

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

Studijní program: Biomedicína

Studijní obor: Fyziologie a patofyziologie člověka



**Název: Fibrinolýza v kardiochirurgii a možnosti jejího
ovlivnění**

Title: Fibrinolysis in cardiac surgery and possibility of its control

MUDr. Ján Špegár

Dizertační práce

Školitel: Prof. MUDr. Tomáš Vaněk, CSc.

V Praze dne 10.3.2013

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně, pod odborným vedením mého školitele Prof. MUDr. Tomáše Vaňka, CSc. a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze dne 10.3.2013

MUDr. Ján Špegár

Poděkování

Touto cestou bych rád poděkoval mému školiteli prof. MUDr. Tomášovi Vaňkovi, CSc. za jeho příkladné odborné vedení. Chtěl bych mu poděkovat především za jeho laskavost a trpělivost, za cenné vědecké a klinické rady a morální hodnoty. Dokázal propojit mé klinické a vědecké dovednosti do současné podoby. Chěl bych poděkovat MUDr. Janě Šnircové, za její ochotu, pomoc a kolegiální přístup. Moje poděkování patří také RNDr. Markovi Malému CSc. ze Státního zdravotního ústavu v Praze za odborné rady ohledně statistiky. Dále bych rád poděkoval pani doc. Daně Marešové, CSc. za cenné připomínky k dizertační práci. Zároveň bych rád poděkoval kolektivu lékařů, sester a perfuzionistů Kardiochirurgické kliniky 3.LF UK za ochotu a pomoc při výzkumu, za přátelskou atmosféru a dobrou náladu, která doprovázela naše bádání.

Mé poděkování patří taky mé rodině a mé manželce Jarce, kteří mě vždy podporovali a vytvořili mi podmínky k mé seberealizaci.

Váženého čtenáře bych poprosil o vřídnost při čtení, a to z důvodu, že mým mateřským jazykem je slovenština.

Tu však jsem náhle viděl, že mohu pro druhého něco znamenat už jenom tím, že tu jsem, a že ten druhý je šťastný, protože jsem u něho. Když se to takhle řekne, zní to velmi prostě, ale když pak o tom člověk přemýšlí, je to obrovská věc, která vůbec nemá konce. Je to něco, co člověka může úplně roztrhat a změnit. Je to láska, a přece něco jiného. Něco, pro co lze žít. Pro lásku člověk žít nemůže. Ale pro člověka jistě!

Erich Maria Remarque

Obsah:

Seznam publikací

1. Úvod.....	9
1.1. Hemostáza.....	9
1.1.1. Historie koagulace.....	9
1.1.2. Fyziologie hemostázy.....	10
1.1.3. Finální produkty koagulační kaskády.....	11
1.1.3.1. Protrombin – Trombin.....	11
1.1.3.2. Fibrinogen – Fibrin.....	12
1.1.3.3. Faktor XIII- fibrin stabilizující faktor..	12
1.2. Fibrinolýza.....	17
1.2.1. Aktivátory plazminogenu.....	17
1.2.2. Inhibitory plazminogenu.....	18
1.2.3. Plazminogen.....	19
1.2.4. Plazmin.....	20
1.2.5. Patogeneze fibrinolýzy.....	20
1.2.6. Fibrinolýza v kardiologii.....	21
1.2.7. Hyperfibrinolýza.....	21
1.2.8. Lokální fibrinolýza.....	21
1.3. Tromboelastografické vyšetření.....	25
1.4. Antifibrinolytika.....	29

1.4.1. Lyzinová analoga.....	29
1.4.1.1. Kyselina tranexamová.....	30
1.4.1.2. Kyselina ε-aminokapronová.....	32
1.4.2. Aprotinin.....	32
1.4.3. Vedlejší účinky antifibrinolytik.....	37
2. Hypotéza.....	38
3. Klinická část.....	39
3.1. Studie: Lokální a systémové podávání tranexamové kyseliny u operací srdečních chlopní (studie LOST).....	39
3.1.1. Úvod.....	39
3.1.2. Výběr pacientů.....	39
3.1.3. Metodika.....	40
3.1.3.1. Farmakologický protokol.....	40
3.1.3.2. Chirurgický a anesteziologický protokol...41	
3.1.3.3. Transfúzní kritéria, kritéria pro časnou pooperační chirurgickou revizi.....	41
3.1.3.4. Tromboelastometrie.....	42
3.1.3.5. Statistická analýza.....	42
3.1.4. Výsledky.....	43
3.1.4.1. Krevní ztráty.....	44
3.1.4.2. Krevní transfuze.....	44
3.1.4.3. Tromboelastometrie.....	45
3.1.5. Diskuze.....	45

