

Μαιευτική Αιμορραγία και Διαταραχές Αιμόστασης: Περιεγχειρητική Διαχείριση Αιμοθεραπείας

Βαρβαρούση Γ^{1*}, Κλήμη Π², Σταματάκης Ε¹, Σαϊτή Α², Ηλιοπούλου Χ², Παπά Μ²,
Σκανδάλου Β², Βαλσαμίδης Δ¹

¹MD, PhD

²MD

Ανασθησιολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ», Αθήνα

*Υπεύθυνη Επικοινωνίας: Ανασθησιολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ», Αθήνα

Department of Anesthesiology, e-mail: givarvarousi@gmail.com



This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0>)

ABSTRACT

**Obstetric haemorrhage and coagulopathic abnormalities:
Perioperative management of haemotherapy.**

**Varvarousi G, Klimi P, Stamatakis E, Saiti A, Piopoulou Ch,
Papa M, Scandalou V, Valsamidis D.**

Obstetric haemorrhage is the leading cause of mortality in parturients. In massive haemorrhage, fibrinogen is the first coagulation factor to decrease and a value < 2 gr/l is a prognostic indicator of severe haemorrhage. A small decrease in fibrinogen leads to an increased effect on coagulability and continued haemorrhage. Coagulation disorders may be due to either consumption of coagulation factors or dilution. The type, severity and time of onset of the coagulation disorder depend on both the size and the cause of the haemorrhage. Early recognition of the cause of haemorrhage, low fibrinogen and its immediate correction are essential in the perioperative management of haemorrhage. The use of viscoelastic coagulation measurements contributes to rapid, individualized and targeted management of haemorrhage and coagulation disorders. It reduces transfusion of blood products and their complications, the length of hospital stay and in-hospital mortality. In obstetric haemorrhage, the target is haemoglobin > 8 gr/dl. Fibrinogen should be greater than 2g/L and replaced with cryoprecipitate or fibrinogen concentrate. Replacement of fibrinogen by plasma will lead to administration of large amounts of plasma and increase the risk of complications. Platelet count should be > 75 X100/l. Their administration is indicated in pre-

existing thrombocytopenia, coagulation disorder from consumption and blood loss > 5000 ml. At the same time, it is important to avoid acidosis, hypocalcaemia and hypothermia.

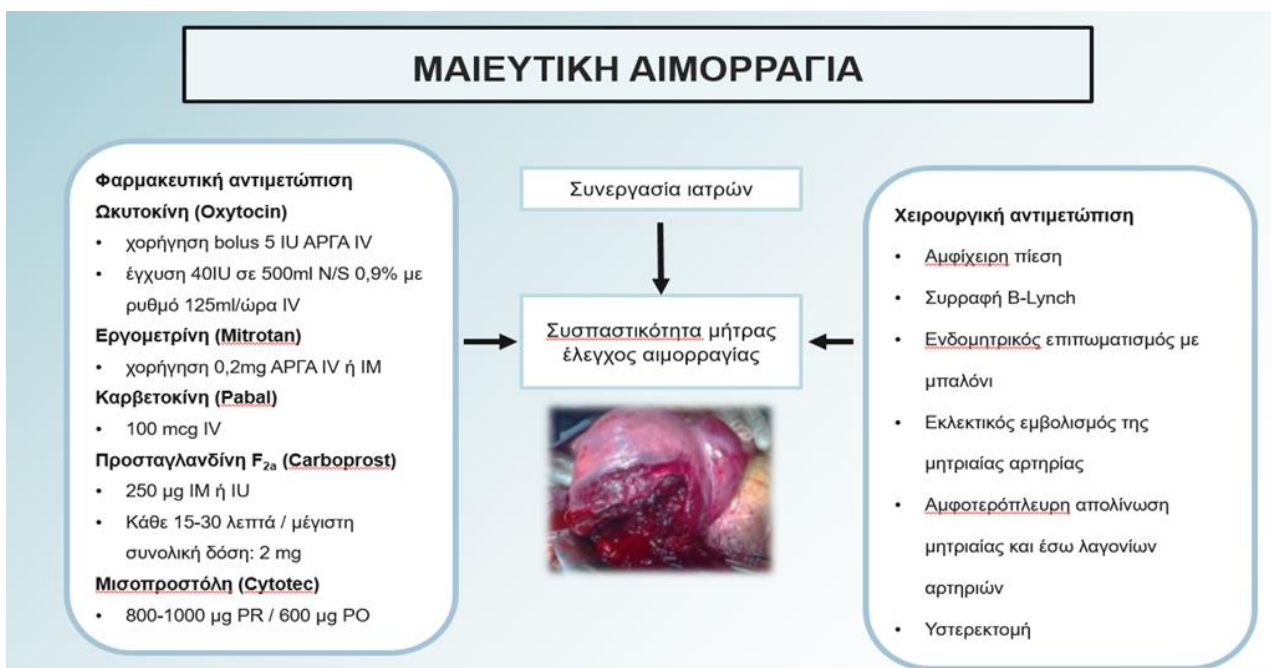
Keywords: Obstetric haemorrhage, fibrinogen, viscoelastic coagulation measurements

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ ΣΤΗΝ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ

