**Μαθήματα Ελληνικής Χειρουργικής Εταιρείας**

**Τρίτη 16 Μαρτίου 2010**

**Θέμα 4ο (19.00-20.45)**

**«Νέες τεχνολογίες & εξοπλισμός χειρουργείου στην καθημερινή χειρουργική πρακτική»**

**Συντονιστής: Θ. Μιτέλας**

**Θέμα: Αιμοστατικά υλικά**

**Εισηγητής: Εμμανουήλ Κρητικός, Χειρουργός, Επιμελητής Α΄ Ν.Ε.Ε.Σ**

**Εισαγωγή**

Εάν δεν υπήρχε το πρόβλημα της αιμορραγίας, ο καθένας, πρακτικά θα μπορούσε να κάνει τον Χειρουργό. Η αιμορραγία , από την άλλη, είναι το μόνο όπλο που διαθέτει ο ανήμπορος, αναισθητοποιημένος ασθενής, για να προστατευθεί από έναν επιθετικό και ίσως περιορισμένων δυνατοτήτων χειρουργό!

Τόσο στην καθημερινή χειρουργική πράξη, όσο και στην χειρουργική τραύματος (κατ’εξοχήν μάλιστα σε αυτήν), η τυχούσα μη καλώς ελεγχομένη αιμορραγία μπορεί να φθάσει να γίνει απειλητική για την ζωή του ασθενούς. Ο χειρουργός, πάντοτε υπό ψυχολογική πίεση, μπορεί να καταφύγει σε πολυπραγμοσύνη, η οποία ενίοτε κάνει τα πράγματα χειρότερα.

Η χρήση τοπικών αιμοστατικών υλικών, είναι ίσως η πλέον απλή πρακτική για την γρήγορη αιμόσταση από την κοίτη της χοληδόχου κύστεως π.χ. σε μία δύσκολη χολοκυστεκτομή, ή από φλεβικούς κλαδίσκους μεγάλων φλεβικών στελεχών, όπου οι ραφές θα έκαναν τα πράγματα σίγουρα χειρότερα. Τα περισσότερα αιμοστατικά υλικά είναι σχετικά αθώα, και σε γενικές γραμμές δεν έχουν παρενέργειες. Για παράδειγμα, αντίθετα απ’ ότι ίσως θα περίμενε κανείς, η οξειδωμένη κυτταρίνη (το γνωστό μας surgicel) δεν ενέχεται για ανάπτυξη αποστημάτων, στο θρεπτικό περιβάλλον του εξαγγειωμένου αίματος.

Ένα σχετικό μειονέκτημα των αιμοστατικών υλικών είναι το κόστος, το οποίο για πολλά από αυτά είναι τεράστιο (πολλές εκατοντάδες ή και χιλιάδες ευρώ, όταν εφαρμοστούν περισσότερο από μία φορά, κάτι που απαιτείται σε δύσκολες περιπτώσεις). Το όφελος όμως είναι μεγάλο και σε μερικές περιπτώσεις ανεκτίμητο, όταν πρόκειται για την ζωή του ασθενούς. Αυτό δεν είναι υπερβολή σε κάποιες, σπάνιες πάντως, περιπτώσεις.

Η ευθύνη ημών των χειρουργών έγκειται ακριβώς εδώ: Για να έχουμε αυτά τα ακριβά υλικά όταν το χρειαστούμε, δεν πρέπει να κάνουμε κατάχρηση αυτών, για να υπάρχουν διαθέσιμα στο χειρουργείο την δεδομένη στιγμή που θα μας είναι απολύτων απαραίτητα και για να μην πέσουν θύμα περικοπών στο γραφείο προμηθειών.

**ΑΝΤΙΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΟΙ Ή ΑΙΜΟΣΤΑΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ**

Σύμφωνα με την κατάταξη του κώδικα ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System), ένα σύστημα της Παγκοσμίου Οργανώσεως Υγείας (WΗΟ) για την κατάταξη φαρμάκων και άλλων ιατρικών ουσιών, ο κωδικός για το Αίμα και τους ανάλογους παράγοντες είναι το Β (προφανώς από το “Blood”). Οι αντιαιμορραγικοί ή αιμοστατικοί παράγοντες κατατάσσονται ως Β02. Έτσι έχουμε, για παράδειγμα, το Β02Α για τις αντιϊνωδολυτικές ουσίες, το Β02ΑΑ για τα αμινοξέα, το Β02ΑΒ για τους αναστολείς της πρωτεϊνάσης, το Β02Β για τους σχετιζόμενους με την βιταμίνη Κ παράγοντες κ.ο.κ. Τα τοπικά αιμοστατικά κατατάσσονται στην κατηγορία Β02ΒC, οι παράγοντες για την πήξη του αίματος ως Β02BD και τα άλλα συστηματικά αιμοστατικά ως Β02BX.

Τα αιμοστατικά επομένως κατατάσσονται εν πολλοίς στα συστηματικά (αντιϊνωδολυτικά, βιταμίνη Κ, ινωδογόνο κλπ), στα αμιγώς τοπικά (πρόκειται κυρίως για ουσίες εφαρμοζόμενες σε πολεμικά τραύματα) και σε οργανικά. Τα τελευταία είναι υβριδικοί παράγοντες, που έχουν εκτός από χημικές ουσίες και συστηματικούς παράγοντες, π.χ. θρομβίνη. Σε γενικές γραμμές, οι αιμοστατικοί παράγοντες στοχεύουν στην ενεργοποίηση του εξωγενούς μηχανισμού πηκτικότητας, στην συνάθροιση και ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, στην μετουσίωση πρωτεΪνών, στην τοπική αφυδάτωση και στον σχηματισμό ηθμού, ώστε να αναπτυχθεί και να συγκρατηθεί ο θρόμβος, κλπ

**Τοπικά αιμοστατικά**

Στο περιβάλλον του χειρουργείου, ο πλέον άμεσος τρόπος αιμόστασης είναι η απλή πίεση με γάζα ή πανί λαπαροτομίας. Όταν το αγγείο είναι σχετικά μεγάλο, η σύλληψη με αίμοστατική λαβίδα είναι απαραίτητη. Πολλές φορές, για τεχνικούς λόγους, δεν μπορεί να εφαρμοσθεί αγγειολαβίδα, οπότε η «περαστή» απολίνωση με ραφή είναι απαραίτητη. Μερικές φορές όμως, η τυφλή συρραφή αιμορραγίας έχει κινδύνους. Είτε οι ιστοί σχίζονται και η αιμορραγία αντί να σταματήσει χειροτερεύει, είτε υπάρχει το ενδεχόμενο της ανεπιθύμητης συρραφής κάποιου στοιχείου (π.χ. η υπό το κράτος πανικού τοποθέτηση ραφής για την επίσχεση αιμορραγίας στις πύλες του ήπατος). Οι τοπικοί αιμοστατικοί παράγοντες έχουν θέση στις περιπτώσεις αυτές , υπό τις προϋποθέσεις που αναφέρθηκαν στην εισαγωγή της παρούσας εισηγήσεως.

Παραδοσιακά, τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα τοπικά αιμοστατικά είναι τα παράγωγα της οξειδωμένης κυτταρίνης.Σε αυτά προστέθηκαν τα προϊόντα της ζελατίνης και κατόπιν οι κόλλες ινικής. Πρόσφατα, η αποτελεσματικότητα διαφόρων χημικών παραγόντων σε πολεμικά τραύματα στο πεδίο της μάχης, έστεψε το ενδιαφέρον της έρευνας για την χρήση του και στο περιβάλλον του χειρουργείου.

