

## ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥ ΤΗΣ ΠΗΞΗΣ ΣΤΗ ΣΟΒΑΡΗ ΣΗΨΗ ΚΑΙ ΣΤΟ ΤΡΑΥΜΑ. ΝΕΩΤΕΡΑ ΔΕΛΟΜΕΝΑ

Παπαϊωάννου Βασίλειος, MD, MSc, PhD

### ABSTRACT

#### Current issues concerning coagulation disorders in severe sepsis and multiple trauma patients

Papaioannou V, MD, MSc, PhD

Perturbations of the clotting system frequently accompany systemic inflammatory states. Coagulation abnormalities, specifically an imbalance between coagulant and anticoagulant mechanisms, are a frequent occurrence in patients with septic shock and trauma and have been associated with an increased mortality. The major clinical manifestation is the disseminated intravascular coagulation syndrome (DIC), which is characterized by a systemic activation of the blood coagulation system with deposition of fibrin in various organs, consumption and subsequent exhaustion of coagulation proteins and platelets, something that may induce severe bleeding complications. Replacement of some of these proteins in patients with sepsis may improve the coagulation defects and other features of organ dysfunction. Clinical studies with antithrombin III and protein C have suggested beneficial effects on variables of coagulation and final outcome (mostly the replacement of the second protein).

Severe trauma is another clinical condition frequently associated with coagulation defects. A combination of mechanisms, including release of tissue material in the circulation, activation of fibrinolysis, along with acidosis and hypothermia may contribute to the impairment of hemostasis at various levels. New, promising approaches in order to prevent or reverse traumatic coagulopathy include the application of the 'damage control' surgical strategy and the use of recombinant activated factor VII. This last pharmacological approach may be indicated to stop blood loss from small interrupted vessels, the so-called non-mechanical bleeding.

### ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΠΗΞΗΣ ΣΤΟ ΣΗ- ΠΤΙΚΟ ΑΣΘΕΝΗ (Παθοφυσιολογία)

Στους σηπτικούς ασθενείς, η ενεργοποίηση του εξωγενούς συστήματος της πήξης προ-

Αναισθησιολόγος-Εντατικολόγος  
ΜΕΘΑ, Κλινική Αναισθησιολογίας και Εντατικής  
Θεραπείας, ΠΓΝ Θεσ/νίκης ΑΧΕΠΑ

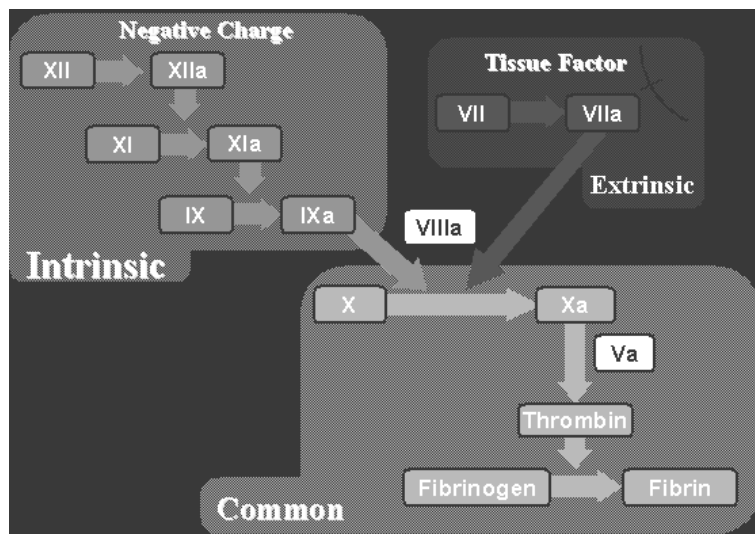
καλείται κυρίως από την απελευθέρωση του ιστικού παράγοντα (TF). Πειραματικές μελέτες σε ζώα που υποβλήθηκαν σε διαφορετικούς επαγωγείς της φλεγμονής και της σήψης ανέδειξαν τον κριτικό ρόλο της γλυκοπρωτεΐνης TF. Αυτό το μόριο εκφράζεται συνεχώς από διαφορετικούς τύπους κυττάρων και υπό προϋποθέσεις, από ενδαγγειακά κύτταρα, όπως τα

μονοκύτταρα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα [1]. Σε φυσιολογικές συνθήκες, ελάχιστες ποσότητες του TF εκτίθενται στο κυκλοφορούν αίμα. Εντούτοις πειραματικές μελέτες, που αφορούσαν χορήγηση ενδοτοξίνης ή ζωντανών μικροβίων (*Escherichia Coli*) σε υγιείς εθελοντές, απέδειξαν την ενεργοποίηση του πηκτικού μηχανισμού, που σχετίζονταν άμεσα με την δραστηριότητα του TF[2]. Η ενεργοποίηση του εξωγενούς συστήματος είναι αποτέλεσμα: 1) της απώλειας της συνέ-

βίνης ενεργοποιούν τον παράγοντα V, ο οποίος στη συνέχεια λειτουργεί ως ισχυρός συμπαράγοντας του X και αυξάνει σημαντικά την παραγωγή θρομβίνης από την προθρομβίνη (Εικόνα 1). Η ενεργοποίηση του εξωγενούς συστήματος της πήξης ελέγχεται από την παραγωγή του ισχυρού ανταγωνιστή της οδού του ιστικού παράγοντα, του TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor). Παρ' όλα αυτά, το σύμπλεγμα TF/VIIa (ενεργοποιημένος παράγοντας VII) ενεργοποιεί επίσης τον παράγοντα IX, που με την βοήθεια του παράγοντα VIII αντικαθιστά την δράση του συμπλέγματος TF/VIIa, επάγοντας τον παράγοντα X και προωθώντας περαιτέρω την παραγωγή θρομβίνης[6,7].

Εκτός από τον TFPI, ο οργανισμός διαθέτει και άλλους σημαντικούς αντιπηκτικούς μηχανισμούς. Η αντιθρομβίνη III (AT III) είναι μία πρωτεΐνη του ορού που συντίθεται στο ήπαρ και αναστέλλει πολλά βήματα του εξωγενούς και ενδογενούς μηχανισμού της πήξης. Η AT III είναι ένας αναστολέας των πρωτεασών σερίνης και αναστέλλει τους παράγοντες XIIa, XIa, IXa και την ενεργοποίηση του παρά-

**Εικόνα 1.** Το ενδογενές, εξωγενές και κοινό σύστημα του καταρράκτη της πήξης.



χειας του συνεχούς ενδοθηλιακού στρώματος, κάτι που οδηγεί στην επαφή του αίματος με τα έξω-αγγειακά κύτταρα, που εκφράζουν συνεχώς τον TF στην επιφάνειά τους και 2) της αυξημένης έκφρασης του ιστικού παράγοντα στα ίδια τα ενδοθηλιακά και στα πολυμορφοπύρρηνα κύτταρα[3]. Στο πλαίσιο της σήψης, ο δεύτερος μηχανισμός είναι ο σημαντικότερος, αναφορικά με την επαγωγή του εξωγενούς συστήματος, ενώ διάφορες κυτταροκίνες, όπως ο Tumor Necrosis Factor (TNF) και η IL-1, αλλά και η ίδια η ενδοτοξίνη θεωρούνται οι κυριότεροι επαγωγείς της έκφρασης του TF[4,5].

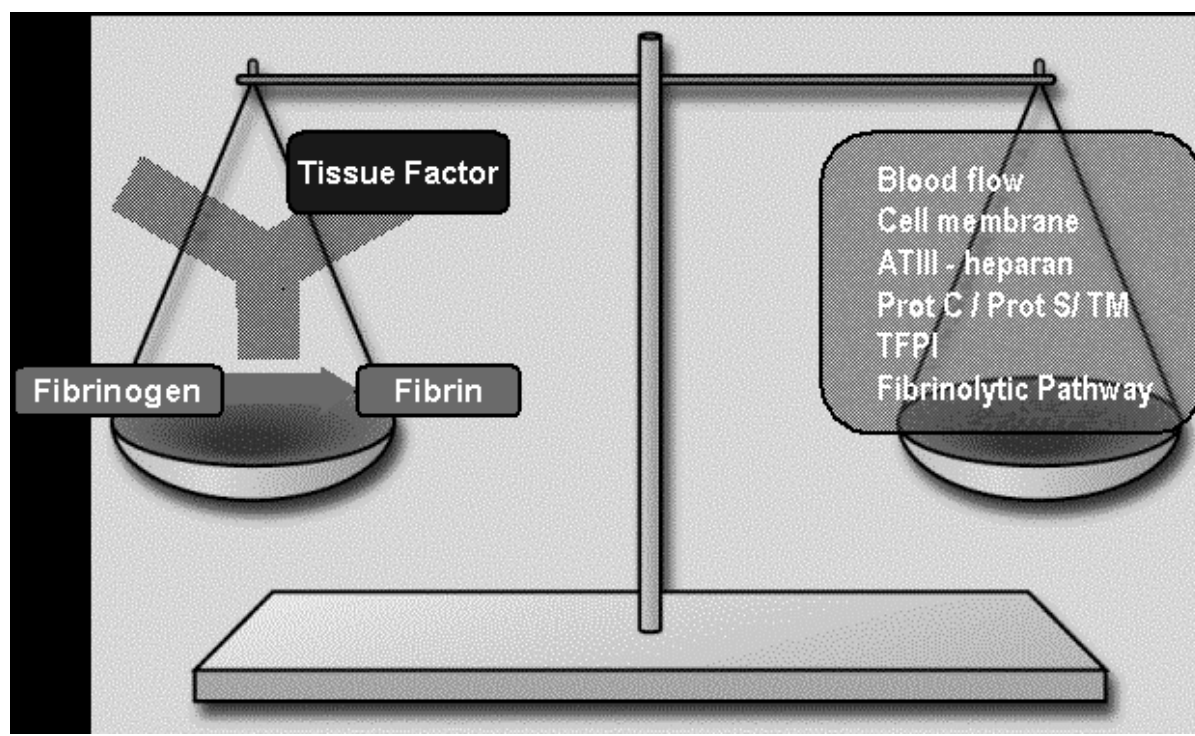
Κατά την επαφή του με το αίμα ο TF ενεργοποιεί τον παράγοντα VII, ο οποίος με τη σειρά του ενεργοποιεί τον παράγοντα X. Ακολούθως, ο ενεργοποιημένος παράγοντας X μετατρέπει την προθρομβίνη (II) σε θρομβίνη (IIa). Οι αρχικές ποσότητες θρομ-

βίνη X. Η AT III σχηματίζει σε αναλογία 1:1 σύμπλοκο με την ενεργοποιημένη θρομβίνη και καταστρέφει την ενζυμική της δράση. Η συγκέντρωσή της στο πλάσμα είναι περίπου 110-140 mg/L, με χρόνο ημίσειας ζωής 36-48 ώρες [8,9]. Στο σηπτικό shock, αυτός ο χρόνος μειώνεται περισσότερο από 18 ώρες. Η AT III συνδέεται με την ηπαρίνη και άλλες γλυκοζαμινογλυκάνες και ενεργοποιείται μέσω στερεοχημικών μεταβολών του μορίου της. Η εξωγενής ηπαρίνη αναστέλλει την σύνδεση άλλων γλυκοπρωτεϊνών με την AT III, ενώ σε απουσία της, η AT III συνδέεται με τις θεικές ηπαράνες των ενδοθηλιακών κυττάρων, όπου ενεργοποιείται και λειτουργεί ως τοπικό αντιπηκτικό στην μικροκυκλοφορία, αλλά και ως αντιφλεγμονώδης παράγοντας. Αυτό συμβαίνει καθώς, εκτός από την αντιπηκτική της δράση, η AT III ασκεί και αντιφλεγμονώδη δράση, επειδή διεγείρει την απελευθέρωση της προ-

στακυκλίνης (προσταγλανδίνη I<sub>2</sub>) από τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Η προστακυκλίνη αποτελεί ισχυρό αγγειοδιασταλτικό παράγοντα που επιπλέον αναστέλλει την συσσώρευση των αιμοπεταλίων και την σύνθεση πολλών προφλεγμονωδών κυτταροκινών, μέσω παραγωγής ενδογενούς cAMP[10,11].