Η μαιευτική αιμορραγία αποτελεί την πρώτη αιτία θνητότητας με συχνότητα 5-10%¹. Η απώλεια αίματος, όταν είναι μικρότερη από 1000 ml, θεωρείται μικρή, απώλεια μέχρι 2000 ml θεωρείται μέτρια, ενώ απώλεια μεγαλύτερη από 2000 ml θεωρείται σοβαρή. Η σοβαρή μαιευτική αιμορραγία σχετίζεται με μεγάλη νοσηρότητα². Στην τελειόμηνο έγκυο, η μητροπλακουντιακή αιμάτωση είναι 600-900 ml/min, με αποτέλεσμα ο κίνδυνος καταστροφικής αιμορραγίας να είναι μεγάλος. Ένας από τους μηχανισμούς προστασίας κατά της αιμορραγίας είναι η υπερπηκτικότητα της εγκύου. Ενώ, στην μη έγκυο γυναίκα οι προπηκτικοί και αντιπηκτικοί παρά-

γοντες είναι σε ισορροπία, στην τελειόμηνο έγκυο υπερέχουν οι προπηκτικοί παράγοντες σε σχέση με τους αντιπηκτικούς. Αυξάνεται το ινωδογόνο, ο παράγων VIII και VWF, ενώ ταυτόχρονα ελαττώνεται η πρωτεΐνη S³. Το ινωδογόνο αυξάνεται κατά 150-200% στο 3ο τρίμηνο και έχει τιμή 4-6 g/l στην τελειόμηνο έγκυο. Ένας άλλος μηχανισμός προστασίας είναι η αύξηση του όγκου του αίματος, με συνέπεια την αιμοαραίωση. Η αύξηση του όγκου του πλάσματος, κατά 50%, οδηγεί σε αναιμία αραιώσης. Ενώ μειώνεται η ικανότητα μεταφοράς O₂, αυξάνονται οι φυσιολογικές εφεδρείες της εγκύου στην αιμορραγία.

Εικόνα 1. Αντιμετώπιση μαιευτικής αιμορραγίας



Τέλος, η συσπαστικότητα της μήτρας αποτελεί τον τρίτο μηχανισμό προστασίας. Η σύσπαση της μήτρας θα οδηγήσει στην συμπίεση των σπειροειδών αρτηριών και τον έλεγχο της αιμορραγίας. Η σύσπαση της μήτρας επιτυγχάνεται φαρμακευτικά μέσω χορήγησης μητροσυσπαστικών φαρμάκων όπως ωκυτοκίνη, καρβετοκίνη, εργομητρίνη, προσταγλανδίνη F2a και μισοπροστόλη. Η χειρουργική αντιμετώπιση για την σύσπαση της μήτρας περιλαμβάνει την αμφίχειρη πίεση, την συρραφή B-Lynch, τον ενδομητρικό επιπωματισμό με μπαλόνι, τον εκλεκτικό εμβολισμό της μητριαίας αρτηρίας, την αμφοτερόπλευρη απολίνωση μητριαίων και έσω λαγονίων αρτηριών και τέλος την υστερεκτομή. Η συνεργασία ιατρών πολλών ειδικοτήτων (μαιευτήρων, αναισθησιολόγων, χειρουργών, ακτινολόγων) είναι απαραίτητη (Εικ. 1).

Πίνακας 1. Απώλεια αίματος στην εγκυμοσύνη

Σ.Β (Kg)	ΣΥΝΟΛΙΚΟΣ Ναιμ.	<u>ΜΕΤΡΙΑ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ</u>	<u>ΣΟΒΑΡΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ</u>	<u>ΑΠΕΙΛΗΤΙΚΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΖΩΗ</u>
		15% ΑΠΩΛΕΙΑ Ναιμ.	30% ΑΠΩΛΕΙΑ Ναιμ.	ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ 40% ΑΠΩΛΕΙΑ Ναιμ.
50	5000 ml	750 ml	1500 ml	2000 ml
60	6000 ml	900 ml	1800 ml	2400 ml
70	7000 ml	1050 ml	2100 ml	2800 ml
80	8000 ml	1200 ml	2400 ml	3200 ml
90	9000 ml	1350 ml	2700 ml	3600 ml
100	10000 m	1500 ml	3000 ml	4000 ml

*Εκτιμώμενος όγκος αίματος (**Ναιμ.**) εγκύου 100ml/kg, Σ.Β: σωματικό βάρος

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ

Κατά την κλινική εκτίμηση της απώλειας αίματος πρέπει να υπολογίζεται η επί τοις εκατό απώλεια λόγω της αύξησης του όγκου αίματος κατά την εγκυμοσύνη. Για παράδειγμα απώλεια 40% του όγκου αίματος σε μια επίτοκο 50 kg, αντιστοιχεί σε απώλεια 2000 ml αίματος. Αντίθετα, σε μια επίτοκο 100 kg, 40% απώλεια αίματος αντιστοιχεί σε 4000 ml (Πιν. 1). Συνεπώς, η ίδια απώλεια αίματος θα έχει διαφορετική επίδραση σε επίτοκο με μικρό BMI. Επίσης κατά τη εκτίμηση της απώλειας αίματος είναι σημαντική η γνώση του αρχικού αιματοκρίτη της εγκύου. Μια μικρή απώλεια αίματος μπορεί να αποσταθεροποιήσει μια έγκυο με αναιμία και μικρό δείκτη μάζας σώματος (BMI)⁴.

Η μείωση της πίεσης σφυγμού κάτω από 25 mmHg δείχνει εκτεταμένη αγγειοσύσπαση και συχνά αποτελεί τον πρώτο δείκτη του μεγέθους της αιμορραγίας. Παράλληλα, ο υπολογισμός του shock index (ΚΣ/ΣΑΠ) υπερέχει στην αναγνώριση του αιμορραγικού shock. Τιμή μεγαλύτερη από 0,9 σχετίζεται με αύξηση εισαγωγής στην ΜΕΘ⁵. Η αιμοδυναμική σταθερότητα της εγκύου μπορεί να υποτιμήσει το μέγεθος της μαιευτικής αιμορραγίας. Συχνά η εμβρυική δυσχέρεια λόγω μειωμένης αιμάτωσης του πλακούντα, μπορεί να αποτελεί το πρώτο κλινικό στοιχείο αιμορραγίας.

