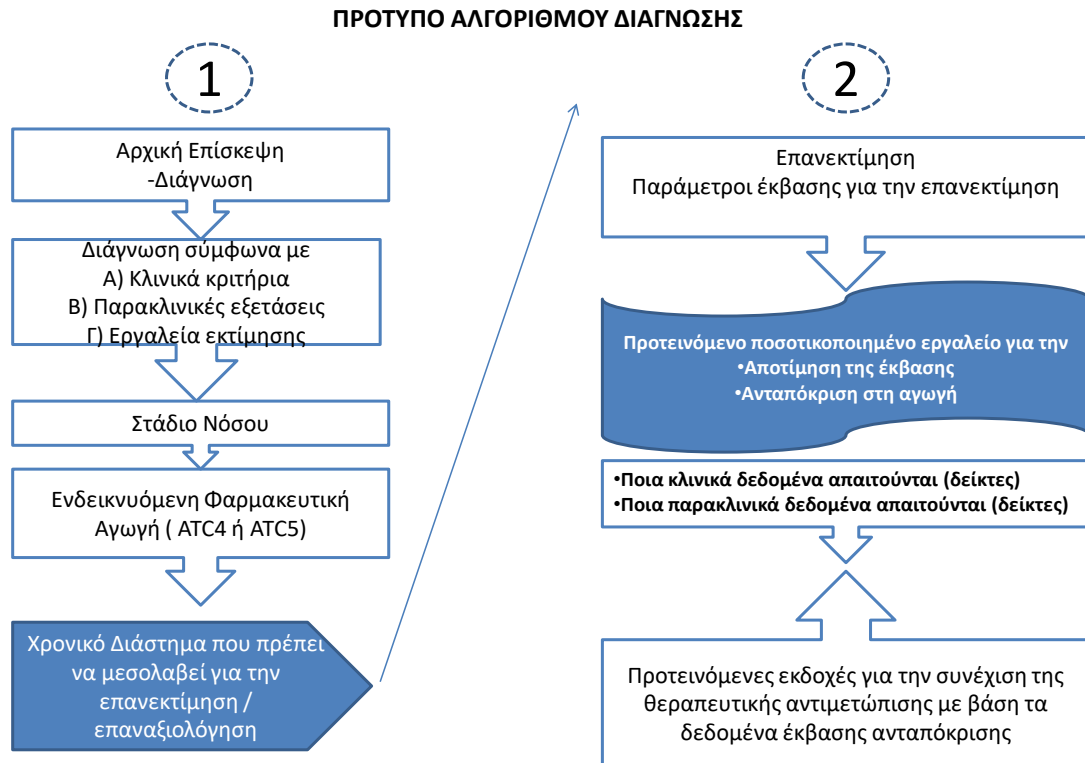
Θ. Βασιλακόπουλος, Ε. Γρουζή, Θ. Ηλιάκης, Α. Καττάμης, Α. Κουράκλη, Χ. Ματσούκα, Μ. Παγώνη, Ε. Πλατά, Ι. Σακελλάρη, Α. Συμεωνίδης, Ε. Τέρπος, Κ. Τσαταλάς, Π. Τσιριγώτης, Ν. Χαρχαλάκης. Μέσα σε περιορισμένο χρονικό διάστημα, οι συνάδελφοι περιέγραψαν σε εξαιρετικά κείμενα τις εργαστηριακές εξετάσεις που είναι απαραίτητες για τη διάγνωση του κάθε νοσήματος, την παρακολούθησή του και την αξιολόγηση των παρενεργειών της φαρμακευτικής αγωγής καθώς και των εξετάσεων που χρειάζονται στην υποτροπή συγκεκριμένων ασθενειών. Επίσης παρουσιάστηκαν με σαφήνεια οι θεραπευτικές επιλογές για κάθε φάση της νόσου και αναλύθηκαν οι δόσεις των φαρμάκων και τα θεραπευτικά σχήματα που έχουν λάβει έγκριση για χρήση στην Ελλάδα. Σε δεύτερο χρόνο, τα πρωτόκολλα αυτά παρουσιάστηκαν σε όλα τα μέλη της Ο.Ε. τα οποία βοήθησαν με συγκεκριμένες προτάσεις στην τελική διαμόρφωσή τους. Το έργο της Ο.Ε. υποστηρίχτηκε ουσιαστικά από συναδέλφους (Ε. Θηραίος, Π. Μήτρου) και υπαλλήλους του Υπουργείου Υγείας. Θα ήθελα από τη θέση του Προέδρου της ΟΕ να ευχαριστήσω όλους όσους συνέβαλλαν στη δημιουργία των Διαγνωστικών και Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων.

Στόχος μας είναι τα διαγνωστικά και θεραπευτικά αυτά πρωτόκολλα, που καλύπτουν όλο το φάσμα των αιματολογικών νόσων, να αποτελέσουν ένα πολύτιμο οδηγό για τους συναδέλφους αιματολόγους στην καθημερινή πρακτική τους αλλά και να βοηθήσουν την Πολιτεία στη διαμόρφωση του απαραίτητου πλαισίου για την ομαλή συνταγογράφηση των απαραίτητων εξετάσεων και φαρμακευτικών σκευασμάτων για τους αιματολογικούς ασθενείς.

Με τη συνεργασία όλων πιστεύω ότι αυτός ο στόχος είναι εφικτός.

Μελέτιος Α. Δημόπουλος,  
Καθηγητής Θεραπευτικής Αιματολογίας-Ογκολογίας  
Διευθυντής Θεραπευτικής Κλινικής  
Νοσοκομείο Αλεξάνδρα  
Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών  
Πρύτανης ΕΚΠΑ

## ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ



Σχετικά με την ανάπτυξη των θεραπευτικών αιματολογικών πρωτοκόλλων έχει ληφθεί υπόψη

- η κατηγοριοποίηση των θεραπευτικών σχημάτων ή θεραπευτικών συνδυασμών σε νεοδιαγνωσθέν νόσημα/νεόπλασμα
- η κατηγοριοποίηση των θεραπευτικών σχημάτων ή θεραπευτικών συνδυασμών σε υποτροπιάζον ή ανθεκτικό νόσημα/νεόπλασμα

με βάση αρχικά κριτήρια (εγκεκριμένες ενδείξεις, αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα, αποζημίωση φαρμακευτικού κόστους) και με αναφορά σε δοσολογικά σχήματα, θεραπευτικούς κύκλους, διάρκεια θεραπείας και επαναληπτικότητα κύκλων, με συνοδά κριτήρια ένταξης/αποκλεισμού/αποτυχίας αγωγής.

Ειδικότερα, στην κατηγοριοποίηση των θεραπευτικών σχημάτων, συνεκτιμήθηκαν στη διαμόρφωσή τους:

- θεραπευτικά σχήματα που έχουν ήδη έγκριση στην αναφερόμενη γραμμή θεραπείας, τεκμηριωμένο σημαντικό κλινικό όφελος έναντι άλλων θεραπευτικών

- σχημάτων, περιγράφονται στις διεθνείς οδηγίες με σημαντικό βαθμό τεκμηρίωσης και κατά συνέπεια αποζημιώνονται από τον ασφαλιστικό φορέα
- Θεραπευτικά σχήματα που έχουν ήδη έγκριση στην αναφερόμενη γραμμή θεραπείας, τεκμηριωμένο σημαντικό κλινικό όφελος έναντι άλλων θεραπευτικών σχημάτων όπως καταδεικνύεται από πολυκεντρικές μελέτες ιδιαίτερης βαρύτητας αλλά που χρειάζονται μεγαλύτερο διάστημα παρακολούθησης για να επιδείξουν πλεονέκτημα συνολικής επιβίωσης, περιγράφονται στις διεθνείς οδηγίες με σημαντικό βαθμό τεκμηρίωσης και κατά συνέπεια αποζημιώνονται από τον ασφαλιστικό φορέα (σε αναμονή της επαναξιολόγησης της συνολικής αξίας των όψιμων δεδομένων τους)
  - Θεραπευτικά σχήματα που έχουν ήδη έγκριση στην αναφερόμενη γραμμή θεραπείας, αλλά είτε ωφελούν συγκεκριμένες ομάδες ασθενών, είτε έχουν περιορισμένο όφελος/ ή και σημαντική τοξικότητα έναντι άλλων εγκεκριμένων θεραπευτικών σχημάτων που επίσης αποζημιώνονται και που στις διεθνείς οδηγίες ενδεχομένως περιγράφονται με λιγότερο σημαντικό βαθμό τεκμηρίωσης.



## ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΜΕΙΖΟΝΟΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ ΑΠΕΙΛΗΤΙΚΗΣ ΓΙΑ ΤΗ ΖΩΗ ΠΟΥ ΟΔΗΓΕΙ ΣΕ ΜΑΖΙΚΗ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ

### ICD-10:

D68.4-Επίκτητη ανεπάρκεια παράγοντα της πήξης

O46.0-Αιμορραγία προ του τοκετού, με διαταραχή της πήξης

O67.0-Αιμορραγία κατά τη διάρκεια του τοκετού με διαταραχή της πήξης

O72.3-Διαταραχές της πήξης, μετά τον τοκετό

T79.2-Τραυματική δευτεροπαθής και υποτροπιάζουσα αιμορραγία

T81.0-Αιμορραγία και αιμάτωμα που επιπλέκουν κάποια ιατρική επέμβαση, που δεν ταξινομούνται αλλού

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η διαχείριση της μη αναμενόμενης χειρουργικής αιμορραγίας, της αιμορραγίας από τραύμα, ή της αιμορραγίας από παθολογικά αίτια είναι πολύπλοκη και αποτελεί μεταβαλλόμενο πεδίο που απαιτεί πολλαπλές αξιολογήσεις και δράσεις. Στην αντιμετώπιση της μαζικής αιμορραγίας, πρώτο μέλημα είναι η επίσχεση της αιμορραγίας και δεύτερο μέλημα είναι η μετάγγιση.