μειωμένη παραγωγή της στο ήπαρ, καθώς αυτή θεωρείται πρωτεΐνη αρνητικής φάσης και η αυξημένη αδρανοποίηση από την ελασάση που απελευθερώνεται από τα ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα είναι μερικοί από τους κυριότερους μηχανισμούς που προκαλούν σημαντική μείωση των επιπέδων της AT III στον σηπτικό α-

**Εικόνα 2.** Η ισορροπία των θρομβογενών και αντί-θρομβωτικών μηχανισμών. Η δράση του ιστικού παράγοντα στην μετατροπή του ινωδογόνου σε ινώδες (αριστερό μέρος της ζυγαριάς) εξισορροπείται από την διατήρηση (δεξιό μέρος της ζυγαριάς): 1. επαρκούς αιματικής ροής (shear stress το οποίο επάγει την παραγωγή του νιτρικού οξειδίου-NO, με αποτέλεσμα την αγγειοδιαστολή, την αναστολή συσσώρευσης των αιμοπεταλίων αλλά και της απόπτωσης των ενδοθηλιακών κυττάρων), 2. της ακεραιότητας των κυτταρικών μεμβρανών (απουσία επαφής του κυκλοφορούντος αίματος με τον υπενδοθηλιακά εκφραζόμενο ιστικό παράγοντα), 3. της παραγωγής και δράσης της αντιθρομβίνης III και της ενδοθηλιακής θεϊκής ηπαράνης, που αναστέλλουν τον καταρράκτη της πήξης, 4. του συστήματος της πρωτεΐνης C /πρωτεΐνης S /θρομβομοντουλίνης, που αναστέλλει την ενεργοποίηση της θρομβίνης, 5. του αναστολέα ενεργοποίησης του ιστικού παράγοντα (TFPI) και 6. της δράσης του ινωδολυτικού συστήματος (πλασμινογόνο-πλασμίνη).



Τα επίπεδα της AT III ελαττώνονται σημαντικά στην σοβαρή σήψη, συνήθως μεταξύ 20% και 40%. Η αρχική ελάττωση των επιπέδων της έχει υψηλή προγνωστική αξία για την πρόβλεψη του θανάτου, κατά την διάρκεια της σήψης και του σηπτικού shock. Οι μηχανισμοί της ελάττωσης της AT III είναι πολυπαραγοντικοί. Η οξεία κατανάλωση του μορίου λόγω της συνεχιζόμενης παραγωγής θρομβίνης (1:1 σχηματισμός συμπλόκου), η

σθενή. Ο τρίτος μηχανισμός διευκολύνεται από την παρουσία ηπαρίνης[8, 12-15].

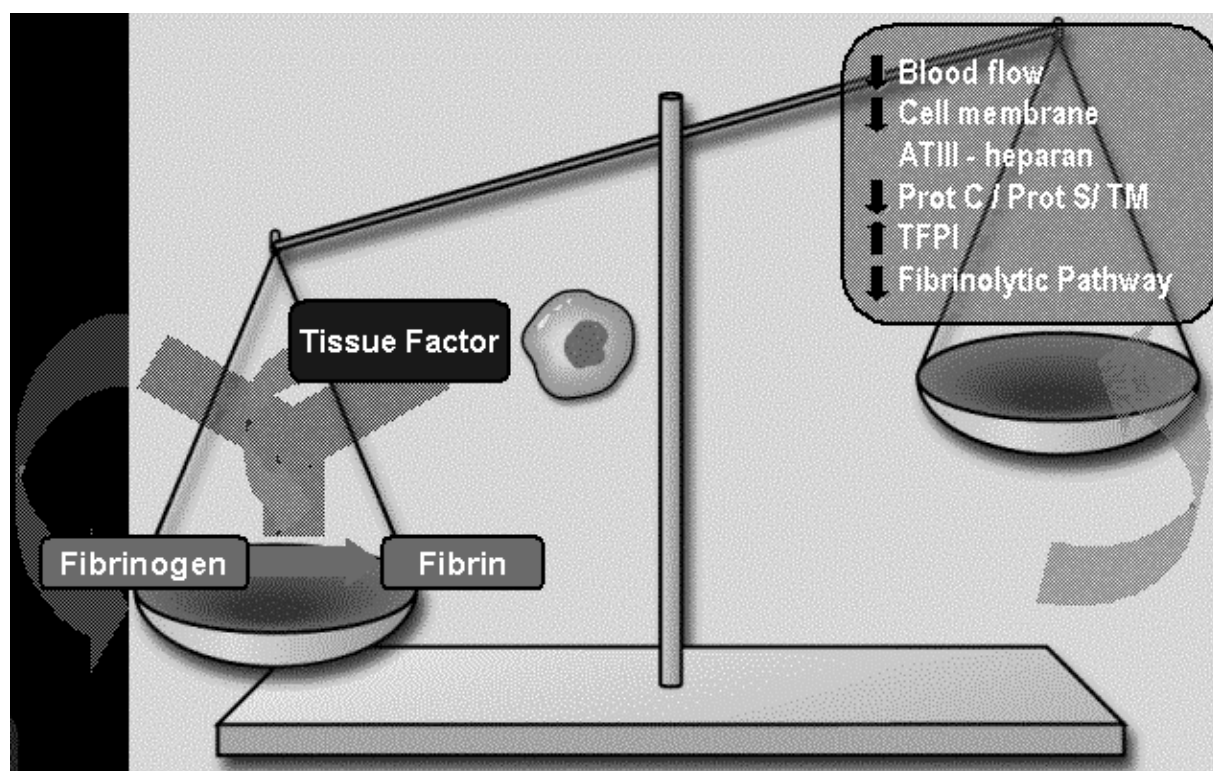
Άλλος σημαντικός αντιπηκτικός μηχανισμός του οργανισμού είναι το σύστημα πρωτεΐνης C/θρομβομοντουλίνης (TM). Η πρωτεΐνη C (PC) είναι μία εξαρτώμενη από την βιταμίνη K αντιπηκτική πρωτεΐνη που ενεργοποιείται όταν η θρομβίνη συνδεθεί με μία πρωτεΐνη της επιφάνειας των ενδοθηλιακών κυττάρων που

ονομάζεται θρομβομοντουλίνη (TM). Το σύμπλοκο θρομβίνης/TM ενεργοποιεί την PC (APC, ενεργοποιημένη PC) η οποία στην συνέχεια, αφού συνδεθεί με την πρωτεΐνη S της επιφάνειας των ενδοθηλιακών κυττάρων, αδρανοποιεί πρωτεολυτικά τους παράγοντες

πολλών προφλεγμονωδών κυτταροκινών [16,17].

Κατά την διάρκεια της φλεγμονής και της σήψης, οι διάφοροι μεσολαβητές επηρεάζουν αρνητικά την λειτουργία αυτού του αντιπηκτικού μηχανισμού. Για παράδειγμα, κυτταρο-

**Εικόνα 3.** Απώλεια της ισορροπίας του μηχανισμού της πήξης, υπέρ των θρομβογενών μηχανισμών, στη σήψη. Η αυξημένη έκφραση του ιστικού παράγοντα δεν αντiroπείται από τους φυσιολογικούς αντιπηκτικούς μηχανισμούς, λόγω 1. μείωσης της αιματικής ροής, 2. διαταραχών στην ακεραιότητα των κυτταρικών μεμβρανών και στο σύστημα αντιθρομβίνη III /ηπαράνες, 3. αναστολής του συστήματος της πρωτεΐνης C /πρωτεΐνης S /θρομβομοντουλίνης, 4. αναστολής της ινωδολύσης, αν και 5. τα επίπεδα του αναστολέα ενεργοποίησης του ιστικού παράγοντα (TFPI) αυξάνονται στο πλαίσιο της σήψης.