**Η οξειδωμένη αναγεννημένη κυτταρίνη και η ζελατίνη**

Όπως αναφέρθηκε ήδη, τα προϊόντα της οξειδωμένης κυτταρίνης είναι τα πλέον διαδεδομένα. Ένα από αυτά είναι το γνωστό μας Surgicel ®. Σχετικά πρόσφατα κυκλοφόρησε σε άλλες δύο μορφές, το Surgicel *Fibrillar®* και το Surgicel *Nu-Knit®.* Το πρώτο είναι παχύ και έχει υφή σαν βαμβάκι, το δεύτερο έχει υφή υφάσματος και είναι ισχυρότερο του κοινού Surgicel®.Η αιμοστατική δράση των προϊόντων αυτών οφείλεται στην τοπική ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξεως. Αν και δεν περιέχουν κανένα ενδογενή παράγοντα πήξεως, η υφή τους προκαλεί τον σχηματισμό θρόμβου και παρέχουν την κατάλληλη τρισδιάστατη δομή για την οργάνωση και την σταθεροποίησή του. Εξυπακούεται ότι η αποτελεσματικότητα της οξειδωμένης κυτταρίνης προϋποθέτει την ακεραιότητα της λειτουργίας του συστήματος πήξεως. Πράγματι, έχει αποδειχθεί η αναποτελεσματικότητα της οξειδωμένης κυτταρίνης για την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, όταν υπήρχαν διαταραχές της πηκτικότητας, ιδιαίτερα των παραγόντων VIII και XΙΙ. Επομένως, στους πολυτραυματίες, οι οποίοι πολλές φορές πάσχουν από διαταραχές της πηκτικότητας, τα προϊόντα της οξειδωμένης κυτταρίνης δεν είναι αποτελεσματικά, όπως δεν είναι αποτελεσματικά σε υγρό περιβάλλον, για ευνόητους λόγους. Εν κατακλείδι, τα προϊόντα της οξειδωμένης κυτταρίνης έχουν θέση ως συνεπικουρικά της πιέσεως με γάζα, σε μέτριες αιμορραγίες, σε στεγνό περιβάλλον και με ακέραιο το μηχανισμό πηκτικότητας, Τα προϊόντα της ζελατίνης (Spongostan®, Gelfoam®) έχουν παρόμοια δράση

Υπάρχουν πιθανές επιπλοκές των τοπικών αιμοστατικών, τις οποίες πρέπει να έχει υπ’ όψη του κανείς. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις τοπικών νευρολογικών επιπτώσεων έπειτα από την εφαρμογή οξειδωμένης κυτταρίνης στην χειρουργική θώρακος και σπονδυλικής στήλης. Συγκεκριμένα, αναφέρεται η εμφάνιση όψιμης παραπληγίας σε τρείς περιπτώσεις, η οποία αποδόθηκε σε τοποθέτηση Surgicel εντός του νωτιάιου σωλήνα. Θεωρητικώς, το προϊόν αυτό τοποθετημένο υπό πίεση κοντά σε νεύρα, ουρητήρες, χοληδόχο πόρο ή άλλες ευαίσθητες δομές μπορεί να προκαλέσει πρόβλημα, λόγω του συνδυασμού της πίεσης, ξήρανσης και ενδεχομένης τοπικής φλεγμονώδους αντιδράσεως.

Μία άλλη ενδεχόμενη επιπλοκή των τοπικών αίμοστατικών παραγόντων είναι η λοίμωξη και η ανάπτυξη αποστήματος, δεδομένου του ευνοϊκού περιβάλλοντος λόγω του εξαγγειωμένου αίματος. Παρ’ όλα αυτά, δεν έχει παρατηρηθεί αυξημένη συχνότητα εμφανίσεως αποστημάτων, αντίθετα φαίνεται ότι η οξειδωμένη αναγεννημένη κυτταρίνη παρέχει κάποια αντιμικροβιακή προστασία έναντι παθογόνων μικροοργανισμών, το γεγονός δε αυτό αποδίδεται στο όξινο pH το οποίο σχετίζεται με την χρήση των παραγόντων αυτών.