ΑΙΜΟΣΤΑΣΗ ΚΑΙ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ

Για τον έλεγχο της αιμορραγίας απαραίτητος είναι ο σχηματισμός του σταθερού αιμοστατικού θρόμβου. Το ινωδογόνο είναι απαραίτητο για την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και αποτελεί το υπόστρωμα της θρομβίνης για την δημιουργία του αιμοστατικού θρόμβου. Παράλληλα, ενεργοποιείται και η ινωδολύση με σκοπό την αποδόμηση του ινώδους. Κατά τον τοκετό, η αποκόλληση του πλακούντα ενεργοποιεί μέσω ουσιών την ινωδολύση και έτσι αντισταθμίζεται η υπερπηκτικότητα της εγκύου.

Στην μαιευτική αιμορραγία, όταν οι παράγοντες πήξης μειωθούν στο 30% της αρχικής τους τιμής, τότε η αιμόσταση είναι οριακή και ο χρόνος προθρομβίνης (PT) και ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (APTT) γίνονται παθολογικοί. Όταν οι παράγοντες πήξης φτάσουν στο 20% της αρχικής τους τιμής,

τότε εγκαθίσταται ανεπάρκεια αιμόστασης και οι παραπάνω χρόνοι είναι >1,5 φορές της φυσιολογικής τους τιμής. Σε αυτήν την περίπτωση, ο μηχανισμός δημιουργίας θρομβίνης ανεπαρκεί.

Στην μαζική μαιευτική αιμορραγία, το ινωδογόνο είναι ο πρώτος παράγοντας πήξης που ελαττώνεται. Όταν τα επίπεδα είναι μικρότερα από 2 gr/lit, τότε το ινωδογόνο μειώνεται με γραμμικό τρόπο. Το ελάχιστο όριο ινωδογόνου για επαρκή αιμόσταση αντιστοιχεί σε 50% της φυσιολογικής τιμής σε σύγκριση με τους υπόλοιπους παράγοντες πήξης που είναι 25%. Συνεπώς, μια μικρή μείωση ινωδογόνου, οδηγεί σε αυξημένη επίδραση στην πηκτικότητα και στην συνέχιση της αιμορραγίας^{6,7}. Επίσης, μελέτες έδειξαν ότι ινωδογόνο <2 gr/lit αποτελεί προγνωστικό δείκτη σοβαρής αιμορραγίας⁸.

Ωστόσο, η μείωση του ινωδογόνου δεν είναι συχνή στην μαιευτική αιμορραγία. Μελέτες έδειξαν ότι μόνο το 5% των εγκύων με απώλεια αίματος μικρότερη από 1000 ml, είχε ινωδογόνο μικρότερο από 2 g/L. Επίσης, σε σοβαρή αιμορραγία μόνο το 20% των εγκύων με απώλεια αίματος μεγαλύτερη από 2000 ml, είχε ινωδογόνο μικρότερο από 2 g/L. Συνεπώς οι διαταραχές πηκτικότητας δεν συμβαίνουν συχνά, άλλα εάν συμβούν πρέπει να διορθώνονται έγκαιρα. Σε περίπτωση καθυστερημένης θεραπείας, η έκβαση είναι δυσμενής.

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΠΗΚΤΙΚΟΤΗΤΑΣ

Το είδος της διαταραχής πηκτικότητας εξαρτάται από το αίτιο αιμορραγίας. Οι διαταραχές

πηκτικότητας από αραιώση οφείλονται σε καθυστέρηση στην διάγνωση ή θεραπεία. Επίσης σε ανεξέλεγκτη αιμορραγία όπως επιποματικός πλακούντας ή διεισδυτικός ή σε μεγάλη αιμορραγία >2500 ml. Επίσης, μπορεί να οφείλονται σε συνεχιζόμενη αιμορραγία και αντικατάσταση του αίματος από καθαρά υγρά. Η ατονία μήτρας που αποτελεί και το 80% των αιτιών αιμορραγίας μετά τον τοκετό και το τραύμα κατά τον τοκετό οδηγούν σε διαταραχές πηκτικότητας από αραιώση^{9,10}. Ωστόσο, μελέτες έδειξαν ότι στην ατονία και το τραύμα, οι διαταραχές πηκτικότητας από αραιώση δεν συμβαίνουν συχνά. Η ταχεία μείωση του ινωδογόνου παρουσιάζεται σε ποσοστό μικρότερο από 5% ακόμα και σε μεγάλη απώλεια αίματος¹¹.

Στην αποκόλληση πλακούντα, την εμβολή αμνιακού υγρού και τον ενδομήτριο θάνατο του εμβρύου συχνότερα παρατηρούνται διαταραχές πηκτικότητας από κατανάλωση. Στην αρχή της αιμορραγίας καταναλώνονται σε μεγάλο βαθμό παράγοντες πήξης (θρόμβοι μεταξύ πλακούντα-μήτρας) κυρίως ινωδογόνου. Η αρχική αιμορραγία μπορεί να συγκαλύπτεται ή να μην είναι σοβαρή πριν τον τοκετό. Η μητέρα είναι αιμοδυναμικά σταθερή και η απώλεια αίματος δεν είναι μεγάλη. Ωστόσο, μετά από τον τοκετό μπορεί να παρουσιαστεί μεγάλη αιμορραγία λόγω διαταραχών πηκτικότητας^{9,10}. Στην αποκόλληση πλακούντα, το ινωδογόνο καταναλώνεται ταχύτατα. Μελέτες έδειξαν ότι ακόμα και με μικρή απώλεια αίματος, 40% των εγκύων είχαν ινωδογόνο μικρότερο από 2 gr/dl¹².