3.1.6. Závěr.....	47
4. Souhrn výsledků.....	49
5. Použitá literatura.....	57
6. Seznam publikovaných prací	

Seznam publikací

A) Články v časopisech s IF související s tématem dizertační práce

- **Spegar J**, Vanek T, Snircova J, Fajt R, Straka Z, Pazderkova P, Maly M.: Local and systemic application of tranexamic acid in heart valve surgery: a prospective, randomized, double blind LOST study. *J. Thromb. Thrombolysis* 2011, 32(3):303-310. **IF: 1,85**
- Snircova J, Jares M, Maly M, Straka Z, **Spegar J**, Vanek T.: Postoperative blood loss in coronary surgery. No real impact of fibrinolysis detected by thromboelastography and D-dimers. A prospective, randomized study. *Int. Heart J.* 2008, 49(1):25-38. **IF: 0,947**

B) Články v recenzovaných časopisech bez IF související s tématem dizertační práce

- Vaněk T, **Špegár J**, Šnircová J.: Antifibrinolytika v kardiouchirurgii – pohled z konce prvního desetiletí nového milénia. *Cor Vasa* 2010, 52 (Suppl 1):48–51.
- **Špegár J**, Pazderková P, Vaněk T.: Fibrinolýza v kardiouchirurgii v postaprotinínovej ére. *Anest. intenziv. Med.* 2011, 22(5):260-264.

C) Články v časopisech s IF bez vztahu k dizertační práci

- Vanek T, Snircova J, **Spegar J**, Straka Z, Horak J, Maly M.: Increase in plasma free haemoglobin during cardiopulmonary bypass in heart valve surgery: assessment of renal dysfunction by RIFLE classification. *Perfusion* 2009, 24(3):179-183. **IF: 0,667**

- Mitro P, **Spegar J.**: Dynamic changes of P-wave duration and P-wave axis during head-up tilt test in patients with vasovagal syncope. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2006, 29(7):742-746. **IF: 1,353**

D) Aktivní účast na mezinárodních konferencích

- **Jan Spegar**, Tomas Vanek, Jana Snircova: O-14 Local and systemic application of tranexamic acid in heart valve surgery: a prospective, randomized, double blind LOST study. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* Vol. 25, Issue 3, Supplement, Pages S6-S7, Konference: "28th Annual Meeting of European Association of Cardiothoracic Anaesthesiologists organised by EACTA, místo konání: Vídeň, rok 2011, přednáška v anglickém jazyce
- **Jan Spegar**, Jana Snircova, Tomas Vanek on behalf of the MSM0021620817 study group: O-10 Release of plasma free haemoglobin during cardiopulmonary bypass in heart valve surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* Vol. 23, Issue 3, Supplement, S6, Konference: "26th Annual Meeting of European Association of Cardiothoracic Anaesthesiologists organised by EACTA, místo konání: Atény, rok 2009, přednáška v anglickém jazyce
- **Jan Spegar**, Jana Snircova, Tomas Vanek za podpory MSM0021620817: Uvolnění volného plazmatického hemoglobinu během mimotělního oběhu u operací srdečních chlopní. Kardioanesteziologické vědecké dny s mezinárodní účastí, místo konání: Pardubice, rok 2009