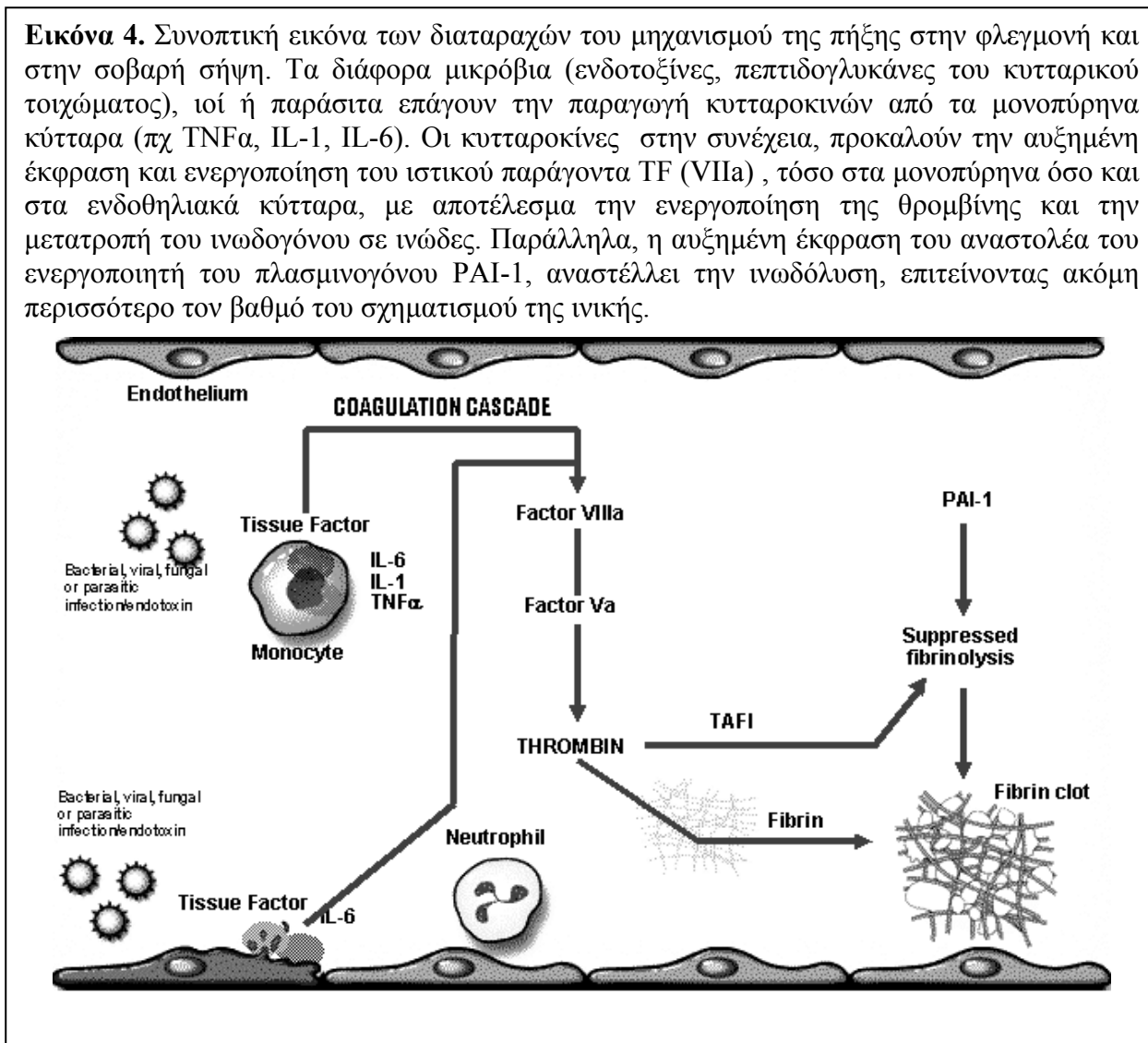
Va και VIIIa. Στα μεγάλα ελαστικά αγγεία, η PC ενεργοποιείται επιπλέον από την παρουσία του ειδικού ενδοθηλιακού υποδοχέα της (EPCR), ο οποίος συνδέεται και με τις δύο μορφές της πρωτεΐνης C (PC και APC). Με τον παραπάνω μηχανισμό η ίδια η θρομβίνη περιορίζει τον σχηματισμό της (παράδοξο θρομβίνης). Επιπλέον, η PC ενεργοποιεί τον ινωδολυτικό μηχανισμό και παράλληλα ασκεί σημαντικές αντιφλεγμονώδεις δράσεις, καθώς αναστέλλει την αλληλεπίδραση των λευκοκυττάρων με το ενδοθήλιο και επίσης, επηρεάζει αρνητικά την ίδια την παραγωγή

κίνες όπως ο TNF, ελαττώνουν την έκφραση της TM και του υποδοχέα EPCR (down regulation). Τα ενεργοποιημένα λευκοκύτταρα οξειδώνουν και διασπούν την TM του ενδοθηλίου, ενώ ελαττώνεται παράλληλα η παραγωγή της ίδιας της PC. Το αποτέλεσμα είναι τα επίπεδα της πρωτεΐνης C να ελαττώνονται σημαντικά στους σηπτικούς ασθενείς και να αυξάνεται η εκδήλωση διάχυτης ενδαγγειακής πήξης σε ασθενείς με σηπτικό shock. Σε πολλές μελέτες, αυτή η ελάττωση των επιπέδων της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C έχει συσχετιστεί με αυξημένη θνητότητα και θνησιμότητα [12,15,18,19].

Ένας τρίτος προστατευτικός μηχανισμός ενάντια στην ανάπτυξη ενδαγγειακής θρόμβωσης είναι το ινωδολυτικό σύστημα, όπου ο ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου (t-PA) ενεργοποιεί την πλασμίνη, με σκοπό την διάσπαση της σχηματισμένης ινικής. Ο t-PA συντίθεται και απελευθερώνεται από το

της ινωδόλυσης. Στη σήψη όμως, καθώς ελατώνονται τα επίπεδα της APC, αυξάνονται τα επίπεδα του PAI-1, διευκολύνοντας έτσι την ανάπτυξη ενδαγγειακής θρόμβωσης (Εικόνα 3). Τα αυξημένα επίπεδα του PAI-1 σχετίζονται με κακή πρόγνωση σε ασθενείς με ενδαγγειακή πήξη[20,21].

**Εικόνα 4.** Συνοπτική εικόνα των διαταραχών του μηχανισμού της πήξης στην φλεγμονή και στην σοβαρή σήψη. Τα διάφορα μικρόβια (ενδοτοξίνες, πεπτιδογλυκάνες του κυτταρικού τοιχώματος), ιοί ή παράσιτα επάγουν την παραγωγή κυτταροκινών από τα μονοκύτταρα (πχ TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6). Οι κυτταροκίνες στην συνέχεια, προκαλούν την αυξημένη έκφραση και ενεργοποίηση του ιστικού παράγοντα TF (VIIa), τόσο στα μονοκύτταρα όσο και στα ενδοθηλιακά κύτταρα, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση της θρομβίνης και την μετατροπή του ινωδογόνου σε ινώδες. Παράλληλα, η αυξημένη έκφραση του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου PAI-1, αναστέλλει την ινωδόλυση, επιτείνοντας ακόμη περισσότερο τον βαθμό του σχηματισμού της ινικής.



αγγειακό ενδοθήλιο, μετατρέποντας το πλασμινογόνο σε πλασμίνη. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, μετά την ενεργοποίηση της ινωδόλυσης παράγεται ο αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου, PAI-1, με σκοπό τον περιορισμό της υπερβολικής παραγωγής πλασμίνης (Εικόνα 2). Στη φλεγμονή και στη σήψη, αρχικά παρατηρείται μία αυξημένη παραγωγή του t-PA, η οποία όμως ακολουθείται από υπερπαραγωγή του PAI-1. Η APC ελατώνει την παραγωγή του PAI-1 και διευκολύνει στην αποκατάσταση του μηχανισμού

Η αυξημένη τελική παραγωγή της θρομβίνης στην συστηματική κυκλοφορία έχει σημαντικές μικροαγγειακές και φλεγμονώδεις επιπλοκές. Η θρομβίνη επάγει την συσσώρευση των αιμοπεταλίων, τα οποία μαζί με τα ενδοθηλιακά κύτταρα εκφράζουν στην επιφάνειά τους την ουσία P-σελεκτίνη. Μέσω αυτής της πρωτεΐνης αλληλεπιδρούν τα λευκοκύτταρα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα, με σκοπό την διείσδυση των πρώτων στους ιστούς (Εικόνα 4). Επιπλέον, η θρομβίνη αυξάνει την παραγωγή της βραδυκίνης, προκαλώντας σημαντική υπόταση, αλ-

λά και την παραγωγή πολλών κυτταροκινών, επιτείνοντας έτσι την υπερφλεγμονώδη αντίδραση του οργανισμού στο stress[12-15,22].

Το τελικό κλινικό αποτέλεσμα των παραπάνω παθοφυσιολογικών μεταβολών είναι η ανάπτυξη του συνδρόμου της διάχυτης ενδαγγειακής πήξης (ΔΕΠ). Το ΔΕΠ ή DIC (disseminated intravascular coagulation) αποτελεί ένα επίκτητο σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από την ενεργοποίηση της πήξης μέχρι τον σχηματισμό ινικής, ακολουθούμενο από δευτεροπαθή ινωδόλυση ή αναστολή της[23]. Εκτός από την σοβαρή σήψη, άλλα αίτια του συνδρόμου περιλαμβάνουν το τραύμα, που θα αναπτυχθεί αργότερα, μαιευτικές επιπλοκές και νεοπλασματικά νοσήματα. Τα κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου περιλαμβάνουν μικροθρομβώσεις και αυτόματες ή μη αιμορραγίες, λόγω υπερκατανάλωσης των παραγόντων της πήξης κατά την συνεχιζόμενη ενεργοποίηση του πηκτικού μηχανισμού και δυσλειτουργίας ή καταστροφής των αιμοπεταλίων στο δίκτυο της σχηματιζόμενης ινικής. Το σύνδρομο μπορεί να είναι οξύ (όπου κυριαρχεί η αιμορραγική μορφή) ή χρόνιο (όπου κυριαρχεί η θρομβωτική μορφή). Η ταυτόχρονη θρόμβωση και αιμορραγία οφείλονται στην παράλληλη ενεργοποίηση της θρομβίνης και της πλασμίνης αντίστοιχα. Η θρομβίνη διασπά το ινωδογόνο σε ινώδες, το οποίο αποφράσσει μικρά αγγεία και παγιδεύει τα αιμοπετάλια, προκαλώντας θρομβοπενία. Η πλασμίνη αντίθετα, διασπά τόσο το ινωδογόνο, όσο και το ινώδες, προκαλώντας τη δημιουργία των προϊόντων διάσπασης του ινωδογόνου (FDPs) και των D-Dimers αντίστοιχα. Τα πρώτα εμποδίζουν τον σχηματισμό ινώδους και καλύπτουν τα αιμοπετάλια, καθιστώντας τα δυσλειτουργικά, ενώ τα δεύτερα διασπούν τον θρόμβο. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η τάση για αιμορραγία[8,12,24].

Διαγνωστικά, εκτός από την θρομβοπενία, η παράταση του χρόνου προθρομβίνης (PT) και μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) εμφανίζεται στο 50% των ασθενών με ΔΕΠ. Το 75% των ασθενών εμφανίζουν επίπεδα ινωδογόνου κάτω από 150 mg/dL, αν και συχνά το ινωδογόνο αυξάνεται, καθώς θεωρείται πρωτεΐνη

οξείας φάσης. Τα FDPs αυξάνονται στο 85% των περιπτώσεων, ενώ τα D-Dimers στο 97% των ασθενών. Τα D-Dimers υποδηλώνουν σχηματισμό και πλήρη λύση του θρόμβου από την θρομβίνη και την πλασμίνη αντίστοιχα και διαθέτουν ειδικότητα 98% ως μέθοδος διάγνωσης της ενδαγγειακής πήξης, ενώ ο συνδυασμός της αύξησής τους με τα FDPs, αυξάνει την ευαισθησία διάγνωσης στο 100%[8,12].

Σηπτικοί ασθενείς με ήπια μορφή ΔΕΠ εμφανίζουν συχνότερα υποξεία αιμορραγία και διάχυτες μικροαγγειακές θρομβώσεις, παρά μία κεραυνοβόλα, απειλητική για την ζωή αιμορραγία. Σε αυτές τις περιπτώσεις, θεωρείται ότι οι ασθενείς πάσχουν από 'αντιρροπούμενο ΔΕΠ', όπου οι περισσότερες δοκιμασίες του πηκτικού μηχανισμού είναι σχεδόν φυσιολογικές. Εντούτοις, υπάρχει αυξημένος μεταβολισμός και μειωμένη διάρκεια ζωής των περισσότερων παραγόντων της πήξης και αυξημένα επίπεδα FDPs, τα οποία προκαλούν δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων. Στη 'μη αντιρροπούμενη' μορφή του συνδρόμου, υπάρχει ταχύτερη κατανάλωση και μεταβολισμός των αιμοπεταλίων και των παραγόντων πήξης σε σχέση με τον ρυθμό της παραγωγής τους, με τελικό αποτέλεσμα την κλινική εκδήλωση σημαντικής αιμορραγίας[8].

## ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ

Γενικά υποστηρικτικά μέτρα

Η σημαντικότερη θεραπεία του ΔΕΠ και γενικά των διαταραχών πήξης στον σηπτικό ασθενή παραμένει η οριστική αντιμετώπιση του εκλυτικού αιτίου. Σε περιπτώσεις κλινικής εμφάνισης σημαντικής αιμορραγίας ή σε ανάγκη διενέργειας χειρουργικής επέμβασης, θα πρέπει να χορηγηθούν παράγωγα αίματος. Γενικά, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Εταιρείας Αναισθησιολογίας (ASA), ασθενείς με μικροαγγειακή αιμορραγία που πρόκειται να χειρουργηθούν, χρήζουν μετάγγισης με αιμοπετάλια όταν ο αριθμός τους είναι μικρότερος από 50.000/μικρόλιτρο, εκτός και αν πρόκειται για καρδιοχειρουργικές ή νευροχειρουργικές επεμβάσεις, όπου απαιτείται αριθμός αιμοπεταλίων μεγαλύτερος από 100.000/μικρόλιτρο. Για τιμές μεταξύ 50-100.000/μι-

κρόλιτρο, η απόφαση μετάγγισης εξαρτάται από τους κινδύνους αιμορραγίας του κάθε ασθενή και από την φύση της επέμβασης. Όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων ξεπερνά τα 100.000/μικρόλιτρο, δεν απαιτείται μετάγγιση. Η αυτόματη αιμορραγία είναι σπάνια σε περιπτώσεις όπου ο αριθμός των αιμοπεταλίων κυμαίνεται μεταξύ 50-20.000/μικρόλιτρο. Όταν μειωθεί όμως περισσότερο από τα 20.000, τότε αυξάνεται κατά πολύ η πιθανότητα αυτόματης αιμορραγίας. Σε περιπτώσεις με αριθμό αιμοπεταλίων μικρότερο από 5000/μικρόλιτρο, υπάρχει απόλυτη ένδειξη μετάγγισης[25].

Τιμές ινωδογόνου μικρότερες από 150 mg/dL μπορούν να διορθωθούν με χορήγηση κρυοκαθιζήματος. Αυτό περιέχει τον παράγοντα VIII, το ινωδογόνο και τον παράγοντα von Willebrand και ως κύριες ενδείξεις χορήγησής του, σύμφωνα με την ASA, θεωρούνται η διόρθωση μικροαγγειακής αιμορραγίας σε ασθενείς με νόσο von Willebrand, αιμοφιλία A (ανεπάρκεια παράγοντα VIII) και σε όσους έχουν τιμές ινωδογόνου μικρότερες από 80-100 mg/dL, ειδικά στο πλαίσιο μαζικών μεταγγίσεων. Σε περίπτωση που το ινωδογόνο μειωθεί περισσότερο από 75 mg/dL, θα παραταθεί ο χρόνος προθρομβίνης (PT), ο οποίος θα πρέπει να διορθωθεί με χορήγηση κρυοκαθιζήματος πριν από την χορήγηση φρέσκου παγωμένου πλάσματος (FFP). Το τελευταίο, σύμφωνα με τις οδηγίες της ASA και της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Εντατικής Θεραπείας (ESICM), στο πλαίσιο του προγράμματος SSC (Surviving Sepsis Campaign) χορηγείται μόνο σε περίπτωση διόρθωσης μικροαγγειακών αιμορραγιών με συνοδό παράταση του PT (>1.5 φορές του μάρτυρα), σε περιπτώσεις επείγουσας αναστροφής της θεραπείας με αντί-βιταμίνες K (ουαρφαρίνη), στην επιδιόρθωση των αιμορραγιών που οφείλονται σε ελάττωση των παραγόντων πήξης λόγω μαζικών μεταγγίσεων και όταν δεν υπάρχει διαθέσιμη ειδική θεραπεία για αποκατάσταση γνωστής και προϋπάρχουσας έλλειψης διάφορων παραγόντων πήξης. Η δόση χορήγησης του πλάσματος είναι 10-15 mL/Kg. Θεωρητικά, η χορήγηση των παραπάνω παραγόντων ενδέχεται να επιδεινώσει το ΔΕΠ, ενεργοποιώντας επιπλέον τους παράγοντες

της πήξης και παρέχοντας υποστρώματα (ινωδογόνο) στην θρομβίνη για παραγωγή περισσότερων FDPs. Η παραπάνω επιπλοκή εμφανίζεται κυρίως σε ασθενείς με χαμηλά επίπεδα της AT III, όπου αντενδείκνυται η χορήγηση παραγόντων που περιέχουν ινωδογόνο[26-30].

Η χρήση ηπαρίνης ενδείκνυται σε ασθενείς με θρομβωτική μορφή ΔΕΠ. Η αναστολή της θρομβίνης από την αντιθρομβίνη αυξάνεται περίπου κατά 1000 φορές σε παρουσία ηπαρίνης, αν και σε περιπτώσεις σοβαρής ελάττωσης της AT III, υπάρχει αντίσταση στην ηπαρίνη. Επιπλέον, η εξωγενής χορήγηση ηπαρίνης αναστέλλει την αντιφλεγμονώδη δράση της AT III. Η ηπαρίνη μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλέβια, με ρυθμό 5-7 U/Kg /ώρα. Η χορήγησή της αντενδείκνυται σε ασθενείς με αιμορραγική μορφή ΔΕΠ[31].

Οι αναστολείς της ινωδολύσης θα πρέπει να αποφεύγονται, καθώς ενδέχεται να παρεμποδίσουν την διάσπαση των μικροθρόμβων, επιτείνοντας έτσι την ισχαιμία των ιστών. Η χρήση τους συνιστάται μόνο σε σπάνιες περιπτώσεις ασθενών με συνεχιζόμενη αιμορραγία, λόγω αυξημένης ινωδολυτικής δραστηριότητας, όπου παρατηρείται αύξηση των επιπέδων της πλασμίνης, ανεπάρκεια του αναστολέα της, α2 αντιπλασμίνη, ή και τα δύο. Μπορεί να χορηγηθεί το ε-αμινοκαπροϊκό οξύ (EACA) με δόση εφόδου 3 με 4 gr, ακολουθούμενη από συνεχή χορήγηση 1 gr/ώρα, μέχρι τα επίπεδα της α2 αντιπλασμίνης να ξεπεράσουν το 40% των φυσιολογικών τιμών. Άλλη επιλογή θεωρείται η χορήγηση 1 gr τρανεξαμικού οξέως, το οποίο θα αναστείλει την ινωδολύση για περίπου 4 ώρες. Σε ασθενείς με ΔΕΠ, οι αντινωδολυτικοί παράγοντες πρέπει πάντα να συνχορηγούνται με ηπαρίνη, λόγω του κινδύνου πρόκλησης διάχυτων θρομβώσεων[26,27,32,33].

#### Αντιπηκτικοί παράγοντες

- *AT III.*

Η χορήγηση αντιθρομβίνης III σε σηπτικούς ασθενείς αποτέλεσε το αντικείμενο πολλών πειραματικών και κλινικών ερευνών τα τελευταία χρόνια. Σκοπός παραμένει η αντικατάσταση του ελλείμματος των αντιπηκτικών παραγόντων, που προκαλούνται από την παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών, στη σήψη

και στο σηπτικό shock. Η πρώτη ελεγχόμενη μελέτη έγινε από τον Blauhut το 1982. Οι ερευνητές μελέτησαν 51 πολυτραυματίες ασθενείς με shock και διάχυτη ενδαγγειακή πήξη. Σκοπός ήταν η διατήρηση των επιπέδων της AT III πάνω από 100%. Τα αποτελέσματα έδειξαν ελάττωση της διάρκειας της ενδαγγειακής πήξης χωρίς να επηρεαστεί η θνητότητα, σε όσους έλαβαν αντιθρομβίνη III[34]. Το 1991, ο Fourtner και συνεργάτες διενήργησαν μία διπλή τυφλή μελέτη σε 35 σηπτικούς ασθενείς με σκοπό την επίτευξη υπερφυσιολογικών επιπέδων AT III στο πλάσμα. Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια με την προηγούμενη μελέτη[35]. Ακολούθησαν 4 αντίστοιχες μελέτες από το 1995 έως το 1997 και μία μετα-ανάλυση που περιελάμβανε 122 ασθενείς και οι οποίες έδειξαν ελάττωση της διάρκειας της ενδαγγειακής πήξης χωρίς σημαντική μεταβολή της θνητότητας των ασθενών[36-38]. Στις παραπάνω κλινικές μελέτες, φάνηκε ότι σε σηπτικούς ασθενείς με ΔΕΠ, η χορήγηση AT III με σκοπό την επίτευξη υπερφυσιολογικών τιμών (>120%) απαιτούσε δόσεις μεγαλύτερες από 100 U/Kg/ημέρα και ήταν απαραίτητη για να ξεπεραστεί το πρόβλημα της αυξημένης κατανάλωσης. Παράλληλα, μόνο η μακροχρόνια θεραπεία (14 ημέρες) επηρέασε αρνητικά τα επίπεδα των φλεγμονωδών μεσολαβητών και θετικά τις διάφορες παραμέτρους της πήξης, ιδιαίτερα σε όσους ασθενείς εμφάνισαν αυξημένη βαρύτητα της νόσου και σε όψιμο στάδιο των πηκτικών διαταραχών[39,40]. Το 2001 ολοκληρώθηκε η μελέτη KyberSept, η οποία περιελάμβανε 1157 ασθενείς στην ομάδα της AT III και το ίδιο ποσό ασθενών στην ομάδα ελέγχου. Η θνητότητα των 28 ημερών δεν επηρεάστηκε σημαντικά σε καμία ομάδα ασθενών (38.9% στην ομάδα της αντιθρομβίνης έναντι 38.7% στην ομάδα placebo). Η ομάδα της AT III εμφάνισε αυξημένο ποσοστό αιμορραγιών (10% με αντιθρομβίνη έναντι 5.7% με placebo). Εντούτοις, η υπο-ομάδα ασθενών (n = 698) που δεν έλαβε ηπαρίνη παράλληλα με AT III στην διάρκεια των 4 ημερών της θεραπείας, εμφάνισε μία μη στατιστικά σημαντική μείωση της θνητότητας 28 ημερών (37.8% σε σχέση με 43.6%, p = 0.08). Αυτή η

μείωση της θνητότητας έγινε στατιστικά σημαντική μετά από 90 ημέρες (44.9% η ομάδα της AT III έναντι 52.5% η ομάδα placebo, p = 0.03) [41,42]. Τα αποτελέσματα της μελέτης KyberSept έρχονται σε αντίθεση με τα αντίστοιχα αποτελέσματα της προηγούμενης μετα-ανάλυσης αναφορικά με την επίπτωση της AT III στη μακροχρόνια θνητότητα των 90 ημερών. Παρ' όλα αυτά, σύμφωνα με τον Fourtner, τα αντικρουόμενα αποτελέσματα των διάφορων κλινικών μελετών οφείλονται στο ότι η αλληλεπίδραση της φλεγμονής και της πήξης λαμβάνει χώρα μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων και των μονοκυττάρων. Για παράδειγμα, εφόσον η χορήγηση της AT III αποσκοπεί σε ένα αντιπηκτικό αποτέλεσμα, τότε πρέπει να χορηγηθεί στο πλάσμα, να συνδεθεί με την ηπαρίνη και να αναστείλει την θρομβίνη. Η αντιφλεγμονώδης δράση εντούτοις, απαιτεί την επαφή της αντιθρομβίνης με τις γλυκοζαμινογλυκάνες των ενδοθηλιακών κυττάρων, κάτι που δεν μπορεί να μετρηθεί στο πλάσμα, με αποτέλεσμα τόσο η δόση όσο και η διάρκεια της θεραπείας για την παραπάνω δράση να παραμένουν υπό ερώτηση[15].