**Οργανικοί σπόγγοι**

Πρόκειται για υβριδικά προϊόντα, τα οποία περιέχουν συνθετικές και οργανικές ουσίες του ενδογενούς μηχανισμού πήξεως. Τέτοια είναι το Tachoseal® το οποίο περιέχει ίππειο κολλαγόνο και ανθρώπινη λευκωματίνη, και το Septocolle® το οποίο αποτελείται από ίππειο κολλαγόνο και γενταμυκίνη.

**Κόλλες ινικής**

Οι κόλλες ινικής είναι βιολογικές συγκολλητικές ουσίες, αποτελούμενες κατά κύριο λόγο από θρομβίνη και κεκαθαρμένο ινωδογόνο, είτε βόειο, είτε ανθρωπίνης προελεύσεως. Οι παράγοντες αυτοί μιμούνται το τελευταίο στάδιο του φυσιολογικού καταρράκτη της πήξεως, εναποθέτοντας στο σημείο εφαρμογής τους ένα πλούσιο σε ινική θρόμβο. Κυκλοφορούν σε μεγάλη ποικιλία στο εμπόριο, (Floseal®, Tissel®, Artiss®, Gelfoam Plus®). Σε αντίθεση με την οξειδωμένη κυτταρίνη και την ζελατίνη, οι παράγοντες αυτοί δρουν και στις περιπτώσεις όπου υπάρχει ένδεια ενδογενών παραγόντων πήξεως, όπως σε περιπτώσεις αιμορροφιλίας και διαταραχών πηκτικότητας. Πράγματι, έχει αποδειχθεί σε πειραματόζωα η αποτελεσματικότητά τους σε τέτοιες περιπτώσεις (πειράματα σε γουρούνια σε υποθερμία με προκλητές ρήξεις ήπατος κλπ). Αλλά και μελέτες σε ανθρώπους, αναφέρουν πολύ καλά αποτελέσματα, με μείωση της απώλειας αίματος και του αριθμού των μεταγγίσεων, σε καρδιοθωρακικές επεμβάσεις. Σε μία μελέτη όπου η συντηρητική αντιμετώπιση ρήξεως ήπατος απέτυχε σε έξι ασθενείς, η λαπαροσκοπική εφαρμογή κόλλας ινικής υπό μορφή spray πέτυχε την επίσχεση της αιμορραγία και απέτρεψε την λαπαροτομία και στις έξι περιπτώσεις.

**Συνθετικές κόλλες**

Αντίθετα από τις κόλλες ινικής, οι οποίες απαιτούν ιδιαίτερες συνθήκες συντηρήσεως (ψυγείο) και η παρασκευή τους, πριν εφαρμοσθούν, είναι μάλλον περίπλοκος, υπάρχουν εναλλακτικές λύσεις με συνθετικές συγκολλητικές ουσίες, που αποθηκεύονται σε θερμοκρασία δωματίου και που η διαδικασία παρασκευής πριν την εφαρμογή τους είναι απλούστερη. Η πλέον γνωστή από αυτές είναι η Bioglue®, η οποία αποτελείται από κεκαθαρμένη λευκωματίνη βόειου ορού (25%) και γλουτεραλδεϊδη (10%). Ο μηχανισμός δράσης συνίσταται στον σχηματισμό ισοσθενών δεσμών της λευκωματίνης με τις πρωτεϊνες επιφανείας των ιστών, έτσι ώστε να σφραγισθεί με μηχανικό τρόπο το σημείο της αιμορραγίας. Η κόλλα αυτή έχει μελετηθεί σε τυφλές τυχαιοποιημένες μελέτες στην καρδιοχειρουργική με θετικά αποτελέσματα όσον αφορά στην μείωση των αναστομωτικών αιμορραγιών σε διάφορες καρδιαγγειακές επεμβάσεις.