Υπάρχει συνεχής προσπάθεια εξεύρεσης νέων εναλλακτικών επιλογών έναντι της μετάγγισης, στο πλαίσιο της επιδίωξης να μειωθεί η περιττή χρήση των προϊόντων αίματος και της εφαρμογής τεκμηριωμένης ιατρικής παρέμβασης. Ως εκ τούτου στον δυναμικό αυτόν τομέα της ιατρικής είναι επιτακτική η παροχή υγειονομικής περίθαλψης από επαγγελματίες υγείας με κλινικά χρήσιμες και επικαιροποιημένες γνώσεις σχετικά με τη διάγνωση και θεραπεία της περιγχειρητικής αιμορραγίας.

Η αιμορραγία αποτελεί την δεύτερη (μετά από τη θανατηφόρα εγκεφαλική βλάβη) αιτία θανάτου σε τραύμα, που είτε προκαλείται σε περίοδο πολέμου, είτε συμβαίνει στην καθημερινότητα (τροχαία ατυχήματα, διαπροσωπική βία, περιστασιακά ατυχήματα, πτώσεις). Το τραύμα αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου και απώλειας παραγωγικών ετών σε ασθενείς ηλικίας 18-45 ετών στις ΗΠΑ, ενώ το 2020 θα αποτελεί τη δεύτερη σε συχνότητα αιτία θανάτου παγκοσμίως. Οι θάνατοι από μετατραυματική αιμορραγία συμβαίνουν συνήθως το πρώτο 6ωρο από τη διακομιδή στο νοσοκομείο, ενώ το 25% των ασθενών αυτών παρουσιάζει πρώιμη διαταραχή της αιμόστασης κατά την εισαγωγή του. Πλην του τραύματος, η μαζική αιμορραγία μετά τον τοκετό αποτελεί την κύρια αιτία μητρικής νοσηρότητας και θνητότητας, ενώ η μαζική αιμορραγία και η μαζική μετάγγιση αποτελούν επιπλοκές που συμβάλλουν σημαντικά στη θνητότητα ασθενών που υποβάλλονται σε προγραμματισμένη ή επείγουσα χειρουργική επέμβαση. Το μεθαιμορραγικό shock προδικάζει μαζική μετάγγιση, η οποία συνοδεύεται από διαταραχή της αιμόστασης, που με τη σειρά της αυξάνει την πιθανότητα θανάτου στη μαζική αιμορραγία. Επομένως όπως είναι προφανές πρόκειται για επείγουσα κατάσταση, που απαιτεί συνεργασία και συλλογική αντιμετώπιση από Αναισθησιολόγους, Χειρουργούς, και την Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας, η οποία καλείται να εξασφαλίσει εγκαίρως επαρκές και ασφαλές αίμα για τον ασθενή. Επιπλέον η συμβολή του Αιματολόγου είναι ουσιαστική για την πρόληψη και την αντιμετώπιση της διαταραχής της αιμόστασης που μπορεί να προκύψει.

Οι παρακάτω οδηγίες επικεντρώνονται στην πρόληψη και στην διαχείριση της αιμορραγίας αναφορικά με την μετάγγιση και τη χορήγηση αιμοστατικών παραγόντων. Δεν υπεισέρχονται σε θέματα υποστήριξης της κυκλοφορίας, οξυγόνωσης και εφαρμογής αναισθησιολογικών τεχνικών, καθώς και σε οργανωτικά θέματα της ομάδας δράσης, δεδομένου ότι η αντιμετώπιση της αιμορραγίας απαιτεί πολυεπίπεδη και διεπιστημονική προσέγγιση.

## ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΩΝ

Υπάρχουν ποικίλα συστήματα κατηγοριοποίησης της βαρύτητας της αιμορραγίας που έχουν προκύψει κατά κύριο λόγο από μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες. Ευρύτερα αποδεκτή είναι η κατηγοριοποίηση που προτείνεται από την International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)/Scientific and Standardization Committee (SCC) που αποτελεί χρήσιμο εργαλείο εκτίμησης και προτυποποιημένης καταγραφής των αιμορραγικών συμπτωμάτων.

- **Μείζων αιμορραγία σε μη χειρουργικούς ασθενείς**
  - Θανατηφόρος αιμορραγία, και/ή
  - Συμπτωματική αιμορραγία σε κρίσιμη περιοχή ή όργανο (ενδοκρανιακή, ενδορραχιαία, ενδοφθάλμια, οπισθοπεριτοναϊκή, ενδοαρθρική, περικαρδιακή, ενδομυϊκή με σύνδρομο διαμερίσματος), και/ή
  - Αιμορραγία που προκαλεί πτώση της αιμοσφαιρίνης τουλάχιστον 2 gr/dl, ή οδηγεί σε μετάγγιση δύο ή περισσότερων μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων.
- **Μείζων αιμορραγία σε χειρουργικούς ασθενείς**
  - Θανατηφόρος αιμορραγία, και/ή
  - Συμπτωματική αιμορραγία σε κρίσιμη περιοχή ή όργανο (ενδοκρανιακή, ενδορραχιαία, ενδοφθάλμια, οπισθοπεριτοναϊκή, ενδοαρθρική, περικαρδιακή, ενδομυϊκή με σύνδρομο διαμερίσματος) που εκτιμάται και από τον χειρουργό, και/ή
  - Αιμορραγία που προκαλεί πτώση της αιμοσφαιρίνης τουλάχιστον 2 gr/dl, ή οδηγεί σε μετάγγιση δύο ή περισσότερων μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων εντός 24-48 ωρών από την αιμορραγία, και ή
  - Χειρουργική αιμορραγία, η οποία απαιτεί δεύτερη επέμβαση (ανοικτή, αρθροσκοπική, ενδοαγγειακή), είτε προκαλεί αίμαρθρο επαρκούς μεγέθους ώστε να επηρεάσει την αποκατάσταση καθυστερώντας την κινητοποίηση, είτε προκαλεί καθυστέρηση στην επούλωση του τραύματος με αποτέλεσμα παρατεταμένη νοσηλεία ή εν τω βάθει επούλωση του τραύματος, και/ή
  - Χειρουργική αιμορραγία μη αναμενόμενη και παρατεταμένη ή/και αρκετά μεγάλη ώστε να προκαλέσει αιμοδυναμική αστάθεια, όπως εκτιμάται από τον χειρουργό. Πρέπει να συνυπάρχει πτώση της αιμοσφαιρίνης τουλάχιστον 2 gr/dl, ή ένδειξη για μετάγγιση τουλάχιστον δύο μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων, με χρονική απόσταση εντός 24 ωρών.
- **Ελάχιστων ή μη μείζων αιμορραγία**
  - Όλες οι μη μείζονες αιμορραγίες θεωρούνται ελάχιστονες. Οι ελάχιστονες κατηγοριοποιούνται περαιτέρω σε κλινικά σημαντικές και μη

- **Κλινικά σημαντική ελάσσων αιμορραγία**
  - Δεν πληρούνται τα κριτήρια της μείζονος αιμορραγίας, αλλά απαιτείται:
    - Νοσηλεία στο νοσοκομείο, ή
    - Κλινική ιατρική αντιμετώπιση ή χειρουργική παρέμβαση, ή
    - Αλλαγή στην αντιθρομβωτική αγωγή

## ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΜΑΖΙΚΗΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ ΜΕ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΠΑΡΑΓΩΓΩΝ ΑΙΜΑΤΟΣ

Στην αντιμετώπιση της μαζικής αιμορραγίας, πρώτο μέλημα είναι η επίσχεση της αιμορραγίας και δεύτερο μέλημα είναι η μετάγγιση. Η επίσχεση της αιμορραγίας επιτυγχάνεται αρχικά με την εφαρμογή της αναζωογόνησης ελέγχου της βλάβης, που αποσκοπεί στη χειρουργική αντιμετώπιση των αιτιών της μαζικής αιμορραγίας, ενώ στη φάση αυτή ακολουθείται ο κανόνας της ελεγχόμενης υπότασης, που επιτρέπει επαρκή αιμάτωση των υγιών ιστών, προάγοντας τη δημιουργία σταθερών θρόμβων. Στην πρώτη αυτή φάση πρέπει να προλαμβάνεται ή/και να αντιμετωπίζεται η υποθερμία, η υπασβεστιαιμία και η οξέωση, που επιδεινώνουν την ήδη υπάρχουσα αιμοστατική διαταραχή, ενώ επιβάλλεται η περιορισμένη χρήση κρυσταλλοειδών διαλυμάτων για διατήρηση του ενδαγγειακού όγκου, που προκαλούν όμως υπερχλωραιμική οξέωση, φλεγμονώδεις αντιδράσεις, οξεία αναπνευστική δυσχέρεια, αιμοαραιώση και πτώση των επιπέδων των παραγόντων πήξης και των αιμοπεταλίων