Συμπερασματικά, η χορήγηση AT III χωρίς παράλληλη χορήγηση ηπαρίνης μπορεί να έχει ευεργετικές επιπτώσεις στην μακροχρόνια πρόγνωση ασθενών σε όψιμο στάδια οργανικής ανεπάρκειας (κριτήρια εισαγωγής ασθενών στην μελέτη KyberSept), ενώ οι θεραπευτικές επιπτώσεις της στην πρόιμη σήψη παραμένουν υπό ερώτηση. Εντούτοις, η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Εντατικής Θεραπείας (ESICM), στο πλαίσιο του προγράμματος SSC (Surviving Sepsis Campaign) δεν συνιστά σε καμία περίπτωση, την χορήγηση της AT III σε ασθενείς με σοβαρή σήψη και σηπτικό shock[30].

- *APC*

Τα επίπεδα της πρωτεΐνης C σχετίζονται αρνητικά με τη θνητότητα και θνησιμότητα των σηπτικών ασθενών, ανεξάρτητα από την ηλικία, τον υπεύθυνο μικροοργανισμό, την παρουσία ή όχι shock, την ύπαρξη συνδρόμου διάχυτης ενδαγγειακής πήξης (DIC), τον βαθμό υπερπηκτικότητας ή την βαρύτητα της νόσου [43].

Σε αντίθεση με την παροδική άνοδο των επιπέδων των διάφορων κυτταροκινών στο αίμα



των σηπτικών ασθενών, τα επίπεδα της APC παραμένουν χαμηλά σε όλη την διάρκεια της βαριάς νόσου, ειδικά σε όσους δεν επιβιώνουν. Οι Boldt και συνεργάτες απέδειξαν ότι οι συνεχιζόμενες μετρήσεις των επιπέδων της APC μπορούν να διαφοροδιαγνώσουν τη σήψη από άλλες μορφές βαριάς νόσου[14,18].

Το 1998 ολοκληρώθηκε η πρώτη προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης II που αφορούσε την χορήγηση ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C, σε ασθενείς με σοβαρή σήψη. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ελάττωση της θνητότητας των ασθενών που έλαβαν APC, μείωση του χρόνου παραμονής στον αναπνευστήρα, στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) και γενικότερα στο νοσοκομείο[44]. Η μελέτη PROWESS (recombinant human protein C worldwide evaluation in severe sepsis) που ολοκληρώθηκε το 2001, αφορούσε την χορήγηση 24μg/Kg/ώρα APC, 48 ώρες μετά την έναρξη της δυσλειτουργίας του πρώτου οργάνου. Η διάρκεια θεραπείας ήταν 96 ώρες. Κύριες ενδείξεις χορήγησης ήταν η παρουσία μίας ή περισσότερων από τις παρακάτω παθολογικές καταστάσεις: 1. σοβαρής αναπνευστικής ανεπάρκειας ( $PaO_2/FiO_2 < 200 \text{ mmHg}$ ), 2. υπότασης που δεν απαντά σε χορήγηση υγρών, 3. σοβαρής θρομβοπενίας (αιμοπετάλια  $< 80000 / \text{mm}^3$ ), 4. ανεξήγητης οξέωσης ( $\text{pH} < 7.30$  και παράλληλη αύξηση του γαλακτικού οξέως στο πλάσμα, πάνω από 1.5 φορά από την ανώτερη φυσιολογική τιμή) και 5. νεφρικής δυσλειτουργίας (διούρηση  $< 0.5 \text{ mL/Kg/ώρα}$ , για 1 ώρα, παρά την χορήγηση υγρών). Η μελέτη ανέφερε σημαντικά μειωμένη θνητότητα σε ασθενείς με σοβαρή σήψη, που έλαβαν ως θεραπεία APC. Η συνολική θνητότητα των 28 ημερών ήταν 24.7% στο σύνολο των 850 ασθενών της θεραπευτικής ομάδας, έναντι 30.8% της ομάδας placebo[45]. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων που ακολούθησε έδειξε ότι το πλεονέκτημα της επιβίωσης παραμένει για ακόμη 12 μήνες μετά την λήψη της APC. Η συχνότητα αιμορραγίας ήταν 3.5% στην θεραπευτική ομάδα έναντι 2% στην ομάδα ελέγχου. Η σημαντικές διαφορές στη θνητότητα αφορούσαν κυρίως τους περισσότερο βαριά ασθενείς με APACHE-II score  $> 25$  [46,47]. Η μελέτη PROWESS υπήρξε η

πρώτη μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη που ανέφερε στατιστικά σημαντική ελάττωση της θνητότητας, με την χρήση ενός νέου φαρμακευτικού παράγοντα, καθώς αυτός ασκεί τόσο αντιπηκτικές όσο και αντιφλεγμονώδεις και προ-ινωδολυτικές δράσεις. Στα ίδια αποτελέσματα κατέληξε και η μελέτη ENHANCE, που διενεργήθηκε στις ΗΠΑ και χρησιμοποίησε τα ίδια κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού ασθενών με την μελέτη PROWESS.

### ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΠΗΞΗΣ ΣΤΟΝ ΠΟΛΥΤΡΑΥΜΑΤΙΑ (Παθοφυσιολογία)

Η μαζική αιμορραγία μετά από μία τραυματική κάκωση είναι συχνά το αποτέλεσμα ενός συνδυασμού χειρουργικών και παθολογικών αιτιών. Οι διαταραχές του πήκτικού μηχανισμού, αμέσως μετά το τραύμα, εμφανίζονται στο 25 με 36% των ασθενών κατά την εισαγωγή τους στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών και σχετίζεται με την βαρύτητα του τραύματος. Αυτοί οι ασθενείς έχουν αυξημένο Injury Severity Score (ISS), ενώ η αύξηση του τελευταίου συνοδεύεται από ακόμη μεγαλύτερη παράταση του χρόνου προθρομβίνης. Σχεδόν τα 2/3 των ασθενών με ISS  $> 45$  εμφανίζουν σοβαρές διαταραχές του μηχανισμού πήξης [48,49].

Η εκτεταμένη καταστροφή των ιστών προκαλεί μαζική απελευθέρωση του ιστικού παράγοντα, ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης με κατανάλωση των υπεύθυνων παραγόντων και των αιμοπεταλίων και μαζική δευτεροπαθή ινωδόλυση, οδηγώντας τελικά στην ανάπτυξη του συνδρόμου της διάχυτης ενδαγγειακής πήξης. Όσο μεγαλύτερες είναι οι διαταραχές του πήκτικού μηχανισμού, τόσο περισσότερο αυξάνεται η θνητότητα του πολυτραυματία ασθενή[50,51].

Εκτός από τις παραπάνω διαταραχές, στις μεταβολές της διαδικασίας της αιμόστασης συμβάλλουν και άλλοι παράγοντες που περιπλέκουν το τραύμα. Η υποθερμία συχνά συνυπάρχει με μαζικές κακώσεις και επιβαρύνει την πρόγνωση. Η ελάττωση της θερμοκρασίας του σώματος επηρεάζει αρνητικά την δραστηριότητα όλων των ενζύμων που συμμετέχουν στον καταρράκτη της πήξης. Ο χρόνος προθρομβίνης (PT) παρατείνεται, ιδιαίτερα σε θερμο-

κρασίες χαμηλότερες από 35<sup>0</sup> C, ενώ ο χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) παρατείνεται, όταν η θερμοκρασία μειωθεί περισσότερο από 33<sup>0</sup> C[52,53]. Επειδή οι μετρήσεις των χρόνων της πήξης διενεργούνται στους 37<sup>0</sup>C, συχνά τα αποτελέσματα του ελέγχου της πήξης είναι φυσιολογικά, παρά την κλινικά έκδηλη υποθερμική διαταραχή της αιμόστασης[54]. Επιπλέον, η υποθερμία αυξάνει άμεσα την ινωδόλυση, λόγω μεταβολών που επιφέρει στην λειτουργία των φυσιολογικών αναστολέων της, όπως η a2 αντιπλασμίνη και ο PAI-1. Υπολογίζεται ότι 20% περίπου των ασθενών με πολλαπλό τραύμα και μαζική αιμορραγία πάσχουν από αυξημένη ινωδόλυση, όπως απέδειξαν μελέτες με χρήση της θρομβοελαστογραφίας (TEG), η οποία και αποτελεί την 'ακτινογραφία' του πήκτικού μηχανισμού[55]. Εκτός από τις μεταβολές των παραγόντων που εμπλέκονται στον καταρράκτη της πήξης, η μείωση της θερμοκρασίας του σώματος επηρεάζει αρνητικά την λειτουργία και τον αριθμό των αιμοπεταλίων. Συχνά παρατηρείται μία καθήλωση των αιμοπεταλίων (se-questration) στο ήπαρ και στον σπλήνα, προκαλώντας ελάττωση στον απόλυτο αριθμό τους, αλλά και μειωμένη ικανότητα για συσσώρευση και μεταξύ τους συγκόλληση, στην εστία του τραύματος[53,55].

Εκτός από την υποθερμία, η αιμορραγία και το shock οδηγούν σε ανάπτυξη μεταβολικής οξέωσης, με αυξημένη παραγωγή γαλακτικών και διαταραχές στην κατανάλωση του οξυγόνου. Η ελάττωση του pH συνοδεύεται από αντίστοιχη ελάττωση της μετατροπής της προθρομβίνης σε θρομβίνη και μείωση των επιπέδων του ινωδογόνου. Πειραματικές μελέτες έδειξαν ότι ο συνδυασμός οξέωσης και υποθερμίας επιδεινώνουν τις παραπάνω μεταβολές[56]. Πιστεύεται ότι τα μεταβαλλόμενα αποτελέσματα από την θεραπευτική χορήγηση του ανασυνδυασμένου και ενεργοποιημένου παράγοντα VII (βλέπε παρακάτω) σε πολυτραυματίες οφείλονται στην όψιμη χορήγηση του, που συνδυάζεται με παρουσία ανθεκτικής στη θεραπεία, οξέωσης (pH<7.0) [57].