Μειονεκτήματα της Bioglue® είναι το κόστος, αλλά και κάποιες πιθανές ειδικές επιπλοκές,που έχουν περιγραφεί, όπως είναι η στένωση στην αορτική αναστόμωση, (συνιστάται να μην τοποθετείται η κόλλα κυκλοτερώς, ιδίως σε παιδιατρικούς ασθενείς), καθώς και η νευροτοξικότητα εκ τη περιεχομένης γλουτεραλδεϋδης. Έχει επίσης αναφερθεί και δευτεροπαθής διαταραχή της πηκτικότητας από ανάπτυξη αναστολέων του παράγοντα V στον άνθρωπο.

Άλλες συνθετικές κόλλες είναι η κυανοακριλική Glubran2® και οι αιμοστατικές σκόνες Arista®ΑΗ και VebiCell P®.

Η Glubran2® πρέπει να αποτίθεται σε λεπτό στρώμα, ειδάλλως έχει την τάση να ξεκολλά σαν λέπι. Δεν πήζει μέσα στην σύριγγα, μέχρι να έλθει σε επαφή με τους ιστούς, αφού ενεργοποιείται από τα ιόντα ΟΗ- . Για τον λόγο αυτό, δεν πρέπει να αραιώνεται με φυσιολογικό ορό, διότι απενεργοποιείται. Συνιστάται, όταν η αραίωση είναι επιθυμητή, (π.χ. για την κάλυψη της κοίτης της χοληδόχου κύστεως) αυτή να γίνεται είτε με απεσταγμένο νερό, (water for injection) είτε με μανιτόλη.

Η Arista®ΑΗ είναι αίμοστατική σκόνη με βάση το φυτικό άμυλο, με το οποίο σχηματίζονται μικροπορώδη πολυσαγχαριδικά σφαιρίδια, τα οποία ενεργοποιούν το εξωγενή μηχανισμό τηςπήξεως.

Παρόμοια δράση έχει και η αιμοστατική σκόνη VebiCell P® η οποία αποτελείται από καρβοξυκυτταρίνη.

**Χημικά τοπικά αιμοστατικά στρατιωτικής χρήσεως**

Αναφέρονται εδώ διότι μπορεί στο μέλλον να τα δούμε με κάποια μορφή και στο χειρουργείο. Πρόκειται για το φυσικό ορυκτό zeolite (εκ του ελληνικού ζέω+λίθος). Το υλικό αυτό προκαλεί εξώθερμη αντίδραση με την απορρόφηση νερού, προκαλώντας την συγκέντρωση αιμοπεταλίων και παραγόντων πήξεως. Η θερμοκρασία που αναπτύσσεται τοπικά υπερβαίνει του 93° με αποτέλεσμα να το καθιστά επικίνδυνο για εγκαύματα. Κυκλοφορεί ως QuikClot® και έχει ένδειξη μόνο για εξωτερική εφαρμογή σε ανοικτά τραύματα που αιμορραγούν, συνήθως πολεμικά.

Αντίστοιχη δράση έχει και το Chitosan (εμπορική ονομασία Celox®). Πρόκειται για παράγωγο της χιτίνης, (πολύ-Ν-ακετυλογλυκοσαμίνης). Περιέργως δρα ακόμα και υπό την παρουσία επίκτητων ή και συγγενών διαταραχών της πηκτικότητας, πιθανότατα ενεργοποιώντας τα αιμοπετάλια.

**Συστηματικά αιμοστατικά**

Η ανάπτυξη του θέματος αυτού ξεφεύγει από τα πλαίσια της παρούσας εισηγήσεως, αξίζει όμως να γίνει μνεία στον ανασυντεθειμένο ανθρώπινο παράγοντα VIIa (rFVIIa) με την εμπορική ονομασία NovoSeven®. H χρήση του περιορίζεται στην θεραπεία αιμορροφιλικών που έχουν αναπτύξει άλλο-αντισώματα. Φαίνεται όμως ότι θα πάρει την θέση του στο μέλλον στην αντιμετώπιση με ελεγχομένης αιμορραγίας από σοβαρά τραύματα, όπως τουλάχιστον δείχνουν οι καλά σχεδιασμένες προοπτικές μελέτες που έχουν γίνει στο θέμα αυτό.-

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Α. R. Brodbelt, et al Intraspinal oxidised cellulose (Surgicel) causing delayed paraplegia after thoracotomy--a report of three cases.The Walton Centre for Neurology and Neurosurgery, Liverpool, UK

Wada, E; et al:. Epidural migration of hemostatic agents as a cause of postthoracotomy paraplegia. Report of two cases.