Κύριος στόχος της μετάγγισης, χωρίς την οποία δεν μπορεί να αντιμετωπιστεί ο ασθενής με μαζική αιμορραγία, είναι η αποκατάσταση του απολεσθέντος όγκου αίματος και της απόδοσης οξυγόνου στους ιστούς. Η αποτελεσματικότητα της μετάγγισης καθορίζεται και από τη διατήρηση επαρκούς αιμόστασης, δυνατότητας μεταφοράς οξυγόνου, καθώς και τη διατήρηση φυσιολογικής ωσμωτικής πίεσης και φυσιολογικών βιοχημικών παραμέτρων στον ορό. Στον ασθενή που δεν παρουσιάζει μαζική αιμορραγία, η αρχική χορήγηση ισοτονικών κρυσταλλοειδών διαλυμάτων και συμπυκνωμένων ερυθρών (Rede Blood Cells, RBCs) είναι ακόμα και σήμερα ο κανόνας, ενώ η χορήγηση πλάσματος (Fresh Frozen Plasma, FFPs) και αιμοπεταλίων (Platelets, PLTs) καθοδηγείται από την κλινικοεργαστηριακή εικόνα (αιμορραγική διάθεση, INR>1,5, aPTT>45', ινωδογόνο<100mg/dl, αιμοπετάλια <50000-100000/μL). Παράταση των INR/aPTT και πτώση του αριθμού των αιμοπεταλίων συμβαίνει συνήθως μετά μετάγγιση 12 και 20 μονάδων RBCs αντίστοιχα, πτώση των επιπέδων ινωδογόνου <100mg/dl συμβαίνει σε απώλεια αίματος ίση με 1,42 φορές μεγαλύτερη από τον υπολογιζόμενο όγκο αίματος και πτώση των επιπέδων των παραγόντων πήξης II, V και VII (FII, FV και FVII αντίστοιχα) προκαλείται με απώλεια τουλάχιστον 2 όγκων αίματος. Ωστόσο στον ασθενή με μαζική αιμορραγία είναι προβληματική η αναμονή για μετάγγιση PLTs μέχρι η συγκέντρωσή τους να μειωθεί στο 50% της αρχικής ή για μετάγγιση FFPs μέχρι η συγκέντρωση των παραγόντων πήξης να μειωθεί στο 20-30%. Στους ασθενείς αυτούς είναι αναγκαία η πρόωπη χορήγηση FFPs/PLTs/RBCs λόγω των πρώιμων αιμοστατικών διαταραχών που προαναφέρθηκαν.

Η πρακτική αυτή, που ονομάζεται αιμοστατική αναζωογόνηση, αποτελεί σήμερα την ιδανική στρατηγική στην αντιμετώπιση της μείζονος αιμορραγίας, ενώ αποσκοπεί στην αποκατάσταση των αιμοστατικών διαταραχών παράλληλα με την αποκατάσταση

νορμοθερμίας και τη διόρθωση των οξεοβασικών διαταραχών. Πολλοί ερευνητές υποστηρίζουν ότι η αποκατάσταση τόσο του απολεσθέντος όγκου αίματος, όσο και των αιμοστατικών διαταραχών μπορεί να επιτευχθεί με τη μετάγγιση φρέσκου ολικού αίματος (είτε διατηρημένου σε θερμοκρασία δωματίου για <24 ώρες ή διατηρημένου σε θερμοκρασία 4°C για <48 ώρες). Όμως η πενιχρή διαθεσιμότητά του και ο ανεπαρκής έγκαιρος έλεγχός του για δυνητικά μεταδιδόμενα με τη μετάγγιση παθογόνα, καθιστούν τη χρήση του περιορισμένη. Μέχρι σήμερα τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες διπλές τυφλές προοπτικές μελέτες, που να υποδεικνύουν τη βέλτιστη χρήση RBCs και λοιπών παραγώγων αίματος στη μαζική αιμορραγία δεν έχουν δημοσιευτεί. Θα μπορούσε κανείς λογικά να ισχυριστεί ότι εφόσον στη μαζική αιμορραγία χάνεται ολικό αίμα, η ιδανική στρατηγική μετάγγισης θα έπρεπε να περιλαμβάνει τη χορήγηση τέτοιας αναλογίας RBCs:FFPs:PLTs, όση υφίσταται στο ολικό αίμα, δηλαδή 1:1:1. Όμως ακόμη και αν τα παράγωγα χορηγηθούν με αυτήν την αναλογία, είναι προφανές ότι δεν θα αποδώσουν *in vitro* και *in vivo* ακριβώς την ίδια περιεκτικότητα σε κυτταρικά στοιχεία και παράγοντες πήξης με έναν ασκό φρέσκου ολικού αίματος.

Προς την κατεύθυνση του καθορισμού της ιδανικής αναλογίας RBCs/FFPs/PLTs στην αντιμετώπιση μείζονος αιμορραγίας, έχουν δημοσιευτεί αρκετές αναδρομικές κυρίως (αλλά και προοπτικές) μελέτες τραυματιών που αιμορραγούν τόσο από στρατιωτικά, όσο και από πολιτικά νοσοκομεία με αντιφατικά αποτελέσματα. Για τους λόγους αυτούς δεν υπάρχει συγκεκριμένος αλγόριθμος που να είναι αποδεκτός παγκοσμίως για τη μετάγγιση παραγώγων για την πρόληψη των διαταραχών της αιμόστασης. Ωστόσο φαίνεται ότι τα περισσότερα δεδομένα συγκλίνουν στην άποψη ότι η σχέση των μεταγγιζόμενων μονάδων RBCs:FFPs πρέπει να είναι κοντά στο 1:1, να αρχίζει ενωρίς, και να συνοδεύεται από μετάγγιση PLTs ώστε ο αριθμός τους να διατηρείται τουλάχιστον πάνω από 50.000/μl, γεγονός που σε μείζον τραύμα βελτιώνει την επιβίωση (**Grade 1C**), (αλγόριθμος 1). Επιπλέον οι περισσότερες κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν τα PLTs να διατηρούνται πάνω από 100.000/μl σε πολυτραυματίες και σε τραυματίες με καρανοεγκεφαλική κάκωση (**Grade 2C**). Η αρχική προτεινόμενη δόση είναι 4-8 μονάδες αιμοπεταλίων τυχαίων δοτών ή μια μονάδα αιμοπεταλίων αφαίρεσης, ενώ άλλοι παράγοντες που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και που ενδεχομένως απαιτούν μετάγγιση πρωιμότερα, είναι αν αναμένεται μεγάλη απώλεια αίματος, καθώς και αν ο ασθενής λαμβάνει θεραπεία με αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα. Τέλος θα πρέπει σε ασθενείς με μεγάλη απώλεια αίματος και αιμορραγία που βρίσκεται σε εξέλιξη να διατηρούνται τα επίπεδα του ινωδογόνου πάνω από το επίπεδο των 150 mg/dl, ώστε να αποφεύγεται περαιτέρω ελάττωσή του από αραίωση ή κατανάλωση.

## ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΜΕΣΑ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΓΙΑ ΤΗΝ

### ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΜΕΙΖΟΝΟΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ

#### Ινωδογόνο (fibrinogen Concentrate, FC)

Η ελάττωση των επιπέδων του κυκλοφορούντος ινωδογόνου λόγω κατανάλωσης ή/και αιμοαραίωσης ευνοεί την εμφάνιση διαταραχών της αιμόστασης, δεδομένου ότι η μετατροπή επαρκούς ποσότητας ινωδογόνου σε θρομβίνη αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για το σχηματισμό του θρόμβου. Το ινωδογόνο είναι το πρώτο αιμοστατικό συστατικό που ελαττώνεται μετά από τραύμα ή/και αιμοαραίωση. Είναι επομένως σημαντική η διατήρηση επαρκών επιπέδων ινωδογόνου επί συνεχιζόμενης αιμορραγίας

κατά την οποία χορηγούνται κολλοειδή ή κρυσταλλοειδή διαλύματα. Ο υψηλός λόγος ινωδογόνου προς RBCs βελτιώνει την επιβίωση σε τραυματίες πολέμου που υποβάλλονται σε μαζική μετάγγιση. Η χορήγηση συμπυκνωμένου ινωδογόνου σε ασθενείς που εμφανίζουν επίκτητη υποϊνωδογοναιμία βελτιώνει τόσο το σχηματισμό του θρόμβου στην θρομβοελαστογραφία (ΘΜΕ), όσο και τις διαταραχές της αιμόστασης. Επιπρόσθετα η επίκτητη υποϊνωδογοναιμία φαίνεται να είναι η καθοριστική αιτία της διαταραχής της αιμόστασης από αιμοαραίωση, που βελτιώνεται με *ex vivo* χορήγηση ινωδογόνου. Όλα αυτά έχουν προκύψει από πληθώρα κλινικών και πειραματικών μελετών, γι' αυτό και θεωρείται βάσιμη η παρακολούθηση των επιπέδων του ινωδογόνου, με σκοπό την υποκατάστασή του σε περίπτωση ανεπάρκειας με συμπυκνωμένο ινωδογόνο που αποτελεί φαρμακευτικό προϊόν που λαμβάνεται από βιομηχανοποίηση του ανθρώπινου πλάσματος.

## Αντιϊνωδολυτικά φάρμακα

Η υπερिनωδολυση αποτελεί σημαντική παράμετρο στη διαταραχή της αιμόστασης, ενώ αντίθετα η αντι-ινωδολυτική διαδικασία δυνητική παράμετρο μείωσης της απώλειας αίματος και συνεπώς βελτίωσης της έκβασης της αιμορραγίας λόγω διαταραχής της αιμόστασης. Οι αντιϊνωδολυτικοί παράγοντες μειώνουν την απώλεια αίματος σε ασθενείς τόσο με φυσιολογική όσο και αυξημένη ινωδολυτική απάντηση κατά τις χειρουργικές επεμβάσεις. Τα λυσινικά αντιϊνωδολυτικά φάρμακα (τρανεξαμικό οξύ και αμινοκαπρωϊκό οξύ) προλαμβάνουν τη σύνδεση του/της πλασμινογόνου/πλασμίνης με το ινώδες και προστατεύουν την αποδόμηση των υποδοχέων της γλυκοπρωτεΐνης των αιμοπεταλίων Ib από την πλασμίνη, διατηρώντας έτσι τη λειτουργία των αιμοπεταλίων.