Η εμβολή αμνιακού υγρού προκαλεί μια γενικευμένη ενεργοποίηση φλεγμονής λόγω εισόδου αμνιακού υγρού στην κυκλοφορία. Η φλεγμονή μπορεί να οδηγήσει σε διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, ARDS και νευρολογική βλάβη. Προκαλείται μια σοβαρή και ταχεία διαταραχή πηκτικότητας με μείωση ινωδογόνου και αιμοπεταλίων. Η θνητότητα μπορεί να φτάσει το 40%¹³. Στην εμβολή αμνιακού υγρού ακόμα και σε απώλεια μικρού όγκου αίματος μπορεί να υπάρξει μεγάλη πτώση ινωδογόνου και ανεπάρκεια αιμόστασης¹⁴. Συνεπώς το είδος, η σοβαρότητα και ο χρόνος έναρξης της διαταραχής πηκτικότητας δεν εξαρτάται μόνο από το μέγεθος της αιμορραγίας αλλά και από το αίτιο αιμορραγίας. Έτσι, παρόλη την απώλεια ίδιου όγκου αίματος, διαφορετικό αίτιο θα έχει διαφορετική επίδραση στο ινωδογόνο¹¹.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΥΠΟΙΝΩΔΟΓΟΝΑΙΜΙΑΣ

Στην μαζική μαιευτική αιμορραγία το ινωδογόνο είναι ο πρώτος παράγοντας πήξης που μειώνεται. Τιμή ινωδογόνου μικρότερη από 2 gr/Lt αποτελεί προγνωστικό δείκτη σοβαρής αιμορραγίας⁸.

Η υποινωδογοναιμία πρέπει να διορθώνεται έγκαιρα και αποτελεσματικά προκειμένου να αποφευχθεί η διαταραχή αιμόστασης. Το φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα (FFP) περιέχει πολύ μικρή ποσότητα ινωδογόνου 1-2 gr/L. Για να αυξηθεί το ινωδογόνο πλάσματος κατά 1 gr/Lt θα πρέπει να χορηγηθούν 15-30 ml/kg πλάσματος. Αντίθετα, το συμπύκνωμα ινωδογόνου περιέχει 20 gr/L ινωδογόνο και απαιτούνται μόνο

50 mL συμπυκνώματος για αύξηση ινωδογόνου κατά 0.25 - 0.35 gr/L (Πιν. 2).

Πίνακας 2. Αντικατάσταση ινωδογόνου

ΑΝΤΙΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΙΝΩΔΟΓΟΝΟΥ	ΟΓΚΟΣ/ΑΣΚΟ	ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΙΝΩΔΟΓΟΝΟΥ	ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ ΙΝΩΔΟΓΟΝΟΥ	ΑΥΞΗΣΗ (↑) ΙΝΩΔΟΓΟΝΟΥ
ΦΡΕΣΚΟ ΚΑΤ.ΠΛΑΣΜΑ	250–300 mL	250–500 mg	1–2 gr/L	15–30 mL/kg για ↑ 1gr/L
ΚΡΥΟΚΑΘΙΣΗΜΑ	10–20 mL	150 mg	12–15 gr/L	15–20U για ↑ 1gr/dL
ΣΥΜΠΥΚΝΩΜΑ ΙΝΩΔΟΓΟΝΟΥ	50 mL	1000 mg	20 gr/L	50 mL για ↑ 0.25-0.35 gr/L

Στην αποκόλληση πλακούντα, μπορεί να υπάρξει μεγάλη μείωση ινωδογόνου με μικρή απώλεια αίματος. Εάν σε αποκόλληση πλακούντα με ινωδογόνο 2,2 g/Lt και απώλεια αίματος 1-2 lt, χορηγηθεί 1 lt FFP θα οδηγήσει σε ελάχιστη αύξηση ινωδογόνου. Αντίθετα, στην ατονία μήτρας και στο τραύμα μετά τον τοκετό με ινωδογόνο 4 gr/Lt και απώλεια αίματος 1-2 lt, η χορήγηση 1 lt FFP, θα οδηγήσει σε αραιώση ινωδογόνου. Επειδή η φυσιολογική τιμή ινωδογόνου της εγκύου είναι μεγαλύτερη από αυτό του πλάσματος, η χορήγηση 1 lt FFP θα οδηγήσει σε αραιώση και μείωση του. Η χορήγηση κρυσταλλοειδών υγρών θα οδηγήσει σε ακόμα μεγαλύτερη μείωση.

Συνεπώς, η αντικατάσταση του ινωδογόνου δεν πρέπει να γίνεται από FFP γιατί μπορεί να αραιώσει τους παράγοντες πήξης και να οδηγήσει σε διαταραχή πήκτικότητας. Η χορήγηση μεγάλων όγκων FFP μπορεί να οδηγήσει σε εμφάνιση συνδρόμων TACO, TRALI, και πνευ-

μονικό οίδημα¹⁵. Το ινωδογόνο όταν είναι μικρότερο από 2 g/lit θα πρέπει να αντικαθίσταται από συμπύκνωμα ινωδογόνου 3-5 gr/lit, το οποίο θα αυξήσει δόσοεξαρτώμενα την συγκέντρωση του ινωδογόνου, θα μειώσει την χορήγηση πλάσματος και τις επιπλοκές¹⁶.