Στην ελάττωση των παραγόντων πήξης και των αιμοπεταλίων συμβάλλει και η αραιώση

τους από την μαζική χορήγηση κρυσταλλοειδών και κολλοειδών διαλυμάτων και άλλων παραγώνων αίματος, κατά την προσπάθεια της αρχικής αναζωογόνησης του πολυτραυματία (θρομβοπενία εξ' αραιώσεως). Στο πλαίσιο αυτής της λογικής έχει επιχειρηθεί η ελάττωση των χορηγούμενων υγρών και η λεγόμενη επιτρεπτή υπόταση, κατά την πρώιμη ανάνηψη του πολύ-τραυματία στον τόπο του ατυχήματος και στο Τμήμα Επειγόντων του Νοσοκομείου. Ιδιαίτερη σημασία έχει η μαζική μετάγγιση ολικού αίματος, για την επείγουσα αποκατάσταση του ενδαγγειακού όγκου και της ικανότητας μεταφοράς του οξυγόνου στους ιστούς. Ως μαζική θεωρείται η μετάγγιση ποσότητας ίσης με τον συνολικό όγκο αίματος του ασθενή (>10 μονάδες ολικό αίμα) σε λιγότερο από 24 ώρες, ή αντικατάσταση του 50% του όγκου αίματος σε λιγότερο από 3 ώρες. Αν το χορηγούμενο αίμα έχει διάρκεια ζωής μεγαλύτερη από 24 ώρες, στερείται των παραγόντων V και VIII, ενώ τα αιμοπετάλια που εμπεριέχονται σε αυτό, καθίστανται δυσλειτουργικά. Πολλοί συστήνουν την χορήγηση 2 μονάδων FFP και 6 μονάδων αιμοπεταλίων ανά 6-10 μονάδες μεταγγιζόμενου αίματος. Ένα άλλο πρόβλημα που αφορά την χορήγηση μεγάλης ποσότητας αίματος αλλά και πλάσματος, σχετίζεται με την ανάπτυξη υπασβεστιαϊμίας (λόγω της δέσμευσης του ασβεστίου από το κίτρινο που εμπεριέχεται ως αντιπηκτικό στα χορηγούμενα παράγωγα), η οποία με την σειρά της μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την ικανότητα πήξης του αίματος. Η οξέωση τέλος, που χαρακτηρίζει έναν πολυτραυματία, μπορεί να επιδεινωθεί με τις μαζικές μεταγγίσεις ερυθροκυττάρων, επιδεινώνοντας ακόμη περισσότερο τις διαταραχές του πήκτικού μηχανισμού[58-61].

Συμπερασματικά, οι διαταραχές της πήξης που συνοδεύουν το μαζικό τραύμα διαφέρουν από τις αντίστοιχες της σοβαρής σήψης και του ΔΕΠ, αν και εργαστηριακά είναι παρόμοιες, λόγω ενεργοποίησης της θρόμβωσης και της ινωδόλυσης, με παράλληλη κατανάλωση των παραγόντων πήξης και των αιμοπεταλίων. Στο ΔΕΠ, κυριαρχεί η διάχυτη υπερπηκτικότητα, με αποτέλεσμα την εναπόθεση ινικής στους ιστούς, ενώ το τραύμα αποτελεί μία πρωτοπαθώς υποπηκτική κατάσταση, με εναπόθεση

ινικής στην εστία της κάκωσης. Επιπλέον, οι κλασικές εργαστηριακές εξετάσεις δεν είναι ούτε πρακτικές (θρομβοελαστογραφία) ούτε προγνωστικές των πραγματικών διαταραχών της πήξης στους πολυτραυματίες ασθενείς, καθώς αδυνατούν να ανιχνεύσουν τις όποιες μεταβολές του πηκτικού μηχανισμού, που σχετίζονται με την οξέωση και την υποθερμία (πχ, αυξημένη ινωδόλυση) [54,58].

### **Θεραπευτικές παρεμβάσεις**

Οι εξελίξεις στην αντιμετώπιση του πολυτραυματία ασθενή, όπως η βελτίωση των συνθηκών ασφαλούς και ταχείας διακομιδής, η υποτασική αναζωογόνηση, οι στρατηγικές του ελέγχου της βλάβης (damage control strategy), που αναλύονται στη συνέχεια και οι διαδικασίες του αγγειογραφικού εμβολισμού έχουν αυξήσει σημαντικά τις πιθανότητες επιβίωσης. Παρ' όλα αυτά, η αποκατάσταση της αιμοδυναμικής σταθερότητας απαιτεί την χορήγηση υγρών (κρυσταλλοειδή και κολλοειδή διαλύματα) και διάφορων παραγώγων αίματος, τα οποία συχνά οδηγούν σε κατανόωση και αραίωση των παραγόντων πήξης. Η υποθερμία που προκαλείται, εν μέρει, από την ταχεία έγχυση μεγάλου όγκου ψυχρών διαλυμάτων και η συνοδός οξέωση, λόγω υπο-άρδευσης και αναερόβιου μεταβολισμού των ιστών, επηρεάζουν επιπλέον, αρνητικά την λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων και όλου του καταρράκτη της πήξης, ελαττώνοντας σημαντικά τον σχηματισμό της θρομβίνης. Τέλος, η αυξημένη ινωδόλυση επιτείνει τον κίνδυνο της πρόιμης επαναιμορραγίας [62,63].

Το τελικό αποτέλεσμα για τον άρρωστο είναι η ανάπτυξη της λεγόμενης 'θανατηφόρας τριάδας' που περιλαμβάνει την υποθερμία, την οξέωση και τις διαταραχές του μηχανισμού της πήξης. Οι παραπάνω διαταραχές καθιστούν αναποτελεσματική την χειρουργική ή αγγειογραφική αποκατάσταση της 'μηχανικής' αιμορραγίας, ενώ η 'μη μηχανική' αιμορραγία από τα μικρά αγγεία, καθίσταται απειλητική για την ζωή [48].

Βασική παράμετρος της θεραπείας παραμένει η χορήγηση παραγώγων αίματος και η

αναπλήρωση των ελλειμματικών παραγόντων της πήξης. Η μετάγγιση πλάσματος, αιμοπεταλίων ή κρυσταλλοειδών διενεργείται με βάση εργαστηριακές ενδείξεις διαταραχών της πήξης, όπως αυτές έχουν προκαθοριστεί και δημοσιευτεί από διάφορες Επιστημονικές Εταιρείες (πχ ESICM, ASA) [29,30]. Εντούτοις, αυτές οι κατευθυντήριες οδηγίες εμφανίζουν προβλήματα ερμηνείας και εφαρμογής στον πολυτραυματία, καθώς τα εργαστηριακά tests απαιτούν περίπου 30 λεπτά έως 1 ώρα για να ολοκληρωθούν, το αιματολογικό προφίλ των ασθενών αλλάζει πολύ γρήγορα και οι συνοδές διαταραχές της οξέωσης και της υποθερμίας καθιστούν συχνά αναξιόπιστες, τις εργαστηριακές δοκιμασίες της πήξης [64,65].

Οι τρέχουσες εργαστηριακές τιμές που επιβάλλουν μετάγγιση πλάσματος είναι: 1) χρόνος προθρομβίνης μεγαλύτερος από 1.5 φορά του μάρτυρα, 2) χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης μεγαλύτερος από 1.5 φορά του μάρτυρα, 3) επίπεδα ινωδογόνου μικρότερα από 0.8 gr/L, 4) επίπεδα των παραγόντων πήξης χαμηλότερα από το 30% των φυσιολογικών [65]. Μερικοί συγγραφείς συστήνουν μετάγγιση πλάσματος σε αναλογία 1:1 με τα χορηγούμενα συμπυκνωμένα ερυθρά [66]. Στόχος παραμένει η επίτευξη επιπέδων παραγόντων πήξης μεταξύ 20 και 30% και ινωδογόνου τουλάχιστον 1 gr/L. Οι κυριότεροι κίνδυνοι της χορήγησης FFP είναι η λοίμωξη, οι αλλεργικές και αναφυλακτικές αντιδράσεις και κυρίως, η ανάπτυξη του συσχετιζόμενου με την μετάγγιση συνδρόμου οξείας πνευμονικής βλάβης (transfusion-related acute lung injury-TRALI) [67,68].

Μία νέα και πολλά υποσχόμενη μέθοδος θεραπείας θεωρείται η χορήγηση του ανασυνδρασμένου και ενεργοποιημένου παράγοντα VII (rFVIIa). Ο συγκεκριμένος παράγοντας χρησιμοποιείται ήδη από το 1990 σε ασθενείς με αιμοφιλία A και B, που εμφανίζουν αναστολές των αντίστοιχων παραγόντων VIII και IX [69]. Ο rFVIIa αλληλεπιδρά με τον ιστικό παράγοντα και με τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια, προκαλώντας παραγωγή θρομβίνης στην εστία της αγγειακής βλάβης, χωρίς συστηματικές επιπλοκές. Μετά από αρκετές μικρές μελέτες χορήγησης του συγκεκριμένου παράγοντα [70,71], δημοσιεύτηκαν το 2004 τα αποτε-

λέσματα της πρώτης μεγάλης κλινικής μελέτης του Dutton, από το Πανεπιστήμιο του Maryland. Σε αυτή την μελέτη, 81 πολυτραυματίες ασθενείς με διαταραχές πήξης έλαβαν τον rFVIIa σε δόση 100 μgr/Kg, για περιπτώσεις υποπηκτικότητας λόγω αραίωσης και σε δόση 50 μgr/Kg, για περιπτώσεις αναστροφής της ουαρφαρίνης, έλλειψης παραγόντων πήξης και κρανιοεγκεφαλικών κακώσεων (ΚΕΚ). Η αιμόσταση επιτεύχθηκε στο 80% των περιπτώσεων, όπου η θνητότητα ήταν 50% (στην υπο-ομάδα των ασθενών με ΚΕΚ ήταν 75%). Ασθενείς με RTS (Revised Trauma Score) <4,1, γαλακτικά >13 mmol/L, pH <7,1 και προηγούμενες προσπάθειες καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης (ΚΑΡΠΑ) είχαν την χειρότερη πρόγνωση[72]. Το 2005 δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα της φάσης II μίας μελέτης που αφορούσε 277 ασθενείς. Από τους ασθενείς με τυφλό τραύμα, όσοι έλαβαν 400 μgr/Kg rFVIIa σε τρεις δόσεις, εμφάνισαν στατιστικά σημαντική ελάττωση της ανάγκης μεταγγίσεων μετά από 48 ώρες, ενώ σε όσους υπέστησαν διατραίνον τραύμα, η ελάττωση δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι ομάδες ελέγχου (placebo) και θεραπείας δεν διέφεραν μεταξύ τους, αναφορικά με την εμφάνιση θρομβοεμβολικών επιπλοκών[73].