Σε μελέτη ανασκόπησης Cochrane αποδείχθηκε ότι το τρανεξαμικό οξύ μειώνει τις ανάγκες για μετάγγιση περίπου στο ένα τρίτο (RR, 0.61; 95% CI, 0.54-0.70), ενώ το αμινοκαπρωϊκό οξύ έχει παρόμοια αλλά λιγότερο σημαντικά αποτελέσματα (RR, 0.75; 95% CI, 0.54-0.70). Ωστόσο στη μελέτη αυτή δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν ότι η προφυλακτική ή εμπειρική χορήγηση των αντιϊνωδολυτικών παραγόντων μειώνει τις μεταγγίσεις αλλογενούς αίματος σε ασθενείς με τραύμα που υφίστανται μαζική μετάγγιση, παρότι ο ρόλος τους στη θεραπεία τέτοιων ασθενών είναι υπό διερεύνηση. Επιπλέον στην τυχαioποιημένη μελέτη CRASH-2, στην οποία 20.211 ασθενείς με τραύμα αντιμετωπίστηκαν με χορήγηση τρανεξαμικού οξέος ή εικονικού φαρμάκου, δειχθηκε μείωση τόσο της θνητότητας όσο και των αναγκών μετάγγισης στο σκέλος του τρανεξαμικού.

Η αντιϊνωδολυτική θεραπεία παρακολουθείται με θρομβοελαστογραφία αν είναι δυνατόν, και διακόπτεται όταν ελεγχθεί η αιμορραγία (**Grade 2**).

## Συμπυκνωμένο προθρομβινικό σύμπλεγμα (Prothrombin Complex Concentrate, PCC)

Στις περιπτώσεις ανεπάρκειας παραγόντων πήξης, το πλεονέκτημα της χρήση ανασυνδυασμένων ή λυοφιλοποιημένων παραγόντων είναι η χορήγηση σημαντικής ποσότητας του παράγοντα ή των παραγόντων που ανεπαρκούν σε μικρό όγκο διαλύματος και σε σύντομο χρονικό διάστημα. Το PCC παράγεται από τη βιομηχανική κλασματοποίηση του ανθρώπινου πλάσματος, και περιέχει τους εξαρτώμενους από τη βιταμίνη K παράγοντες πήξης II, VII, IX, και X, οι οποίοι είναι απαραίτητοι για την παραγωγή θρομβίνης, καθώς και τους φυσικούς ανασταλτές της πήξης πρωτεΐνης C (PC) και πρωτεΐνης S (PS). Παρότι οι εγκεκριμένες ενδείξεις χορήγησης του PCC είναι η αναστροφή

της δράσης των αντιβιταμινών K και η θεραπεία της συγγενούς ανεπάρκειας των παραγόντων πήξης που περιέχει, έχει χρησιμοποιηθεί και σε μείζονα αιμορραγία μετά από καρδιοχειρουργικές, αγγειοχειρουργικές και άλλες επεμβάσεις. Σε ότι αφορά στην αναστροφή της δράσης των αντιβιταμινών K, σε σύγκριση με τον rFVIIa μόνο το PCC αποκαθιστά την παραγωγή θρομβίνης. Σε περιπτώσεις μείζονος αιμορραγίας, η μείωση της παραγωγής θρομβίνης και συνεπώς η ανάγκη υποκατάστασής της, αναμένεται εάν η δραστηριότητα των παραγόντων πήξης (και ειδικότερα της προθρομβίνης) μειωθεί κάτω από το 30% γεγονός που εκδηλώνεται με απώλεια πάνω από 150-200% του όγκου αίματος. Η χορήγησή του σε περιεγχειρητική αιμορραγία ανθεκτική στη χορήγηση FFP, αιμοπεταλίων ή κρυσταλλοειδών είχε ως αποτέλεσμα αποκατάσταση της αιμόστασης καθώς και την μείωση των αναγκών μετάγγισης στο 78% των ασθενών. Επειδή όμως όπως ισχύει για τους περισσότερους αιμοστατικούς παράγοντες, υπάρχει ο κίνδυνος εμφάνισης θρομβοεμβολικών επιπλοκών, οι Ευρωπαϊκές Κατευθυντήριες Οδηγίες προτείνουν να εξετάζεται η πιθανότητα χορήγησης θρομβοπροφύλαξης σε ασθενείς που έλαβαν PCC και σταμάτησε η αιμορραγία. Παρόλα αυτά σε ασθενείς με μείζονα αιμορραγία και με προφανή ελάττωση παραγωγής θρομβίνης, ο κίνδυνος εμφάνισης θρομβοεμβολικού επεισοδίου είναι αμελητέος αν συγκριθεί με τον κίνδυνο από την συνεχιζόμενη αιμορραγία. Επιπρόσθετα, τα νεότερα σκευάσματα PCC θεωρούνται λιγότερο θρομβογόνα συγκριτικά με τα παλαιότερα. Τέλος για την εξαγωγή ασφαλέστερων συμπερασμάτων απαιτείται η πραγματοποίηση τυχαιοποιημένων μελετών ειδικά σε ασθενείς με τραύμα.

## **Ανασυνδυασμένος ενεργοποιημένος παράγοντας VII (Recombinant Activated Factor VII, rFVIIa)**

Ο rFVIIa (eptacog alfa, NovoSeven, Novo Nordisk) που είναι διαθέσιμος από το 1996, σχηματίζει στο σημείο της ιστικής βλάβης σύμπλεγμα με τον TF, και παρακάμπτοντας τους FVIII και FIX μετατρέπει άμεσα τον FX σε FXa στην επιφάνεια των ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων. Ο rFVIIa αναπτύχθηκε αρχικά και έχει επίσημη έγκριση σε πολλές χώρες για τη θεραπεία σοβαρών αιμορραγικών επεισοδίων ασθενών με αιμορροφιλία A ή B και ανασταλτή έναντι των FVIII ή FIX. Στη συνέχεια στην Ευρώπη έλαβε έγκριση για τη θεραπεία της αιμορραγίας σε ασθενείς με ανεπάρκεια του FVII, θρομβασθένεια Glanzmann, και επίκτητη αιμορροφιλία. Η δράση του είναι εντοπισμένη στο σημείο του τραυματισμένου αγγείου, γεγονός που έχει οδηγήσει στη χρήση του φαρμάκου σε μια σειρά από καταστάσεις που συνοδεύονται από απειλητική για τη ζωή αιμορραγία, και οι οποίες δεν ανήκουν στις επίσημες ενδείξεις του, όπως το τραύμα, οι καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, οι επεμβάσεις ήπατος, οι μετεγχειρητικές αιμορραγίες μη χειρουργικής αιτιολογίας, ή οι μαιευτικές αιμορραγίες. Μετά την πρώτη αναφορά χορήγησης του rFVIIa σε πολυτραυματία το 1999, ακολούθησε η δημοσίευση δεκαεπτά τυχαιοποιημένων μελετών σε ασθενείς με αιμορραγία λόγω επέμβασης, τραύματος, λοίμωξης και μεταμόσχευσης αιμοποιητικών κυττάρων. Από αυτές μόνο σε τέσσερις βρέθηκε μείωση των αναγκών μετάγγισης ή της απώλειας αίματος, ενώ καμία μελέτη δεν ανέδειξε βελτίωση της επιβίωσης στους ασθενείς που έλαβαν rFVIIa. Ακολούθως το 2008, η Novo Nordisk διέκοψε μελέτη φάσης III για τη θεραπεία ασθενών με σοβαρού βαθμού τραύμα, και διευκρίνισε ότι το τραύμα δεν περιλαμβάνεται στις ενδείξεις χορήγησης του rFVIIa.

Παρόλα αυτά σε ασθενείς με μαζική μη ελεγχόμενη αιμορραγία που δεν ανταποκρίνεται στη συμβατική θεραπεία, η χορήγηση του rFVIIa μπορεί να είναι αποτελεσματική. Οι Spinella και συνεργάτες δημοσίευσαν ελεγχόμενη περιπτωσιολογική

μελέτη (case control study) με τραυματίες του πολέμου του Ιράκ με ISS >15 που έλαβαν μονάδες RBCs  $\geq 10$  εντός 24ωρου, η οποία αναδεικνύει ελάττωση της θνητότητας των 30-ημερών στους ασθενείς που χορηγήθηκε rFVIIa (31% vs 51%,  $p=0.03$ ). Ακόμη οι Berkhof και Eikenboom σε 32 περιπτώσεις ασθενών με μη ελεγχόμενη μαζική αιμορραγία, βρήκαν μείωση των αναγκών μετάγγισης και ελάττωση κατά 56% της θνητότητας μετά τη χορήγηση rFVIIa. Είναι σημαντικό της χορήγησης του rFVIIa να προηγείται η χορήγηση αιμοπεταλίων και ινωδογόνου, ώστε να υπάρχει υπόστρωμα δράσης για τον rFVIIa. Σε μελέτες καρδιοχειρουργικών ασθενών που εμφάνισαν μετεγχειρητική αιμορραγία, αυτοί που έλαβαν rFVIIa χρειάστηκαν σε μικρότερο ποσοστό επανεπέμβαση καθώς και μεταγγίσεις αίματος και παραγώγων του. Ωστόσο διαφαίνεται μια τάση εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων στην ομάδα του rFVIIa σε σχέση με τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου, γεγονός που υποδηλώνει ότι πριν τη χορήγησή του θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο κίνδυνος θρομβοεμβολικών επιπλοκών.