J Neurosurg. 1993 Apr;78(4):658–660

Banerjee, T; Goldschmidt, K. 'Surgiceloma' manifested as cauda equina syndrome.

South Med J. 1998 May;91(5):481–48

Iwabuchi, S, et al; Iatrogenic paraplegia caused by surgicel used for hemostasis during a thoracotomy: report of a case.

Surg Today. 1997;27(10):969–970.

Matthew W Reynolds et al: Risk of bleeding in surgical patients treated with topical

bovine thrombin sealants: a review of the literature

Patient Saf Surg. 2008; 2: 5.

Published online 2008 March 18. doi: 10.1186/1754-9493-2-5.

Codispoti et al: Significant merits of a fibrin sealant in the presence of coagulopathy

following paediatric cardiac surgery: randomised controlled trial

Eur J Cardiothoracic Surg 2002;22:205

Codispoti et al: Significant merits of a fibrin sealant in the presence of coagulopathy

following paediatric cardiac surgery: randomised controlled trial

Eur J Cardiothoracic Surg 2002;22:205

Chen et al: selective aplication of laparoscopy and fibrin glue in the failure of nonoperative

management of blunt hepatic trauma

J Trauma 1998;44:691-5

**ΕΡΩΤΉΣΕΙΣ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΕΠΙΛΟΓΗΣ ΣΤΟ ΘΕΜΑ: ΑΙΜΟΣΤΑΤΙΚΑ ΥΛΙΚΑ**

1. Από τα παρακάτω, ένα είναι μόνο σωστό:

Α. Τα αιμοστατικά υλικά έλυσαν οριστικά το πρόβλημα της αιμορραγίας στην χειρουργική

Β. Τα αιμοστατικά υλικά είναι απλά στην χρήση τους και φθηνά.

Γ. Η αιμόσταση με την εφαρμογή αιμοστατικών υλικών, μπορεί να έχει καλύτερα

αποτελέσματα απ’ ότι οι ραφές, σε επιλεγμένες περιπτώσεις

Δ. Δεν έχουν αναφερθεί ποτέ επιπλοκές από την χρήση αιμοστατικών υλικών

**Η σωστή απάντηση είναι το Γ**

2 Όλα είναι σωστά από τα παρακάτω, **εκτός** από:

Α. Ο απλούστερος τρόπος αιμόστασης είναι η πίεση με γάζα

Β. Το Surgicel® κατασκευάζεται από οξειδωμένη κυτταρίνη

Γ. Οι κόλλες ινικής δρουν ακόμη και σε ασθενείς με διαταραχές πηκτικότητας

Δ. Οι συνθετικές κόλλες πλεονεκτούν διότι είναι πολύ φθηνές

**Η σωστή απάντηση είναι το Δ**

3 Από τα παρακάτω, ένα είναι μόνο σωστό:

Α. Η οξειδωμένη κυτταρίνη δεν δρα όταν υπάρχουν διαταραχές της πηκτικότητας

Β. Η οξειδωμένη κυτταρίνη ευνοεί την διαπύηση του εξαγγειωμένου αίματος

Γ. Η οξειδωμένη κυτταρίνη δρα στον ενδογενή μηχανανισμό της πήξεως

Δ. Η οξειδωμένη κυτταρίνη είναι συνήθως ζωϊκής προελεύσεως

**Η σωστή απάντηση είναι το Α**