Πολλοί συγγραφείς τονίζουν την ανάγκη έγκαιρης χορήγησης του rFVIIa, με βάση συγκεκριμένο πρωτόκολλο, καθώς η όψιμη χορήγησή του δεν επιφέρει θεραπευτικά αποτελέσματα. Ο Dutton προτείνει την χρήση του σε ασθενείς που έχουν ήδη λάβει, τουλάχιστον 10 μονάδες συμπυκνωμένων ερυθροκυττάρων, 8 μονάδες πλάσματος, μία μονάδα αιμοπεταλίων και παρ' όλα αυτά, συνεχίζεται η μη μηχανική αιμορραγία και οι διαταραχές των παραγόντων της πήξης[72]. Ο Martinowitz και η Ισραηλινή Ερευνητική Ομάδα Εργασίας για τον παράγοντα rFVIIa προτείνουν την χορήγησή του σε περιπτώσεις απειλητικής για την ζωή μη μηχανικής αιμορραγίας, σε ασθενείς που ήδη έχουν λάβει πάνω από 8 μονάδες συμπυκνωμένων ερυθρών, εμφανίζουν PT >1.5 φορά του μάρτυρα και πάσχουν από κατάγματα της πυέλου, πολλαπλές κακώσεις των άκρων ή των ενδοπεριτοναϊκών οργάνων. Εφόσον η χορήγηση FFP

10 ml/Kg, αιμοπεταλίων (αν τα επίπεδά τους είναι μικρότερα από 50.000/μικρόλιτρο), ινωδογόνου (στόχος παραμένει η επίτευξη επιπέδων μεγαλύτερων από 50 mg/dL) και η διόρθωση του pH (>7.2) αποτύχουν να ελέγξουν την αιμορραγία, συστήνεται η χορήγηση 90 μgr/Kg rFVIIa, η οποία μπορεί να επαναληφθεί στην ίδια δόση μετά από 2 ώρες αν δεν υπάρξουν θετικά αποτελέσματα. Η χορήγηση του παράγοντα αντενδείκνυται σε περιπτώσεις ασθενών με γαλακτικά >13mmol/L, pH <7.1 και προηγούμενες προσπάθειες καρδιοαναπνευστικής αναζωογόνησης (ΚΑΡΠΑ). Δεν συνίσταται επίσης, η χορήγησή του σε ασθενείς με ΚΕΚ και Κλίμακα Γλασκώβης (GCS) ≤8[74]. Ένα σημαντικό προς επίλυση πρόβλημα για το άμεσο μέλλον παραμένει το υψηλό κόστος του rFVIIa, καθώς κατά μέσο όρο, για ένα ασθενή βάρους 80 κιλών που θα λάβει 120 μgr/Kg rFVIIa, το κόστος ανέρχεται (τιμές 2006) στα 8000 \$.

Στο πλαίσιο της προσπάθειας ελέγχου των πολύπλοκων διαταραχών της πήξης στους πολυτραυματίες ασθενείς, ο Rotondo πρότεινε το 1993 την εφαρμογή της λεγόμενης στρατηγικής ελέγχου της βλάβης (damage control strategy)[75]. Πρόκειται για μία προσέγγιση που αποτελείται από τρία στάδια και αφορά κυρίως ασθενείς με κοιλιακές κακώσεις και μαζική ενδοπεριτοναϊκή αιμορραγία. Στο πρώτο στάδιο, επιχειρείται ο έλεγχος της αιμορραγίας και της λοίμωξης με προσωρινή εφαρμογή μεγάλων γαζών και αποκλεισμό της αορτής, στο ύψος των διαφραγματικών σκελών. Ακολούθως, ο Χειρουργός επισκοπεί την περιτοναϊκή κοιλότητα, προσπαθώντας να ελέγξει την αιμορραγία και μετά γίνεται άρση του αορτικού αποκλεισμού, τμηματικές εντερεκτομές και επανατοποθέτηση των γαζών, ενώ η σύγκλιση του κοιλιακού τοιχώματος είναι περιορισμένη, με σκοπό την αποφυγή του κινδύνου ανάπτυξης σοβαρής ενδοκοιλιακής υπέρτασης. Στο δεύτερο στάδιο, ο ασθενής αντιμετωπίζεται στη ΜΕΘ, όπου διενεργείται επαναθέρμανση με θερμαντικές κουβέρτες, χορήγηση ζεστών διαλυμάτων και μερικές φορές, με διενέργεια πλευριτικού ή περιτοναϊκού lavage με θερμό φυσιολογικό ορό. Οι διαταραχές πήξης αντιμετωπίζονται με χορήγηση πλάσματος, κρυοκαθιζήματος και αιμοπεταλίων. Η ενδοκοιλιακή πίεση πρέπει να ελέγχεται τακτικά και

σε περιπτώσεις έντονης ανόδου της, επιβάλλεται η χειρουργική αποσυμπίεση της κοιλιάς. Στο τρίτο στάδιο, μετά την σχετική αποκατάσταση των διάφορων βιοχημικών μεταβολών, ο ασθενής μεταφέρεται στο χειρουργείο το ταχύτερο δυνατό (συνήθως μετά από 48 με 72 ώρες), για την οριστική χειρουργική επιδιόρθωση των κακώσεων. Η συγκεκριμένη στρατηγική ενδείκνυται σε αιμοδυναμικά ασταθείς ασθενείς, με πάνω από 40% απώλεια αίματος (>2L, shock σταδίου IV σύμφωνα με το Advanced Trauma Life Support Course του Αμερικανικού Κολλεγίου Χειρουργών), θερμοκρασία <35°C, pH <7.3, έλλειμμα βάσης >10 και μετάγγιση πάνω από 10 μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών[75,76].

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Όλες οι πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι η φλεγμονή και η πήξη αποτελούν τις δύο όψεις του ίδιου νομίσματος. Τα τελευταία χρόνια έχει ξεκαθαρίσει αρκετά το τοπίο που αφορά τις παθοφυσιολογικές μεταβολές του πηκτικού μηχανισμού, αλλά και τις διαφορετικές θεραπευτικές δυνατότητες σε ασθενείς με σοβαρή σήψη και σηπτικό shock. Εντούτοις, παρά τον μεγάλο αριθμό κλινικών μελετών που διενεργήθηκαν για την διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της δράσης της αντιθρομβίνης III, καμία μέχρι στιγμής δεν έχει απαντήσει πειστικά στο ερώτημα για την αναγκαιότητα της χορήγησής της, αλλά και σχετικά με την απαιτούμενη δόση και διάρκεια χορήγησης. Ανοιχτό παραμένει ακόμη το θέμα των συγκεκριμένων υπο-ομάδων ασθενών, που ενδεχομένως να ευεργετηθούν από την λήψη της. Η μελέτη PROWESS υπήρξε η πρώτη μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη που ανέφερε στατιστικά σημαντική ελάττωση της θνητότητας σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς, με την χρήση ενός νέου φαρμακευτικού παράγοντα, της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C, καθώς αυτός ασκεί τόσο αντιπηκτικές, όσο και αντιφλεγμονώδεις και προ-ινωδολυτικές δράσεις.

Η αντιμετώπιση των μη μηχανικών αιτιών αιμορραγίας στους πολυτραυματίες ασθενείς

εξακολουθεί να αποτελεί πρόκληση για τα σύγχρονα συστήματα υγείας, καθώς απαιτεί πολυπαραγοντική προσέγγιση, από έμπειρη ομάδα διαφορετικών ειδικοτήτων, άμεσα και με την μέγιστη δυνατή ασφάλεια για τον ασθενή. Την τελευταία δεκαετία, η ανάπτυξη νέων θεραπευτικών μεθόδων, όπως ο ανασυνδυασμένος και ενεργοποιημένος παράγοντας VII και η εφαρμογή της στρατηγικής ελέγχου της βλάβης, έχουν συγκεντρώσει το ενδιαφέρον πολλών ερευνητών που ασχολούνται με τον βαρέως πάσχοντα ασθενή με τραύμα, τόσο στο Χειρουργείο, όσο και στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας. Τον Μάιο του 2004, το Αμερικανικό Κολλέγιο Χειρουργών πρότεινε στα μέλη του, την χορήγηση του παράγοντα VII, σε όσους ασθενείς χρήζουν της εφαρμογής των στρατηγικών ελέγχου της βλάβης και πάσχουν από δύσκολα ελεγχόμενη αιμορραγία, με συνοδό υποθερμία και οξέωση[77]. Αναμένεται η διενέργεια κλινικών μελετών φάσης III, προκειμένου να διαπιστωθεί η αναγκαιότητα και αποτελεσματικότητα της χορήγησης του παράγοντα VII, σε ασθενείς με πολλαπλές τραυματικές κακώσεις.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Edgington TS, Mackman N, Fan ST, et al: Cellular immune and cytokine pathways resulting in tissue factor expression and relevance to septic shock. *Nouv Rev Fr Hematol* 1992; 34:S15-S27.
2. Levi M, van der poll T, ten Cate H, et al: The cytokine-mediated imbalance between coagulant and anticoagulant mechanisms in sepsis and endotoxemia. *Eur J Clin Invest* 1997; 27:3-9.
3. Franco RF, de Jonge E, Dekkers RR, et al: The *in vivo* kinetics of tissue factor mRNA expression during human endotoxemia: Relationship with activation of coagulation. *Blood* 2000; 74:90-3.
4. Bevilacqua MP, Pober JS, Majeau GR, et al: Recombinant tumor necrosis factor induces procoagulant activity in cultured human vascular endothelium: Characterization and comparison with the actions of interleukin

1. Proc Natl Acad Sci USA 1986; 83:4533-7.
5. Colucci M, Balconi G, Lorenzet R, et al: Cultured human endothelial cells generate tissue factor in response to endotoxin. *J Clin Invest* 1983; 71:1893-6.
6. Sandset PM: Tissue factor pathway inhibitor (TFPI)-an update. *Haemostasis* 1996; 26(suppl 4):154-65.
7. Van't Veer C, Mann KG: Regulation of tissue factor initiated thrombin generation by the stoichiometric inhibitors tissue factor pathway inhibitor, antithrombin III, and heparin cofactor II. *J Biol Chem* 1997; 272:4367-77.
8. Mammen EF: Antitrombin III: Its physiologic importance and role in DIC. *Semin Thromb Hemost* 1998; 24:19-25.
9. Murano G, Williams L, Miller-Andersson M, et al: Some properties of antithrombin III and its concentration in human plasma. *Thromb Res* 1980; 18:259-62.
10. Frebelius S, Hedin U, Swedenborg J: Thrombogenicity of the injured vessel wall-role of antithrombin and heparin. *Thromb Hemost* 1994; 71:147-53.
11. Yamauchi T, Umeda F, Inoguchi T, et al: Antithrombin III stimulates prostacyclin production by cultured aortic endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 163:1404-11.
12. Levi M, ten Cate H: Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 1999; 341:586-92.
13. Vervloet NG, Thijs LG, Hack CE: Derangements of coagulation and fibrinolysis in critically ill patients with sepsis and septic shock. *Semin Thromb Hemost* 1998; 24:33-44.
14. Lorente JA, Garcia-Frade LJ, Landin L, et al: Time course of hemostatic abnormalities in sepsis and its relation to outcome. *Chest* 1993; 103:1536-42.
15. Fourrier F, Chopin C, Goudemand J, et al: Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation. Compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies. *Chest* 1992; 101:816-23.
16. Hanson SR, Griffin JH, Harker LA, et al: Antithrombotic effects of thrombin-induced activation of endogenous protein C in primates. *J Clin Invest* 1993; 92:2003-12.
17. Rezaie AR, Cooper ST, Church FC, et al: Protein C inhibitor is a potent inhibitor of the thrombin-thrombomodulin complex. *J Biol Chem* 1995; 270:25336-9.
18. Boldt J, Papsdorf M, Rothe A, et al: Changes of the hemostatic network in critically ill patients-is there a difference between sepsis, trauma and neurosurgery patients? *Crit Care Med* 2000; 28:445-50.
19. Esmon CT: Inflammation and thrombosis: Mutual regulation by protein C. *Immunologist* 1998; 6:84-9.
20. Kidokoro A, Iba T, Fukunaga M, et al: Alterations in coagulation and fibrinolysis during sepsis. *Shock* 1996; 5:223-8.
21. Suffredini AF, Harpel PC, Parrillo JE: Promotion and subsequent inhibition of plasminogen activation after administration of intravenous endotoxin to normal subjects. *N Engl J Med* 1989; 320:1165-72.
22. Coughlan AF, Hau H, Dunlop LC, et al: P-selectin and platelet-activating factor mediate initial endotoxin-induced neutropenia. *J Exp Med* 1994; 179:329-34.
23. Muller-Berghaus G, Madlener K, Blomback M, et al in: DIC: Pathogenesis, Diagnosis and Therapy of Disseminated Intravascular Fibrin Formation. Amsterdam, Elsevier Science Publishers BV, 1993.
24. Baglin T: Disseminated intravascular coagulation: Diagnosis and treatment. *BMJ* 1996; 312:683-7.
25. Stehling LC, Doherty DC, Faust RJ, et al: Practice guidelines for blood component therapy: a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component therapy. *Anesthesiology* 1996; 84:732-47.