Σύμφωνα με τα παραπάνω, σε ασθενείς με διαταραχή της αιμόστασης από τραύμα, επιμένουσα αιμορραγία και αναποτελεσματική χορήγηση παραγώγων αίματος, η χρήση του rFVIIa (σε αρχική δόση 100  $\mu\text{g}/\text{Kg}$ ), πιθανώς έχει θέση ως εσχάτη λύση, και είναι προτιμότερο να δίνεται αφού έχει διορθωθεί, αν υπάρχει, η σοβαρή οξέωση.

## ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΡΑΚΤΙΚΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ

### Εκτίμηση της αιμοστατικής λειτουργίας

- Πριν από κάθε χειρουργικής επέμβαση ή επεμβατική διαδικασία συνιστάται η λήψη ιστορικού από το ασθενή που βάσει δομημένου-προτυποποιημένου ερωτηματολογίου που επικεντρώνεται στο ατομικό και οικογενειακό ιστορικό αιμορραγικής διάθεσης καθώς και σε λεπτομερείς πληροφορίες για το φαρμακευτικό του ιστορικό. **1C**
- Η εφαρμογή του ερωτηματολογίου έχει μεγαλύτερη προγνωστική αξία ακόμη και από τη διενέργεια των συμβατικών δοκιμασιών ανίχνευσης της αιμόστασης (που είναι ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT), ο χρόνος προθρομβίνης (PT) εκφρασμένος σε INR, το ινωδογόνο και ο αριθμός των αιμοπεταλίων), ο προσδιορισμός των οποίων συνιστάται προεγχειρητικά. **1C**
- Σε περίπτωση μη αναμενόμενης αιμορραγίας ή αιμορραγίας από τραύμα συνιστάται η εφαρμογή αλγορίθμου αντιμετώπισης της αιμορραγίας που έχει ενσωματώσει την παρακολούθηση της αιμόστασης με **θρομβοελαστογραφία (ΘΜΕ)** και στοχευμένη παρέμβαση με χορήγηση παραγώγων αίματος. **1C**
- Αν δεν είναι διαθέσιμη ΘΜΕ συνιστάται η εφαρμογή αλγορίθμου που βασίζεται στις συμβατικές δοκιμασίες αιμόστασης. **1C**
- Έλεγχος της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων προτείνεται μόνον εάν υπάρχει θετικό αιμορραγικό ιστορικό ή όταν απαιτείται εκτίμηση της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων λόγω υποκείμενης νόσου ή λήψης αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων. **2B**

## Προεγχειρητική και μετεγχειρητική διόρθωση της αναιμίας –

### Μεταγγίσεις ερυθρών

- Η προεγχειρητική αναιμία σε ενήλικες και παιδιά φαίνεται να είναι ισχυρός προγνωστικός παράγοντας για περιεγχειρητική μετάγγιση αίματος και συνδέεται με την εμφάνιση επιπλοκών. **B**
- Σε ασθενείς με κίνδυνο αιμορραγίας, συνιστάται εκτίμηση της αναιμίας 3 έως 8 εβδομάδες προεγχειρητικά, και αν διαπιστωθεί συνιστάται διερεύνηση του αιτίου αυτής (σιδηροπενία, νεφρική ανεπάρκεια ή φλεγμονή). **1C**
- Σε ασθενείς χωρίς κακοήθεια με προεγχειρητική αναιμία οι οποίοι πρόκειται να υποβληθούν σε προγραμματισμένη επέμβαση, συνιστάται η αναβολή της επέμβασης μέχρι τη διόρθωση της αναιμίας. **1C**
- Εάν πραγματοποιηθεί αυτόλογη προκατάθεση αίματος, συνιστάται η θεραπεία με σίδηρο ή/και ερυθροποιητικούς παράγοντες για την αποφυγή προεγχειρητικής αναιμίας και της συνολικής πιθανότητας μετάγγισης. **2C**
- Σε ασθενείς που εμφανίζουν αναιμία μετεγχειρητικά, συνιστάται η χορήγηση σιδήρου ενδοφλεβίως. **2C**
- Κατά τη διάρκεια ενεργού αιμορραγίας συνιστάται η διατήρηση της τιμής της Hb μεταξύ 7-9 gr/dl. **1C**
- Τα νοσοκομεία πρέπει να εξασφαλίζουν ασφαλή αποθέματα ερυθρών αιμοσφαιρίων για επείγουσα αντιμετώπιση μείζονος αιμορραγίας, διασφαλίζοντας τουλάχιστον επαρκή ποσότητα μονάδων ερυθρών ομάδας 0 για την αρχή και δυνατότητα στη συνέχεια για παροχή ερυθρών ταυτόσημης ομάδας. **1C**
- Δυνατότητα εφαρμογής διεγχειρητικής συλλογής αίματος στα καρδιοχειρουργικά, μαιευτικά, αγγειοχειρουργικά και τραυματιολογικά κέντρα. **2B**

### Μετάγγιση ασταθών παραγώνων αίματος

- Η μετάγγιση πλάσματος δεν συνιστάται για τη διόρθωση ήπιας ή μέτριας παράτασης του INR πριν από επεμβατικές διαδικασίες. **1C**
- Συνιστάται πρώιμη και στοχευμένη θεραπεία της ανεπάρκειας των παραγόντων πήξης με τη χορήγηση συμπυκνωμένων παραγόντων πήξης, κρυσταλλοειδών ή μεγάλης ποσότητας πλάσματος, ανάλογα με την περίπτωση, τον τύπο της αιμορραγίας, το είδος της ανεπάρκειας και την διαθεσιμότητα των θεραπευτικών παραγόντων. **1B**
- Για την θεραπεία των επίκτητων ανεπαρκειών των παραγόντων πήξης επί μη ελεγχόμενης μαζικής αιμορραγίας όχι στο πλαίσιο τραύματος, προτείνεται να εξετάζεται το ενδεχόμενο εφαρμογής πρωτοκόλλου με χορήγηση RBCs:FFPs:PLTs σε σταθερή αναλογία πρώιμα μετά την έναρξη της αιμορραγίας, ακολουθούμενο από στοχευμένη παρέμβαση όσο το δυνατόν συντομότερα ανάλογα με την περίπτωση. **2C**
- Για την θεραπεία των επίκτητων ανεπαρκειών των παραγόντων πήξης επί μη ελεγχόμενης μαζικής αιμορραγίας, προτείνεται η χορήγηση συμπυκνωμένων παραγόντων πήξης λόγω καλύτερης αποτελεσματικότητας και ελάχιστης πιθανότητας μετάδοσης λοιμώξεων. **2C**
- Δεν συνιστάται η χορήγηση πλάσματος αδιακρίτως για την αντιμετώπιση της περιεγχειρητικής αιμορραγίας. **1C**



- Προτείνεται η μετάγγιση συμπυκνωμένων αιμοπεταλίων σε περίπτωση αιμορραγίας που συνδέεται σαφώς με αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα ή με θρομβοπενία με αριθμό αιμοπεταλίων κάτω από  $50 \times 10^9/l$ . **2C**

## Υποστήριξη της αιμόστασης

- Συγκεντρώσεις ινωδογόνου κάτω από 1.5 έως 2 g/l σε επίκτητη διαταραχή της αιμόστασης θεωρούνται ως υποϊνωδογοναιμία και συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. **C**
- Σε ασθενείς που αιμορραγούν συνιστάται η διόρθωση της υποϊνωδογοναιμίας. **1C**
- Προτείνεται η χορήγηση ινωδογόνου σε αρχική δόση 25 έως 50 mg/Kg. **2C**
- Εάν δεν είναι διαθέσιμο συμπυκνωμένο ινωδογόνο προτείνεται η χορήγηση κρυσταλλικού σε αρχική δόση 4 έως 6 ml/Kg. **2C**
- Οι μεταγγίσεις πλάσματος δεν είναι επαρκείς ως μόνη θεραπεία για να διορθώσουν την υποϊνωδογοναιμία. **C**
- Σε περιπτώσεις αιμορραγίας με χαμηλή δραστηριότητα FXIII (π.χ. <30%) προτείνεται η χορήγηση συμπυκνωμένου FXIII (30 IU/Kg). **2C**
- Σε σοβαρή περιεγχειρητική αιμορραγία σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή με αντιβιταμίνες K συνιστάται η χορήγηση PCC και βιταμίνης K ενδοφλεβίως πριν από οποιαδήποτε άλλη αντιμετώπιση. **(1B)**
- Η παράταση του INR μόνον δεν αποτελεί ένδειξη χορήγησης PCC σε ασθενείς που αιμορραγούν και δεν είναι υπό θεραπεία με αντιβιταμίνες K, εκτός αν διαπιστωθεί ανεπάρκεια των παραγόντων πήξης, **C**
- Δεν συνιστάται η προφυλακτική χορήγηση rFVIIa λόγω του αυξημένου κινδύνου θρομβώσεων. **1B**
- Προτείνεται ότι η εκτός ένδειξης (off label) χορήγηση του rFVIIa μπορεί να αποτελεί επιλογή μόνον σε απειλητική για τη ζωή αιμορραγία που δεν ανταποκρίνεται σε συμβατικά, χειρουργικά ή άλλα επεμβατικά μέσα και/ή έχει αποτύχει η προηγηθείσα θεραπεία της διαταραχής της αιμόστασης. **2C**
- Συνιστάται η χορήγηση τρανεξαμικού οξέος για την πρόληψη της αιμορραγίας κατά τη διάρκεια μείζονος χειρουργείου αν δεν υπάρχει αντένδειξη, και/ή για τη θεραπεία αιμορραγίας που οφείλεται σε υπερिनωδόλυση (σε δόση 20 έως 25 mg/Kg). **1B**
- Σε ασθενείς με τραύμα και αιμορραγία ή με κίνδυνο αιμορραγίας αν δεν υπάρχει αντένδειξη, συνιστάται η χορήγηση τρανεξαμικού οξέος όσο το δυνατόν συντομότερα μετά τον τραυματισμό (ακόμη και καθ' οδόν προς το νοσοκομείο), σε δόση 1 gr ενδοφλεβίως εντός 10 min που ακολουθείται από σταθερή έγχυση 1 g εντός 8 ωρών. **1A**
- Η χορήγηση του τρανεξαμικού οξέος θα πρέπει να θεωρείται ως θεραπευτική επιλογή και σε μείζονα μη τραυματική αιμορραγία. **1B**
- Η χορήγηση δεσμοπρεσσίνης (DDAVP) προτείνεται σε ειδικές περιπτώσεις (π.χ. επίκτητο σύνδρομο von Willebrand). **2C**