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ

Κατά την διαχείριση της μαιευτικής αιμορραγίας, θα πρέπει να γίνεται γρήγορη ταυτοποίηση της διαταραχής πήκτικότητας και την ποιοτική διόρθωση βάσει πρωτοκόλλων των παραγόντων πήξης την σωστή χρονική στιγμή. Οι διαταραχές πήκτικότητας δεν συμβαίνουν συχνά στην μαιευτική αιμορραγία. Όταν όμως συμβούν θα πρέπει διορθώνονται βάσει πρωτοκόλλων στοχοκατευθυνόμενα με ινωδογόνο. Επίσης, είναι απαραίτητη η έγκαιρη αναγνώριση και θεραπεία της υπερिनωδύλωσης. Με τα κλασικά μαιευτικά πρωτόκολλα προτείνεται η χορήγηση 6 p RBC, 4 FFP και 1 PLT σε συνεχιζόμενη αιμορραγία και απώλεια αίματος με-

γαλύτερη από 1500 ml. Τα πρωτόκολλα αυτά βασίζονται στο τραύμα και στοχεύουν στην μειωμένη χορήγηση υγρών και την μείωση των διαταραχών πήκτικότητας. Επίσης η παρακολούθηση της αιμόστασης με τις κλασικές συμβατικές μεθόδους (PT, APTT, INR, ινωδογόνο clauss), έχει χαμηλή προγνωστική αξία για την αιμορραγία και την καθοδήγηση της θεραπείας και μετάγγισης. Με τις κλασικές εργαστηριακές εξετάσεις, η αναμονή για τα αποτελέσματα είναι τουλάχιστον 45 λεπτά. Αυτή η αναμονή έχει συσχετισθεί με αύξηση των μητρικών θανάτων λόγω αιμορραγίας και διαταραχών πήκτικότητας. Το ινωδογόνο μετρείται μόνο ποσοτικά (clauss) και δεν παρέχουν καμία πληροφορία για την λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων. Επίσης δεν δίνονται δεδομένα για την ινωδόλυση¹⁷.

Εικόνα 2. Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα ιδοξωδολεστικών μεθόδων πήξης.



Μελέτες έδειξαν ότι το FIBTEM (ROTEM) μπορεί να οδηγήσει σε ταχεία και ακριβή μέτρηση ινωδογόνου και ότι FIBTEM MCF < 12 mm αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα πρόγνωσης συνέχισης αιμορραγίας και εισαγωγής στην ΜΕΘ¹¹. Υπάρχουν πρωτόκολλα στην μαιευτική με χρήση θρομβοελαστογραφήματος όπου συστήνουν την χορήγηση ινωδογόνου όταν FIBTEM < 7 mm και όταν 7-12 mm και συνέχι-

ΙΞΩΔΟΕΛΑΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΠΗΞΗΣ

Οι ιξωδοελαστικές δοκιμασίες (TEG, ROTEM) οδηγούν σε μια σφαιρική εκτίμηση της αιμόστασης in vivo με βάση το κυτταρικό μοντέλο αιμόστασης καθώς μετράνε όλο το φάσμα του σχηματισμού θρόμβου. Επιτρέπουν την ταχεία ανίχνευση διαταραχών της πήξης παρέχοντας γενικές πληροφορίες σχετικά με την δυναμική της ανάπτυξης και της λύσης του θρόμβου. Η θρομβοελαστογραφία (ROTEM) αποτελεί το αποτελεσματικότερο διαγνωστικό μέτρο των διαταραχών πήκτικότητας κατά τη διάρκεια της μαιευτικής αιμορραγίας και επίσης κατευθύνει την δυναμική, ποιοτική και στοχευμένη θεραπεία με ινωδογόνο. Τα μειονεκτήματα είναι το κόστος, η εκπαίδευση, η διαθεσιμότητα του προσωπικού και η συντήρηση των μηχανημάτων (Εικ. 2).

ση αιμορραγίας, Σε EXTEM CT > 75 sec συστήνεται η χορήγηση FFP¹⁸. Σε μια μελέτη παρατήρησης και σύγκρισης της θρομβοελαστομετρίας με τα κλασικά πρωτόκολλα, η στοχευμένη θεραπεία με ινωδογόνο μείωσε στατιστικά σημαντικά τη υπερφόρτωση με υγρά (TA-CO) και την εισαγωγή στην ΜΕΘ¹⁹. Σε μια άλλη μελέτη σύγκρισης των Ιξωδοελαστικών μετρήσεων πήξης με τα κλασικά μαιευτικά πρω-

τόκολλα, η ταχεία και εξατομικευμένη διαχείριση διαταραχών πήκτικότητας οδήγησε σε μείωση της απώλειας αίματος, της μετάγγισης, και της υστερεκτομής. Παρόλαυτα οι μελέτες δεν είναι τυχαιοποιημένες και τα δεδομένα δεν είναι επαρκή²⁰.