26. Bick RL: Disseminated intravascular coagulation: objective criteria for diagnosis and management. *Med Clin North Am* 1994; 8:511-43.
27. Schmaier AH: Disseminated intravascular coagulation: pathogenesis and management. *Intensive Care Med* 1991; 6:209-28.
28. Eisele B, Lamy M, Thijs LG, et al: Antithrombin III in patient with severe sepsis. *Intensive Care Med* 1998; 24:663-72.
29. Practice parameter for the use of fresh frozen plasma, cryoprecipitate and platelets Administration Practice Guidelines Development Task Force of the College of American Pathologists. *JAMA* 1994; 271:777-81.
30. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32:858-73.
31. Spice TE, Rau JM: Purpura fulminans. *Am J Med* 1976; 61:566-71.
32. Feinstein DI: Treatment of disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost* 1988; 14:351-62.
33. de Jonge E, Levi M, Stoutenbeek CP, et al: Current drug treatment strategies for disseminated intravascular coagulation. *Drugs* 1998; 55:767-77.
34. Blauhut B, Necek S, Vinazzer H, et al: Substitution therapy with an antithrombin III concentrate in shock and DIC. *Thromb Res* 1982; 27:271-8.
35. Fourrier F, Chopin C, Huart JJ, et al: Double blind placebo-controlled study of antithrombin III concentrates in septic shock with disseminated intravascular coagulation. *Chest* 1993; 104:882-8.
36. Balk RA, Bedrossian C, McCormick L, et al: Prospective double blind placebo-controlled trial of AT III substitution in sepsis. *Intensive Care Med* 1995; 21 (suppl):S17.
37. Eisele B, Lamy M, Thijs LG, et al: Antithrombin III in patients with severe sepsis: A randomised placebo-controlled double blind multicenter trial plus a meta-analysis on all randomised placebo-controlled multicenter trials with antithrombin III in severe sepsis. *Intensive Care Med* 1998; 24:663-72.
38. Baudo F, Caimi TM, de Cataldo E, et al: Antithrombin III replacement therapy in patients with sepsis and/or surgical complications: A controlled double blind randomised multicenter study. *Intensive Care Med* 1998; 24:336-42.
39. Diaz-Cremades JM, Lorenzo R, Sanchez M, et al: Use of Antithrombin III in critical patients. *Intensive Care Med* 1994; 20:577-80.
40. Albert J, Blomqvist H, Gardlund B, et al: Effect of AT III concentrate on haemostatic variables in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36:745-52.
41. Warren BL, Eid A, Singer P, et al: Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomised controlled study. *JAMA* 2001; 286:1869-78.
42. Rublee D, Opal SM, Schramm W, et al: Quality of life effects of antithrombin III in sepsis survivors: results from the KyberSept trial. *Crit Care* 2002; 6:349-56.
43. Hartman DL, Helterbrand JD, Bernard GR: Protein C (PC) levels in sepsis: Association with mortality. *Am J Respir Crit Med* 1999; 25:207-10.
44. Hartman DL, Bernard GR, Helterbrand JD, et al: Recombinant human activated protein C (rhAPC) improves coagulation abnormalities associated with severe sepsis. *Intensive Care Med* 1998; 24:S77.
45. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al: Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344:699-709.
46. Bernard GR, Ely EW, Wright TJ, et al: Safety and dose relationship of recombinant human activated protein C for

- coagulopathy in severe sepsis. *Crit Care Med* 2001; 29:2051-9.
47. Warren HS, Suffredini AF, Eichacker PQ, et al: Risks and benefits of activated protein C treatment for severe sepsis. *N Engl J Med* 2002; 347:1027-30.
  48. MacLeod JBA: Early coagulopathy predicts mortality in trauma. *J Trauma* 2003; 55:39-44.
  49. Brohi K: Acute traumatic coagulopathy. *J Trauma* 2003; 54:1127-30.
  50. Gando S, Nanzaki S, Morimoto Y: Systemic activation of tissue-factor dependent coagulation pathway in evolving acute respiratory distress syndrome in patients with trauma and sepsis. *J Trauma* 1999; 47:719-23.
  51. Ordog GJ, Wasserberger J, Balasubramaniam S: Coagulation abnormalities in traumatic shock. *Ann Emerg Med* 1985; 14:650-5.
  52. Lynn M, Jeroukhimov I, Klein Y, et al: Updates in the management of severe coagulopathy in trauma patients. *Intensive Care Med* 2002; 28(suppl):S241-S247.
  53. Wolberg AS, Meng ZH, Monroe DM, et al: A systematic evaluation of the effect of temperature on coagulation enzyme activity and platelet function. *J Trauma* 2004; 56:1221-8.
  54. Reed RL II, Johnson TD, Hudson JD et al: The disparity between hypothermic coagulopathy and clotting studies. *J Trauma* 1992; 33:465-70.
  55. Watts DD, Trask A, Soeken K, et al: Hypothermic coagulopathy in trauma: effect of varying levels of hypothermia on enzyme speed, platelet function and fibrinolytic activity. *J Trauma* 1998; 44: 846-54.
  56. Martini WZ, Pusateri AE, Uscilowicz JM, et al: Independent contributions of hypothermia and acidosis to coagulopathy in swine. *J Trauma* 2005; 58:1002-10.
  57. Meng ZH, Wolberg AS, Monroe DM, et al: The effect of temperature and pH on the activity of factor VIIa: implications for the efficacy of high-dose factor VIIa in hypothermic and acidotic patients. *J Trauma* 2003; 55:886-91.
  58. Gando S: Disseminated intravascular coagulation in trauma patients. *Semin Thromb Hemost* 2001; 27:585-92.
  59. Hardy JF, De Moerloose P, Samara M: Massive transfusion and coagulopathy: pathophysiology and implications for clinical management. *Can J Anesth* 2004; 51:293-310.
  60. Hiippala S: Replacement of massive blood loss. *Vox Sang* 1998; 74(suppl):399-407.
  61. Spahn DR, Rossaint R: Coagulopathy and blood component transfusion in trauma. *Br J Anaesth* 2005; 95:130-9.
  62. DeLoughery TG: Coagulation defects in trauma patients: etiology, recognition and therapy. *Crit Care Clin* 2004; 20:13-24.
  63. Veldman A, Hoffman M, Ehrenforth S: New insights into the coagulation system and implications for new therapeutic options with recombinant factor VIIa. *Curr Med Chem* 2003; 10:797-811.
  64. Dzik WH: Predicting haemorrhage using preoperative coagulation screening assays. *Curr Hematol Rep* 2004; 3:324-30.
  65. Armand R, Hess JR: Treating coagulopathy in trauma patients. *Transfus Med Rev* 2003; 17:223-31.
  66. Ho AM, Karmakar MK, Dion PW: Are we giving enough coagulation factors during major trauma resuscitation? *Am J Surg* 2005; 190:479-84.
  67. Maclellan S: Risks of fresh frozen plasma (FFP) and platelets. *J Trauma* 2006 (in press).
  68. Popovsky MA, Moore SB: Diagnostic and pathogenic considerations in transfusion-related acute lung injury. *Transfusion* 1985; 25:573-7.



69. Hedner U: Factor VIIa in the treatment of hemophilia. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1990; 1:307-17.
70. Kenet G, Walden R, Eldad A, et al: Treatment of traumatic bleeding with recombinant FVIIa. *Lancet* 1999; 354: 1879.
71. Martinowitz U, Holcomb JB, Pusateri AE, et al: Intravenous rFVIIa for haemorrhage control in hypothermic coagulopathic swine with grade V liver injuries. *J Trauma* 2001; 52:721-9.
72. Dutton RP, McCunn M, Hyder M, et al: Factor VIIa for correction of traumatic coagulopathy. *J Trauma* 2004; 57:709-19.
73. Boffard KD, Riou B, Warren B, et al: Recombinant factor VIIa as adjunctive therapy for bleeding control in severely injured trauma patients: two parallel randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trials. *J Trauma* 2005; 59:8-18.
74. Martinowitz U, Michaelson M: Guidelines for the use of recombinant activated factor VII (rVIIa) in uncontrolled bleeding: a report by the Israeli multidisciplinary rFVIIa task force. *J Thromb Haemost* 2005; 3:640-8.
75. Rotondo MF, Schwab CW, McGonigal MD, et al: 'Damage control': an approach for improved survival in exanguinating penetrating abdominal injury. *J Trauma* 1993; 35:375-83.
76. Johnson JW, Gracias VH, Schwab CW, et al: Evolution in damage control with exanguinating penetrating abdominal injury. *J Trauma* 2001; 51:261-71.
77. McMullin NR, Holcomb JB, Sondeen J: Hemostatic Resuscitation. In *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*, Springer-Verlag, Ed. Berlin, Germany, 2006, pp:265-279.

---

ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ:

**Παπαϊωάννου Ε Βασίλειος:** Αναισθησιολόγος-Εντατικολόγος, Κλινική Αναισθησιολογίας και Εντατικής Θεραπείας, ΜΕΘΑ, ΓΝ Θεσ/νίκης ΑΧΕΠΑ

Διεύθυνση: Πολυβίου 6-8, 55132 Θεσσαλονίκη

τηλ. +30 6942551414

e-mail: [papabil69@panafonet.gr](mailto:papabil69@panafonet.gr)

**Λέξεις κλειδιά:** σήψη, σηπτικό shock, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, αντιθρομβίνη, πρωτεΐνη C, οξέωση, κλινικές δοκιμές