## Διόρθωση παραγόντων που συμβάλλουν στη διαταραχή της αιμόστασης

- Συνιστάται η αποφυγή υποθερμίας γιατί μειώνει την απώλεια αίματος και τις ανάγκες για μετάγγιση. **1B**
- Συνιστάται η αποφυγή οξέωσης διαρκώς για την πρόληψη ή την διόρθωση της διαταραχής της αιμόστασης από οξέωση. **1C**
- Η χορήγηση του rFVIIa συνιστάται παράλληλα με την διόρθωση του PH. **1C**
- Η χορήγηση ασβεστίου συνιστάται κατά την διάρκεια μαζικής μετάγγισης όταν τα επίπεδα του ασβεστίου είναι χαμηλά, ώστε να διατηρούνται επίπεδα ασβεστίου >0.9 mm/l. **1B**
- Η χορήγηση θρομβοπροφύλαξης μετά μείζονα αιμορραγία είναι απαραίτητη πρέπει να αρχίζει το συντομότερο δυνατόν μετά την παύση της αιμορραγίας. **1A**

## Θέματα κόστους

- Τόσο η αιμορραγία όσο και η μετάγγιση παραγώγων αίματος αυξάνουν ανεξάρτητα τη νοσηρότητα, τη θνησιμότητα, τη διάρκεια της νοσηλείας στη ΜΕΘ και το νοσοκομείο, καθώς και το κόστος. **B**
- Το τρανεξαμικό οξύ μπορεί να μειώσει την περιεγχειρητική απώλεια αίματος και τις ανάγκες για μετάγγιση, και έχει υψηλή σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας σε πολλές μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις και στο τραύμα. **B**
- Συνιστάται αυστηρά η χρήση του rFVIIa στις εγκεκριμένες χρήσεις του, καθώς στις λοιπές περιπτώσεις η αποτελεσματικότητά του για τη μείωση των αναγκών μετάγγισης και της θνησιμότητας παραμένει αβέβαιη. Επιπλέον η θεραπεία έχει υψηλό κόστος και υπάρχει πάντα ο κίνδυνος αρτηριακών θρομβοεμβολικών επιπλοκών. **1A**
- Η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας της χορήγησης παραγώγων αίματος σε σταθερή σχέση βάσει πρωτοκόλλου παραμένει υπό διερεύνηση.
- Στοχευμένη θεραπεία με συμπυκνωμένους παράγοντες πήξης (ινωδογόνο/και ή PCC) ενδεχομένως μειώνει τις μεταγγίσεις και κατ' επέκταση το κόστος αυτών στο τραύμα, στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις και στη μεταμόσχευση ήπατος. **C**

## ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΠΟΥ ΑΦΟΡΟΥΝ ΕΙΔΙΚΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ

### Καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις

- Η διακοπή της ασπιρίνης προεγχειρητικά αυξάνει τον κίνδυνο θρόμβωσης των στεφανιαίων, ενώ η συνέχισή της τον κίνδυνο θρόμβωσης. **B**
- Η διακοπή της κλοπιδογρέλης προεγχειρητικά αυξάνει τον κίνδυνο θρόμβωσης των στεφανιαίων, ενώ η συνέχισή της τον κίνδυνο θρόμβωσης. **A**
- Συνιστάται η χορήγηση τρανεξαμικού οξέος πριν από την καρδιοπνευμονική παράκαμψη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε στεφανιαία παράκαμψη υψηλού κινδύνου. **1A**
- Συνιστάται η εφαρμογή προκαθορισμένου αλγορίθμου βάσει ΘΜΕ με προκαθορισμένους ουδούς για την υποστήριξη της αιμόστασης

- Σε σύνθετες καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις συνιστάται η χορήγηση συμπυκνωμένου ινωδογόνου βάσει ΘΜΕ για τη μείωση της απώλειας αίματος. **1B**
- Η χρήση του rFVIIa προτείνεται να θεωρείται ως επιλογή μόνον σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις με αιμορραγία που δεν ανταποκρίνεται στις συμβατικές παρεμβάσεις για την υποστήριξη της αιμόστασης. **2B**
- Η έναρξη της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με ασπιρίνη ή κλοπιδογρέλη μπορεί να χορηγηθεί ενωρίς κατά τη μετεγχειρητική περίοδο χωρίς να αυξάνεται ο κίνδυνος μετεγχειρητικής αιμορραγίας. **2C**

### Γυναικολογικές επεμβάσεις (εκτός κύησης)

- Η διεγχειρητική διάσωση αίματος μπορεί να μειώσει τις ανάγκες μετάγγισης σε γυναικολογικές επεμβάσεις, συμπεριλαμβανομένων και αυτών για γυναικολογικό καρκίνο. **B**
- Προτείνεται η χορήγηση σιδήρου ενδοφλεβίως προεγχειρητικά σε αναιμικές ασθενείς με γυναικολογικό καρκίνο που λαμβάνουν χημειοθεραπεία, για τη μείωση των απωλειών αίματος. **2B**
- Προτείνεται η χορήγηση σιδήρου ενδοφλεβίως προεγχειρητικά σε ασθενείς με αναιμία και μηνορραγία. **2B**
- Η χορήγηση τρανεξαμικού οξέος μπορεί να μειώσει την περιεγχειρητική αιμορραγία σε ασθενείς που υποβάλλονται σε επεμβάσεις για γυναικολογικό καρκίνο. **C**

### Μαιευτική αιμορραγία

- Συνιστάται η αντιμετώπιση της μαιευτικής αιμορραγίας (peripartum haemorrhage, PPH) από διεπιστημονική ομάδα. **1C**
- Για την αντιμετώπιση της PPH συνιστάται η χρήση θεραπευτικού πρωτοκόλλου με κλιμακούμενη χρήση μητροσυσπαστικών φαρμάκων, χειρουργικών ή ενδαγγειακών παρεμβάσεων και αιμοστατικών φαρμάκων. **1B**
- Η διεγχειρητική διάσωση αίματος μπορεί να μειώσει τις ανάγκες μετάγγισης καθώς και τη διάρκεια της νοσηλείας. **2B**
- Προτείνεται ο προσδιορισμός των επιπέδων του ινωδογόνου σε επίτοκες με αιμορραγία, καθώς επίπεδα κάτω από 2 gr/l μπορεί να αναδείξουν εκείνες που έχουν σοβαρό κίνδυνο για PPH. **2B**
- Η προοδευτική μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων ή αριθμός αυτών  $100 \times 10^9/l$  κατά την έναρξη του τοκετού, ιδιαίτερα αν συνδυάζεται με επίπεδα ινωδογόνου κάτω από 2.9 gr/l, μπορεί να αναδείξουν τις επίτοκες που έχουν σοβαρό κίνδυνο για PPH. **C**
- Κατά την έναρξη του τοκετού ο PT και aPTT έχουν μικρή προγνωστική αξία για την εμφάνιση PPH. **C**
- Η ΘΜΕ μπορεί να αναδείξει την διαταραχή της αιμόστασης που σε PPH. **B**
- Σε σοβαρή PPH προτείνεται η εφαρμογή θεραπευτικού πρωτοκόλλου που κατευθύνεται από ΘΜΕ. **2C**
- Η προφυλακτική χορήγηση ινωδογόνου δεν συνιστάται, ενώ συνιστάται η χορήγηση ινωδογόνου σε εξελισσόμενη PPH με υποϊνωδογοναιμία. **1C**
- Προτείνεται η χορήγηση τρανεξαμικού οξέος πριν από καισαρική τομή καθώς και στις περιπτώσεις που υπάρχει αιμορραγία πριν το τοκετό. **2B**
- Συνιστάται η χορήγηση τρανεξαμικού οξέος σε PPH σε δόση 1 gr ενδοφλεβίως όσο το δυνατόν γρηγορότερα, που μπορεί να επαναληφθεί εάν η αιμορραγία συνεχίζεται. **1B**