Σε περιστατικά αποκόλλησης πλακούντα παρατηρήθηκε σοβαρή υποινωδογοναιμία και θρομβοπενία που οδήγησε σε αύξηση του χρόνου πήξης (CT) EXTEM. Στο FIBTEM παρατηρήθηκε μη ανιχνευσιμό ινωδογόνο. Εάν δεν υπήρχε η θρομβοελαστογραφία, το ινωδογόνο θα χορηγούνταν μετά απώλεια > 1500 ml ή σε αναμονή αποτελεσμάτων. Με την στοχευμένη θεραπεία ινωδογόνου με χρήση θρομβοελαστογραφήματος αυξήθηκε η ταχύτητα δημιουργίας και η αύξηση της σταθερότητας θρόμβου²¹. Σε μια άλλη περίπτωση εμβολής αμνιακού παρατηρήθηκε με μικρή απώλεια αίματος υπερινωδύλωση στο APTEM και υποινωδογοναιμία στο FIBTEM. Χορηγήθηκε έγκαιρα και στοχευμένα αντι-ινωδολυτική αγωγή και ινωδογόνο με καλά αποτελέσματα^{22,23}. Η χρήση ιξωδοελαστικών μεθόδων πήξης μπορεί να μειώσει την διάρκεια παραμονής της εγκύου στο νοσοκομείο, την μετάγγιση και το κόστος της, τις επιπλοκές της μετάγγισης και την ενδονοσοκομειακή θνητότητα²⁴.

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ

Στις διεθνείς οδηγίες ωστόσο υπάρχει ετερογένεια στις συστάσεις με αποτέλεσμα την δυσκολία ερμηνείας των δεδομένων. Παρά τα πλεονεκτήματα των ιξωδοελαστικών μετρήσεων πή-

ξης, δεν υπάρχει πάντα σύσταση για χρήση τους²⁵. Οι στόχοι της μετάγγισης pRBC είναι η μεταφορά οξυγόνου στα κύτταρα. Στην μαιευτική αιμορραγία στόχος είναι Hb μεγαλύτερη από 8 gr/dl. Κατά την μετάγγιση pRBC πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν η φυσιολογική αύξηση του όγκου του πλάσματος της εγκύου κατά 40% και η μείωση της αιμοσφαιρίνης κατά 10%. Μέχρι οι μονάδες αίματος να είναι διαθέσιμες θα πρέπει να χορηγούνται έως 2 lt κρυσταλλοειδή και έως 1 lt κολλοειδή. Η αυξημένη χορήγηση υγρών μπορεί να οδηγήσει σε οίδημα και διαταραχή πήκτικότητας από αραίωση.

Οι διεθνείς οδηγίες προτείνουν σε αιμορραγία και σε απουσία ιξωδοελαστικών μετρήσεων πήξης, χορήγηση FFP ώστε PT, APTT να είναι μικρότερα από 1,5 φορές των φυσιολογικών τους τιμών. Επίσης σε συνεχιζόμενη αιμορραγία χορήγηση 15 ml/kg FFP όταν παρατείνονται PT και APTT. Σε απουσία ιξωδοελαστικών μετρήσεων πήξης θα πρέπει έγκαιρα να προσδιορίζεται το μέγεθος και το αίτιο της αιμορραγίας. Σε ατονία, τραύμα μετά τον τοκετό και απουσία αποτελεσμάτων, συστήνεται η χορήγηση FFP μετά από την χορήγηση 4 pRBC σε αναλογία 1:1. Σε αποκόλληση, εμβολή αμνιακού και καθυστέρηση αναγνώρισης αιμορραγίας θα πρέπει η χορήγηση FFP να γίνεται νωρίτερα²⁶. Το ινωδογόνο θα πρέπει να παρακολουθείται έγκαιρα σε συνεχιζόμενη αιμορραγία με την χρήση της θρομβοελαστογραφίας. Απαιτείται άμεση διάγνωση και θεραπεία. Χορηγείται κρυσταλλοειδή ή ινωδογόνο όταν <2 g/l²⁷.

Σχετικά με την χορήγηση PLT, τα κλασικά πρωτόκολλα συστήνουν χορήγηση 6 pRBC:4 FFP:1PLT. Με αυτόν τον τρόπο χορηγούνται μεγαλύτερες ποσότητες από αυτές που είναι αναγκαίες στην πραγματικότητα. Στόχος είναι τιμή αιμοπεταλίων μεγαλύτερη από 75 X100/l. Πιο συχνά απαιτείται χορήγηση σε προϋπάρχουσα θρομβοπενία στην έγκυο, διαταραχή πήκτικότητας από κατανάλωση, και μεγάλη απώλεια αίματος > 5000 ml. Συνήθως η θρομβοπενία συνυπάρχει με υπονωδογοναιμία. Είναι απαραίτητη η έγκαιρη αναγνώριση διαταραχής πήκτικότητας από κατανάλωση²⁸.

Κατά την μαιευτική αιμορραγία παρατηρείται αύξηση της τοπικής ινωδόλυση στον πλακούντα, το οποίο συμβάλλει στην παθογένεια της αιμορραγίας. Η ινωδόλυση δεν εντοπίζεται εύκολα με θρομβοελαστογραφία και τις συμβατικές μεθόδους μέτρησης πήξης. Η θεραπεία είναι η χορήγηση του συνθετικού αντινωδολυτικού τρανεξαμικού οξέος²⁵. Σε μια διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη, η χορήγηση 1-2 gr iv 10-20 min τρανεξαμικού οξέος δεν αύξησε τα θρομβοεμβολικά επεισόδια, μείωσε την απώλεια αίματος, την διάρκεια αιμορραγίας και την μετάγγιση. Επίσης, μείωσε στατιστικώς σημαντικά την θνητότητα²⁹. Υπάρχει επίσημη σύσταση για χορήγηση 1 gr σε απώλεια αίματος μεγαλύτερη από 1000 ml, και επανάληψη μετά 30 min εάν συνεχίζεται. Είναι σημαντική η έγκαιρη χορήγηση σε 3 ώρες από τοκετό³⁰.

Σχετικά με τον ανασυνδυσασμένο ενεργοποιημένο παραγόντα VII, η δόση είναι 60-90 µg/kg.