Použité zkratky

ACT	activated clotting time, aktivovaný čas srážení
ADP	adenosin-difosfát
AMCA	kyselina tranexamová
APC	activated protein C, aktivovaný protein C
CABG	coronary artery bypass grafting, aortokoronární přemostění
EACA	kyselina epsilon-aminokapronová
FNKV	Fakultní nemocnice Královské Vinohrady
GABA	gamma-Aminobutyric acid, kyselina gama-aminomáselná
IF	impact factor, impaktní faktor
IL-1	interleukin 1
LOT	Lysis Onset Time, míra lýzy koagula v určeném čase
MO	mimotělní oběh
PAI	plasminogen aktivátor inhibitor, inhibitor aktivátoru plazminogenu
r-tPAs	recombinant tissue plasminogen aktivátor, rekombinantní aktivátor plazminogenu
TF	tkáňový faktor
TAFI	thrombin activatable fibrinolytic inhibitor, trombinem aktivovaný inhibitor fibrinolýzy
TFPI	tissue factor pathway inhibitor, inhibitor tkáňového faktoru
TNF	tumor necrosis factor, faktor tumorové nekrózy
t-PA	tkáňový aktivátor plazminogenu
TXA2	tromboxan A2
TU	transfusion unit, transfuzní jednotka
u-PA	urokinase plasminogen activator, urokinázový aktivátor plazminogenu
vWF	von Willebrandův faktor

Vysvětlení anglických termínů:

On pump	na mimotělním oběhu
Off pump	bez mimotělního oběhu
Priming	náplň mimotělního obehu

1. Úvod

Zájem o hemostázu a perioperační krvácení je v kardiochirurgii v neustálém popředí. Dokonalý management srážecích faktorů spolu s precizností kardiochirurga napomáhá nadbytečné ztrátě krve a následné nutnosti podávání alogenních krevních derivátů, které jsou samy o sobě spojené s rizikem přenosu infekce, zvýšené incidence pneumonie a renální insuficience či sepse (1). Etiologie masivního krvácení je při operacích srdce multifaktoriální, fibrinolýza v tomto procesu představuje klíčovou roli (2,3). Aktivace fibrinolytických pochodů může mít za následek nejenom zvýšené perioperační krvácení, ale může mít u kardiochirurgických pacientů také vliv na zhoršený klinický pooperační průběh (4). Krvácení je důvodem reoperace přibližně v 2-6%. Při operační revizi je nalezen chirurgický zdroj krvácení v méně než 50% případů (5). Někteří pacienti mohou mít geneticky podmíněnou, skrytou poruchu koagulace, která se manifestuje při velkém inzultu kardiochirurgické operace (6,7).

1.1. Hemostáza

1.1.1. Historie koagulace

Teorie o srážení krve byly vysloveny již dávno před objevením koagulačních faktorů. Fyziolog Johannes Muller (1801–1858) popsal jakýsi fibrin jako součást trombu. Jeho prekurzor fibrinogen byl pojmenován po Rudolfovi Virchowovi (1821–1902) a chemicky byl izolován Prosperem Sylvainem Denisem (1799–1863). Alexandr Schmidt vyslovil hypotézu, že proměna fibrinogenu na fibrin je výsledkem enzymatického procesu a vyslovil existenci trombinu a jeho prekurzoru protrombinu (8,9). Arthus v roce 1890 objevil, že kalcium je pro koagulaci nepostradatelné (10,11). Krevní destičky byly identifikovány v roce 1865 a jejich funkce byla ozřejměná Guliem Bizzozzerem v roce 1882 (12). Teorie, že trombin vzniká za účasti koagulačních faktorů, byla konsolidovaná Paulem Morawitzem v roce 1905 (13). V té době se vědělo, že faktor III, který se uvolňuje z poškozených

tkání, reaguje s protrombinem a ty za účasti kalcia formují trombin, který proměňuje fibrinogen na fibrin (14).

Historie nomenklatury koagulačních faktorů

Na konferenci hemostatických expertů v roce 1955, která dala vznik i dnešní Komisi pro trombózu a hemostázu (ICTH), se k označení koagulačních faktorů začaly používat římské číslice. V roce 1962 bylo dosaženo konsenzu pro numerické označení faktorů I-XII (15) a v roce 1963 byl označen další faktor - XIII. Jména jako Flecherův a Fitzgeraldův faktor byla dána dalším koagulačním proteinům jako prekalikrein a vysokomolekulární kininogen (16).