## Άλλες καταστάσεις με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας

- Η θρομβοπενία, οι χαμηλές τιμές ινωδογόνου και η ανεπάρκεια του FXIII (ιδιαίτερα όταν συνυπάρχουν), αποτελούν προγνωστικούς παράγοντες για την εμφάνιση αιμορραγικών επιπλοκών σε ενδοκράνια αιμορραγία, σε ενδοκρανιακές επεμβάσεις και σε μείζονες επεμβάσεις σπονδυλικής στήλης. **C**
- Σε χρόνια ηπατική νόσο (chronic liver disease, CLD) παρότι υπάρχει παράταση του PT και aPTT, οι σφαιρικές δοκιμασίες αιμόστασης δείχνουν ότι υπάρχει αιμοστατική ισορροπία στην σταθερή φάση της νόσου. **C**
- Σε ηπατική ανεπάρκεια η ήπια ή μέτρια αύξηση του INR δεν χρειάζεται διόρθωση πριν από επεμβατικές διαδικασίες, εκτός από τις περιπτώσεις ενδοκρανιακών παρεμβάσεων. **1C**
- Η χορήγηση τρανεξαμικού οξέος δεν συνιστάται ως συστηματική προφυλακτική θεραπεία επί ηπατοπάθειας, αλλά συνιστάται για τη θεραπεία της ινωδόλυσης [που εμφανίζεται ως μικροαγγειακή αιμορραγία (oozing) ή ως υπερिनωδόλυση στη ΘΜΕ]. **1C**
- Η χορήγηση τρανεξαμικού οξέος προτείνεται σε κιρρωτικούς ασθενείς που υποβάλλονται σε ηπατεκτομή ή άλλη επέμβαση στο ήπαρ. **2C**
- Σε οξεία αιμορραγία ανώτερου γαστρεντερικού η χορήγηση τρανεξαμικού οξέος μειώνει τη θνητότητα αλλά όχι την επανεμφάνιση της αιμορραγίας. **B**
- Σε ουραιμικούς ασθενείς προτείνεται η θεραπεία με συζευγμένα οιστρογόνα (*conjugated oestrogen*). **2C**
- Σε ουραιμικούς ασθενείς η χορήγηση DDAVP μπορεί να μειώσει την αιμορραγία κατά τη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης ή οξείας αιμορραγίας. **2C**

### ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ 1. Αντιμετώπιση μείζονος αιμορραγίας που στηρίζεται στο βαθμό της πραγματικής και της αναμενόμενης απώλειας αίματος

<0,5 ΤΟΥ ΟΛΙΚΟΥ ΟΓΚΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ	0,5-1,0 ΤΟΥ ΟΛΙΚΟΥ ΟΓΚΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ	>1.0 ΤΟΥ ΟΛΙΚΟΥ ΟΓΚΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ
<p>➤ Πρόβλεψη συνεχιζόμενη αιμορραγία</p>	<p>➤ Πρόβλεψη συνεχιζόμενη αιμορραγία</p>	<p>➤ Προσδιορισμοί PT aPTT, και αν υπάρχει δυνατότητα, στοχευμένη θεραπεία με ΘΜΕ<sup>1</sup></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Αναζωογόνηση υγρών (διατήρηση όγκου)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Αναζωογόνηση υγρών (διατήρηση όγκου)</li> <li>• Αποφυγή υποθερμίας</li> <li>• Αποφυγή οξέωσης</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Αναζωογόνηση υγρών (διατήρηση όγκου)</li> <li>• Αποφυγή υποθερμίας</li> <li>• Αποφυγή οξέωσης</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Η μετάγγιση εξαρτάται από τη συννοσηρότητα</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Σκόπιμη η μετάγγιση RBCs/FFP σε σχέση 1:2 έως και 1:1</li> <li>• Στόχος Hb~10gr/dl</li> <li>• Πιθανόν μετάγγιση συμπυκνωμένων αιμοπεταλίων</li> <li>• Χορήγηση TXA: 15-20mg/Kg ΣΒ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Μετάγγιση RBCs/FFP με σχέση 1:2 έως και 1:1</li> <li>• Στόχος Hb~10gr/dl</li> <li>• Διατήρηση PLTs&gt;50.000/μl</li> <li>• Χορήγηση TXA: 15-20mg/Kg ΣΒ</li> <li>• Διατήρηση ινωδογόνου &gt;150 mg/dl (χορήγηση FC)<sup>2</sup></li> <li>• <u>Αν υπάρχουν ενδείξεις χορήγηση PCC<sup>3</sup></u></li> </ul>
		<p>✓ <u>Εάν συνεχίζεται η αιμορραγία παρά τη θεραπεία υποκατάστασης χορήγηση rFVIIa<sup>4</sup> ή pdFXIII<sup>5</sup></u></p>
<p><b>Προσαρμογή από:</b> Meißner A, Schlenke P. Transfus Med Hemother 2012;39:73-84</p>		

**Επεξηγηματικές παρατηρήσεις για τον αλγόριθμο 1**

1. Στοχευμένη θεραπεία υποκατάστασης βάσει θρομβοελαστογραφίας (ΘΜΕ) που απεικονίζει το σκέλος της αιμόστασης που ανεπαρκεί και υποδεικνύει το παράγωγο που πρέπει να χορηγηθεί (π.χ. αιμοπετάλια, FFP, FC, κρυοϊζημα, PCC)
2. Αν υπάρχουν ενδείξεις ανεπάρκειας από ΘΜΕ ή επίπεδα ινωδογόνου στο πλάσμα < 1.5–2.0 g/l, (1C). Προτείνεται αρχική δόση 3–4 g (ισοδύναμη με 15–20 SDU κρυοϊζήματος, (2C). Από τα δύο σκευάσματα που κυκλοφορούν, το ένα είναι εγκεκριμένο και για την επίκτητη ανεπάρκεια του ινωδογόνου
3. Το PCC έχει έγκριση για την αντιμετώπιση της αιμορραγίας που συνδέεται με αντιβιταμίνες K, (1A). Για τις άλλες περιπτώσεις αιμορραγίας προτείνεται όταν επί φυσιολογικού ινωδογόνου υπάρχουν ενδείξεις καθυστερημένης έναρξης του θρόμβου από την θρομβοελαστογραφία, (2C) – μη εγκεκριμένη ένδειξη
4. Προτείνεται η χορήγηση rFVIIa όταν όλα τα άλλα μέσα έχουν αποτύχει (2C) = μη εγκεκριμένη ένδειξη
5. Η χορήγηση συμπυκνωμένου pdFXIII (30 IU/kg) προτείνεται στις περιπτώσεις της εν εξελίξει ή διάχυτης αιμορραγίας με χαμηλή αντοχή θρόμβου παρά την επαρκή συγκέντρωση ινωδογόνου με ανεπάρκεια FXIII (<60%), (2C) – μη εγκεκριμένη ένδειξη

**ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ 2.** Αντιμετώπιση της αιμορραγίας από τραύμα με διαταραχή της αιμόστασης (trauma induced coagulopathy) κατευθυνόμενη από θρομβοελαστογραφία (ROTEM)

ΑΡΧΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ και ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Θερμοκρασία σώματος</li> <li>• Αέρια αίματος</li> <li>• Αιματοκρίτης</li> <li>• Ηλεκτρολύτες</li> </ul>	Βελτιστοποίηση προϋποθέσεων	Θερμοκρασία >34°C pH >7.2 Αιματοκρίτης > 24% Ασβέστιο > 1 mmol/L
Σοβαρό τραύμα (ISS >16) και/ή σοβαρό shock	Θεραπεία υπερινωδόλυσης	Χορήγηση ΤΧΑ: 15-20mg/Kg ΣΒ
ΘΡΟΜΒΟΕΛΑΣΤΟΓΡΑΦΙΑ ROTEM (EXTEM, INTEM, FIBTEM, APTEM) <sup>1,2,3</sup>		
1. Ανεπάρκεια Ινωδογόνου	FIBTEM CA <sub>10</sub> < 7mm (επανεκτίμηση μετά τη θεραπεία)	Αύξηση FIBTEM CA <sub>10</sub> έως 10-12 mm <ul style="list-style-type: none"> <li>• FIBTEM CA<sub>10</sub> 0-3 mm: χορήγηση 6 gr FC</li> <li>• FIBTEM CA<sub>10</sub> 4-6 mm: χορήγηση 3-4 gr FC</li> </ul>
2. Ανεπάρκεια παραγωγής θρομβίνης	EXTEM CA > 80 sec (επανεκτίμηση μετά τη θεραπεία)	Θεραπεία ανεπάρκειας παραγόντων πήξης PCC: CT 81-100 sec: 500-600 U CT 101-120 sec: 1000-1200 U CT >120 sec: 1500-1800 U και/ή FFP: 15-30 mL/Kg ΣΒ
3. Ανεπάρκεια αιμοπεταλίων	EXTEM CA <sub>10</sub> < 40 mm (ενώ FIBTEM CA <sub>10</sub> > 12 mm και PLTs <50.000/μl) <sup>4</sup> (επανεκτίμηση μετά τη θεραπεία)	Αύξηση EXTEM CA <sub>10</sub> Χορήγηση συμπυκνωμένων αιμοπεταλίων
4. Σοβαρή ανεπάρκεια θρόμβου	EXTEM CA <sub>10</sub> < 30 mm (επανεκτίμηση μετά τη θεραπεία)	Άμεση χορήγηση (θεραπεία) ΤΧΑ: 15-20mg/Kg ΣΒ FC: 6-8 g PCC: 20-30 U/Kg ΣΒ ή FFP: 30 mL/Kg ΣΒ Συμπυκνωμένα αιμοπετάλια: 1-2 θεραπευτικές δόσεις
Η ΘΡΟΜΒΟΕΛΑΣΤΟΓΡΑΦΙΑ ΑΚΟΜΗ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΔΙΑΓΝΩΣΕΙ		
Πιθανή έκθεση στην ηπαρίνη	HEPTEM CT < INTEM CT	Αναστολή της δράσης της ηπαρίνης Πρωταμίνη: 1000-2000 U
Αστάθεια θρόμβου που δεν συνδέεται με υπερινωδόλυση	EXTEM ML >15% APTEM ML >15%	Σκεφτείτε τη χορήγηση pdFXIII: 1250 U
Προσαρμογή από: Grottko O, Levy J. Anesthesiology 2015;122:923-931		