Χορηγείται σε συνεχιζόμενη αιμορραγία χωρίς ανταπόκριση σε θεραπεία, για αποφυγή υστερεκτομής. Για την αποτελεσματική δράση του θα πρέπει το ινωδογόνο > 2 g/L και PLT >50 x 10⁹/L. Δεν δρα σε υποθερμία και οξέωση. Επίσης, έχει συσχετισθεί με αύξηση των θρομβώσεων. Παρόλαυτα τα δεδομένα είναι ανεπαρκή και συστήνεται η χορήγηση σε απειλητική για την ζωή αιμορραγία³¹.

Τα δεδομένα για το συμπύκνωμα συμπλέγματος προθρομβίνης (Beriplex), δεν είναι επαρκή στην μαιευτική αιμορραγία. Η δόση του είναι 20-25U/kg και έχει συσχετισθεί με θρομβωτικά επεισόδια³².

Η καλή λειτουργία της αιμόστασης προϋποθέτει την αποφυγή της οξέωσης με στόχο το pH 7,35-7,45. Επίσης είναι σημαντική η διατήρηση η ομοιοστασία του ασβεστίου (Ca⁺² 8,5-10,5 mg/Dl). Είναι απαραίτητη η διατήρηση της νορμοθερμίας με στόχο θερμοκρασίας μεγαλύτερη από T>35C°. Η νορμοθερμία μειώνει την απώλεια αίματος διεγχειρητικά. Το σύστημα αυτομετάγγισης cell Saver έχει θέση στην μεγάλη μαιευτική αιμορραγία. Όμως πρέπει να ληφθούν προληπτικά μέτρα για Rhesus ανοσοποίηση. Επίσης λόγω του κινδύνου εμβολής αμνιακού υγρού απαιτείται ξεχωριστή αναρρόφηση³³.

Συμπερασματικά, η υπονωδογοναιμία αποτελεί την πιο συχνή διαταραχή πήκτικότητας. Οι Ιξωδοελαστικές μετρήσεις πήξης στην μαιευτική αιμορραγία συμβάλλουν στην έγκαιρη αναγνώ-

ριση, και την στοχοκατευθυνόμενη θεραπεία. Όταν υπάρχουν μόνο οι κλασικές συμβατικές δοκιμασίες πήξης τότε είναι σημαντικό να καθορίζεται το μέγεθος και το αίτιο αιμορραγίας. Η έγκαιρη χορήγηση τρανεξαμικού οξέος είναι σημαντική για την μείωση της απώλειας αίματος.

Additional materials: No

Acknowledgements:

Not applicable

Authors' contributions: GV drafted the paper and is the lead author. CP contributed to planning and the critical revision of the paper. SE contributed to planning and the critical revision of the paper. SA contributed to planning and the critical revision of the paper. IC contributed to planning and the critical revision of the paper. PM contributed to planning and the critical revision of the paper. SV contributed to planning and the critical revision of the paper. VD contributed to planning and the critical revision of the paper. All authors read and approved the final manuscript.

Funding: Not applicable.

Availability of supporting data: The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Ethical approval and consent to participate:

No IRB approval required.

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

Received: July 2022, Accepted: August 2022,
Published: September 2022.

REFERENCES

1. Francois KE, Foley MR. Antepartum and postpartum hemorrhage. In: Landon MB, Galan HL, Jauniaux ERM, et al, eds. *Gabbe's Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2021: chap 18.
2. Say L, Chou D, Gemmill A, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2014; 2(6):e323-33. doi: 10.1016/S2214-109X(14)70227-X.
3. Holmes VA, Wallace JM. Haemostasis in normal pregnancy: a balancing act? *Biochem Soc Trans*. 2005;33(Pt 2):428-32. doi: 10.1042/BST0330428.
4. Lilley G, Burkett-St-Laurent D, Precious E, et al. Measurement of blood loss during postpartum haemorrhage. *Int J Obstet Anesth* 2015; 24(1):8-14. doi: 10.1016/j.ijoa.2014.07.009.
5. Rath WH. Postpartum hemorrhage--update on problems of definitions and diagnosis et al. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011; 90(5):421-8. doi: 10.1111/j.1600-0412.2011.01107.
6. Hiippala, ST, Myllyla, GJ, Vahtera .M. Hemostatic Factors and Replacement of Major Blood Loss with Plasma-Poor Red Cell Concentrates. *Anesth Analg* 1995;81:360-