1.1.2. Fyziologie hemostázy

Hemostáza závisí na vyváženém poměru mezi koagulací, komplementem a fibrinolýzou se širokou interakcí mezi plazmatickými proteiny, krevními destičkami, krevním tokem, viskozitou krve a intaktním endotelem. Intaktní endotel udržuje plynulý tok krve a zabezpečuje ochrannou bariéru, která separuje krevní buňky a plazmatické koagulační faktory od vysoce reaktivních subendotelových elementů. Hemostatický systém je součástí humorální amplifikační dráhy a je tedy aktivován různými činiteli (17-20).

Při poranění se obnaží subendotelová vlákna kolagenu, na která přilnou krevní destičky za pomoci von Willebrandova faktoru (vWF), který cirkuluje v plazmě v komplexu s faktorem VIII. Po proteolytické aktivaci faktoru VIII trombinem dojde k uvolnění faktoru VIII z komplexu a vWF se může navázat na obnaženou cévní stěnu. vWF je také uložen v subendotelu a tvoří jej také α -granuly samotných krevních destiček (21). Samotné destičky přispívají ke srážení produkcí substancí jako ADP, vWF, TXA2 a serotoninu, které ovlivňují adhezi a aktivaci dalších destiček a způsobují vasokonstrikci a zpomalují tok krve.

Srážení krve se účastní koagulační faktory uvedené v Tabulce č.1. Kromě vápenatých kationů Ca^{2+} jsou tyto proteiny syntetizované v játrech, některé

faktory jako II, VII, IX, X funkčně závisí i na vitamínu K. Většina koagulačních faktorů, kromě faktoru V, faktoru VIII a TF, se normálně vyskytuje v neaktivní podobě jako zymogeny. K tomu, aby se z proenzymů, zymogenů stal aktivní enzym, je potřeba jeho biochemické proměny. Děje se to v kaskádě amplifikačních reakcí, kde i nejmenší množství vyvolávajícího faktoru vede v konečném důsledku ke vzniku trombinu. Přeměnou fibrinogenu na fibrin se za účasti aktivovaných krevních destiček formuje krevní trombus. Důležitým regulačním principem koagulační kaskády (Obr. č.1) je pozitivní zpětná vazba. Je to vlastně urychlující mechanismus v tvorbě faktorů srážení, kde samotný produkt působí na svůj prekurzor, a tak urychluje vlastní produkci.

1.1.3. Finální produkty koagulační kaskády

1.1.3.1. Protrombin - Trombin

Trombin je serinová proteáza, která se za normálních okolností v plazmě nevyskytuje. Musí však být přítomna, aby v případě nutnosti okamžitého zastavení krvácení mohla koagulační kaskáda proběhnout. Děje se tak prostřednictvím prekurzoru protrombinu (9,13). Protrombin se skládá ze dvou složek: fragmentu F1+2 a pretrombinu. V játrech podléhá posttranslační modifikaci za účasti vitamínu K. Stimulem jeho přeměny na trombin je navázání protrombinázového komplexu, a to faktoru Xa a faktoru Va. Komplex heparan sulfát - antitrombin III je přirozeným inhibítoem trombinu. Mezi další patří α 2-makroglobulin a α 1-antitrypsin a v neposlední řadě trombin sám, který prostřednictvím APC a proteinu S uvolňuje faktory Va a VIIIa z fosfolipidových membrán. Rozpadnou se tak membránové komplexy a produkce trombinu se zastaví. Trombin je zapojen do celé řady regulací (Obr. č.2).

1.1.3.2. Fibrinogen - Fibrin

Fibrinogen je dimer, složený ze tří párů disulfidicky vázaných polypeptidových řetězců označovaných jako $A\alpha$, $B\beta$ a γ , tvořících páteř molekuly (22,23). Jeho koncentrace v plazmě je cca 3-5 g/l. Patří mezi proteiny akutní fáze ze střední dobou odpovědi. Působením trombinu se z něho odštěpuje fibrinopeptid A a vzniká molekula fibrinu v monomerické formě. Současně trombin odštěpuje i fibrinopeptid B, který se ale z molekuly fibrinogenu uvolňuje opožděně a dává vznik polymerické struktury fibrinu (24,25).