### Επεξηγηματικές παρατηρήσεις για τον αλγόριθμο 2

1. Οι δοκιμασίες θρομβοελαστογραφίας (ΘΜΕ) βασίζονται στο κυτταρικό μοντέλο αιμόστασης και πραγματοποιούνται σε ολικό αίμα, δίνουν έμφαση στο ρόλο των αιμοπεταλίων για την παραγωγή θρομβίνης και εστιάζουν στη επίδραση της δυναμικής της παραγωγής θρομβίνης στην ποιότητα και σταθερότητα του παραγόμενου θρόμβου. Θεωρείται ότι υπερτερούν των κλασσικών δοκιμασιών που διενεργούνται με πλάσμα, όπως ο PT και aPTT, γιατί καταγράφουν τις αλλαγές της γλοιότητας και ελαστικότητας του ολικού αίματος κατά τη διαδικασία σχηματισμού του θρόμβου και ακολούθως της λύσης αυτού, και ως εκ τούτου συνδέονται ισχυρότερα με τις κλινικά σημαντικές διαταραχές της αιμόστασης σε συνθήκες αιμορραγίας. Επιπλέον σύμφωνα μελέτες, οι δοκιμασίες αυτές αποτελούν μέθοδο αναφοράς (gold standard) για την αναγνώριση της υπερπηκτικότητας και της υπερिनωδύλωσης, με την τελευταία να αποτελεί σημαντική αιτία αιμορραγίας σε μείζον τραύμα, ισχαιμία από υποάρδευση (reperfusion) και μαιευτικά συμβάματα. Υπάρχουν δύο είδη ΘΜΕ (η μέθοδος θρομβοελαστογραφίας, thrombelastograph®, TEG® και η μέθοδος περιστρεφόμενης θρομβοελαστομετρία, Rotation Thrombelastometry ROTEM®), στις οποίες οι περισσότερες από τις παραμέτρους που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της αιμόστασης είναι ίδιες, αλλά οι δύο τύποι συσκευών TEG/ROTEM χρησιμοποιούν διαφορετική ονοματολογία (πίνακας 1, εικόνα 1). Ο αλγόριθμος 2 δημιουργήθηκε με βάση την ROTEM (που είναι και συχνότερα χρησιμοποιούμενη στη χώρα μας). Υπάρχουν αντίστοιχοι αλγόριθμοι και για την TEG.
2. Σε ασθενείς που δεν είναι σε θέση να δώσουν ιστορικό ή είναι γνωστό ότι λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή συνιστάται η διενέργεια ελέγχου λειτουργικότητας αιμοπεταλίων με Multiplate tests (ADP, αραχιδονικό οξύ, θρομβίνη).
3. Παράμετροι ROTEM: APTEM: δοκιμασία ενεργοποίησης εξωγενούς οδού με την προσθήκη απροτινίνης, EXTEM: δοκιμασία ενεργοποίησης εξωγενούς οδού, FIBTEM: δοκιμασία ενεργοποίησης εξωγενούς οδού με αδρανοποίηση των αιμοπεταλίων, HEPTEM: δοκιμασία ενεργοποίησης ενδογενούς οδού με προσθήκη ηπαρινάσης, INTEM: δοκιμασία ενεργοποίησης ενδογενούς οδού, CT (Clotting time): Χρόνος που απαιτείται από την έναρξη έως τη δημιουργία γραφήματος εύρους 2mm (έναρξη δημιουργίας θρόμβου), CA<sub>10</sub>: πλάτος θρόμβου μετά 10 min, ML: μέγιστη λύση θρόμβου.
4. Σε εγκεφαλικό τραύμα απαιτείται αριθμός αιμοπεταλίων 80.000-100.000/μλ.

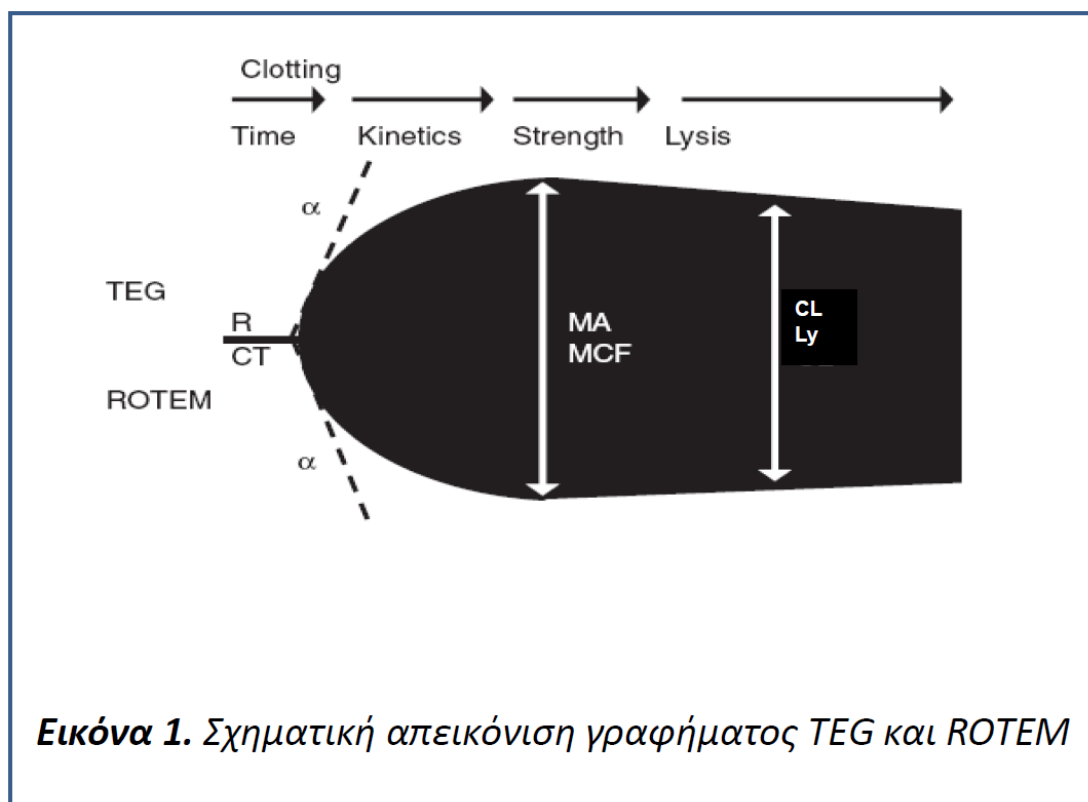


## ΠΙΝΑΚΑΣ 1

**Πίνακας 1. Ονοματολογία παραμέτρων TEG και ROTEM**

Εκτιμώμενη παράμετρος	TEG®	ROTEM®
Χρόνος που απαιτείται από την έναρξη έως τη δημιουργία γραφήματος εύρους 2mm (έναρξη δημιουργίας θρόμβου)	R (Reaction time)	CT (Clotting time)
Χρόνος που αντιστοιχεί στο διάστημα από εύρος γραφήματος 2mm έως 20mm	K	CFT (Clot Formation Time)
Γωνία «α» (α-angle: η εφαπτομένη της κινητικής ανάπτυξης του θρόμβου)	α	α
Μέγιστη σταθερότητα θρόμβου (η μεγαλύτερη διάσταση που απέκτησε ο θρόμβος πριν την έναρξη της ινωδόλυσης)	MA (Maximum Amplitude)	MCF (Maximum Clotting Firmness)
Ποσοστό λύσης του θρόμβου σε δεδομένο χρόνο	CL30, CL60 (Clot lysis)	LY30, LY45, LY60 (Lysis)

ΕΙΚΟΝΑ 1



**ΕΠΕΞΗΓΗΣΕΙΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ ΑΛΓΟΡΙΘΜΩΝ 1 ΚΑΙ 2**

**aPTT:** Χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνη

**FC:** Συμπυκνωμένο Ινωδογόνο (Fibrinogen Concentrated)

**FFP:** Πρόσφατα κατατεψυγμένο πλάσμα (Fresh Frozen Plasma)

**Hb:** Αιμοσφαιρίνη

**INR:** International Normalized Ratio (Διεθνής Δείκτης ομαλοποίησης)

**PCC:** Συμπυκνωμένο προθρομβινικό σύμπλεγμα (Prothrombin Complex Concentrated)

**pd-FXIII:** Συμπυκνωμένος παράγοντας XIII (plasma derived factor XIII)

**PLTs:** Αιμοπετάλια

**PT:** Χρόνος προθρομβίνης

**RBCs:** Ερυθρά αιμοσφαίρια

**rFVIIa:** Ενεργοποιημένος ανασυνδυασμένος παράγοντας VII

**TXA:** Τρανεξαμικό οξύ

## ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2017; 34:332–395.
2. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Critical Care* (2016) 20:100.
3. Grottke O, Levy J. Prothrombin Complex Concentrates in Trauma and Perioperative Bleeding. *Anesthesiology* 2015;122:923-931.
4. Meißner A, Schlenke P. Massive Bleeding and Massive Transfusion. *Transfus Med Hemother* 2012;39:73-84.
5. Hunt BJ, Allard S, Keeling D, Norfolk D, Stanworth SJ, Pendry K, and on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. A practical guideline for the haematological management of major haemorrhage. *British Journal of Haematology*, 2015;170:788–803.
6. CRASH-2 collaborators, Roberts I, Shakur H, Afolabi A, Brohi K, Coats T, Dewan Y, et al. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. *The Lancet* 2011;377: 1096–1101, 1101.e1–2.
7. CRASH-2 trial collaborators, Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, Dewan Y, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2010;376:23–32.