365. doi: 10.1097/00000539-199508000-00026.
7. Matsunaga, S, Takai, Y, Seki H. Fibrinogen for the management of critical obstetric hemorrhage. *J Obstet Gynaecol Research*. 2019; 45, 13-21. doi:10.1111/jog.13788.
8. Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, et al. PPH Study Group. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost*.2007;5(2):266-73. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02297.
9. Jauniaux E, Jurkovic D. Placenta accreta: pathogenesis of a 20th century iatrogenic uterine disease. *Placenta* 2012;33(4):244-51. doi: 10.1016/j.placenta.2011.11.010.
10. Levi M. Pathogenesis and management of peripartum coagulopathic abnormalities. *Thromb Res*. 2013;131 Suppl 1:S32-4. doi: 10.1016/S0049-3848(13)70017-3.
11. Collins PW, Lilley G, Bruynseels D, et al. Fibrin -based clot formation as an early and rapid biomarker for progression of postpartum hemorrhage: a prospective study. *Blood* 2014; 124 (11):1727-1736.
12. Tikkanen M. Placental abruption: epidemiology, risk factors and consequences. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011;90(2):140-9. Doi:10.1111/j.1600-0412.2010.01030.
13. Knight M, Tuffnell D, Brocklehurst P, et al. UK Obstetric Surveillance System. Incidence and risk factors for amniotic-fluid embolism. *Obstet Gynecol*. 2010;115(5):910-917. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181d9f629.
14. Thachil J, Toh CH. Disseminated intravascular coagulation in obstetric disorders and its acute haematological management. *Blood Rev*. 2009; 23(4):167-76. doi: 10.1016/j.blre.2009.04.002.
15. Levy, J.H, Welsby I, Goodnough LT. Fibrinogen as a therapeutic target for bleeding: a review of critical levels and replacement therapy. *Transf* 2013;5 4(5): 1389–1405. doi:10.1111/trf.12431 10.1111/trf. 1243 1.
16. Collins PW, Solomon C, Sutor K, et al. Theoretical modelling of fibrinogen supplementation with therapeutic plasma, cryoprecipitate, or fibrinogen concentrate. *Br J Anaesth*.2014;113(4):585-95.doi:10.1093/bja/aeu086.
17. de Lloyd L, Bovington R, Kaye A, et al. Standard haemostatic tests following major obstetric haemorrhage. *Int J Obstet Anesth*. 2011;20(2):135-41.doi: 10.1016/j.ijoa.2010.12.002.
18. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *Eur J Anaesthesiol*. 2017;34(6):332-395. doi: 10.1097/EJA.0000000000000630.
19. McNamara H, Kenyon C, Smith R, et al. Four years' experience of a ROTEM ® -guided algorithm for treatment of coagulopa-

- thy in obstetric haemorrhage. *Anaesth* 2019;74:984-991. doi: 10.1111/anae.14628.
20. Snegovskikh D, Souza D, Walton Z, et al. Point-of-care viscoelastic testing improves the outcome of pregnancies complicated by severe postpartum hemorrhage. *J Clin Anesth.*2018; 44:50-56. doi: 10.1016/j.jclinane 2017. 10.003.
21. McNamara H, Mallaiah S, Barclay P, et al. Coagulopathy and placental abruption: changing management with ROTEM-guided fibrinogen concentrate therapy. *Int J Obstet Anesth.* 2015; 24(2):174-9. doi: 10.1016/j.ijoa. 2014.12.005.
22. Collins NF, Bloor M, McDonnell NJ. Hyperfibrinolysis Diagnosed by Rotational Thromboelastometry in a Case of Suspected Amniotic Fluid Embolism. *Int J Obstet Anesth* 2013; 22: 71-76. <https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2012.09.008>.
23. Loughrana JA, Kitchena TL, Sindhakar S, et al. *Int J Obstet Anesth.* 2019; 38:127-130. <https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2018.09.001>.
24. Rigouzzo A, Louvet N, Favier R, et al. Constant. Assessment of Coagulation by Thromboelastography During Ongoing Postpartum Hemorrhage: A Retrospective Cohort Analysis. *Anesth Analg.* 2020; 130:416-425. doi: 10.1213/ANE.0000000000004422.
25. Collis RE, Kenyon C, Roberts TCD, et al. When does obstetric coagulopathy occur and how do I manage it? *Int J Obstet Anesth.*2021;46:102979. doi: 10.1016/j.ijoa.2021.102979.
26. Collins P, Abdul-Kadir R, Thachil J. Management of coagulopathy associated with postpartum hemorrhage: guidance from the SCC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2016; 14:205-10. doi.org/10.1111/jth.13174.
27. Butwick A, Lyell D, Goodnough L. How do I manage severe postpartum hemorrhage? *Transfusion* 2020;60(5):897-907. doi: 10.1111/trf.15794.
28. Jones RM, de Lloyd L, Kealaher EJ, GJ Lilley, et al. Platelet count and transfusion requirements during moderate or severe postpartum haemorrhage. *Anaesth* 2016; 71(6):648-56. doi:10.1111/anae.13448.
29. Shakur H, Elbourne D, Gülmezoglu M, et al. The WOMAN Trial (World Maternal Antifibrinolytic Trial): tranexamic acid for the treatment of postpartum haemorrhage : an international randomized, double blind p;acrbo controlled trial. *Trials* 2010;16:11-40. doi:10.1186/1745-6215-11-40.
30. Vogel JP, Oladapo OT, Dowswell T, et al. Update WHO Recommendation on intravenous tranexamic Acid for the Treatment of Postpartum Haemorrhage. *Lancet Glob Health.* 2018; 6(1):e18-e19. doi:10.1016/S2214-109X(17)30428-X.
31. Alfirevic Z, Elbourne D, Pavord S, et al. Use of recombinant activated factor VII in primary postpartum hemorrhage: the Northern European registry 2000-2004. *Obstet Gy-*

- necol. 2007;110 (6):1270-8.doi:
10.1097/01.AOG.0000288515.48066.99.
32. Collis RE, Collins PW. Haemostatic management of obstetric haemorrhage. *Anaesth* 2015; 70 Suppl 1:78-86, e27-8. <https://doi.org/10.1111/anae.12913>.
33. Goucher H, Wong CA, Patel SK, et al. Cell Salvage in Obstetrics. *Anesth Analg.* 2015; 121: 465-8. doi: 10.1213/ ANE.0000786.

Publisher's Note

The publisher remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Citation: Varvarousi G, Klimi P, Stamatakis E, Saiti A, Iliopoulou Ch, Papa M, Scandalou V, Valsamidis D. Obstetric haemorrhage and coagulopathic abnormalities: Perioperative management of haemotherapy. *Greek e j Perioper Med.* 2022;21(b): 3-15.