1.1.3.3. Faktor XIII - fibrin stabilizující faktor

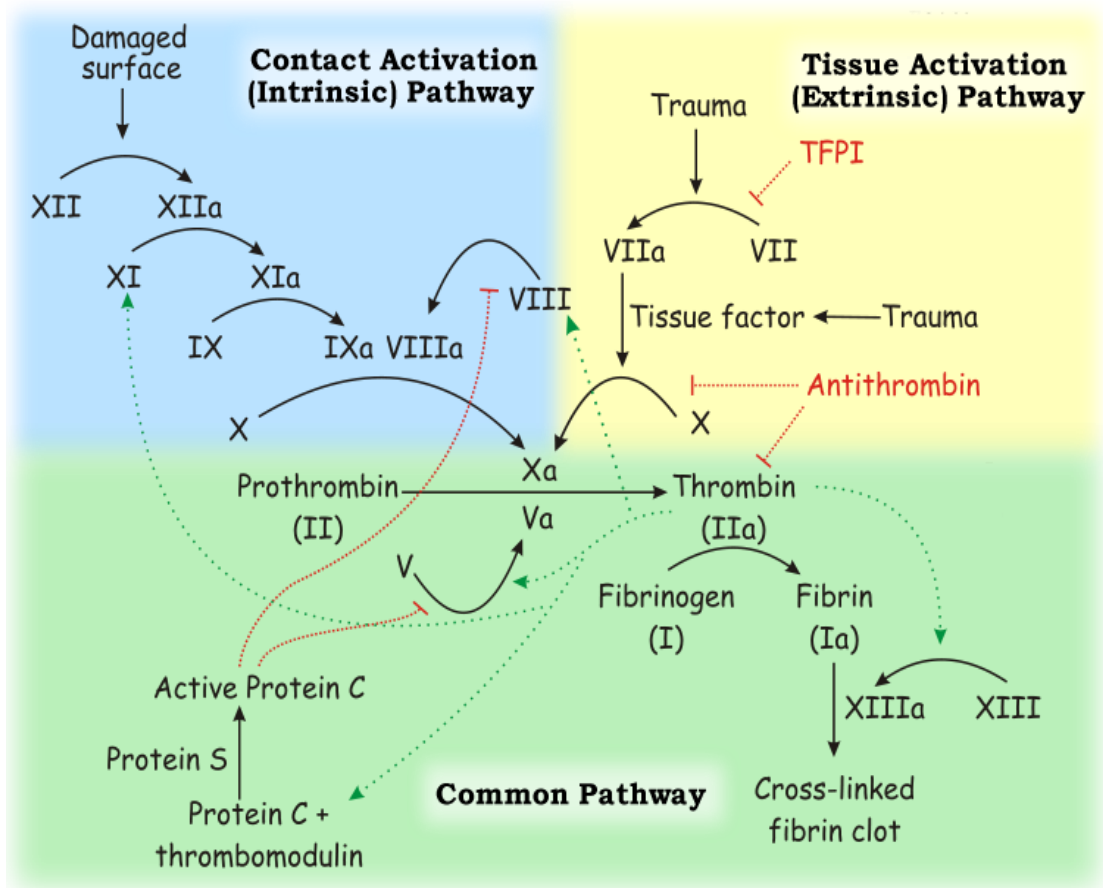
Je transglutamináza, která cirkuluje v krevní plazmě jako heterotetramer a vyskytuje se také v trombocytech, monocytech a makrofázích. Aktivuje ho trombin na faktor XIIIa. K aktivaci jsou potřebné také vápenaté ionty jako kofaktor. Vytváří křížové vazby mezi molekulami fibrinu (Obr. č.3), a tím definitivně zpevňuje trombus (26).

Již při samotném vzniku krevní zátky trombu, se formují kontraregulační mechanismy, zamezující nadměrné aktivaci srážecích pochodů. Tyto děje jsou za fyziologických okolností přesně regulovány, zabezpečují plynulý tok krve a zároveň zabraňují krevní ztrátě (27). Mezi tyto mechanismy patří fibrinolýza, která slouží k včasnému rozpouštění fibrinových sraženin, na druhé straně jsou to inhibiční faktory jako antitrombin III, α 2-makroglobulin, α 1-antitrypsin, inhibitor tkáňového tromboplastinu a prostacyklin (28).

Tabulka č.1. Přehled koagulačních faktorů.

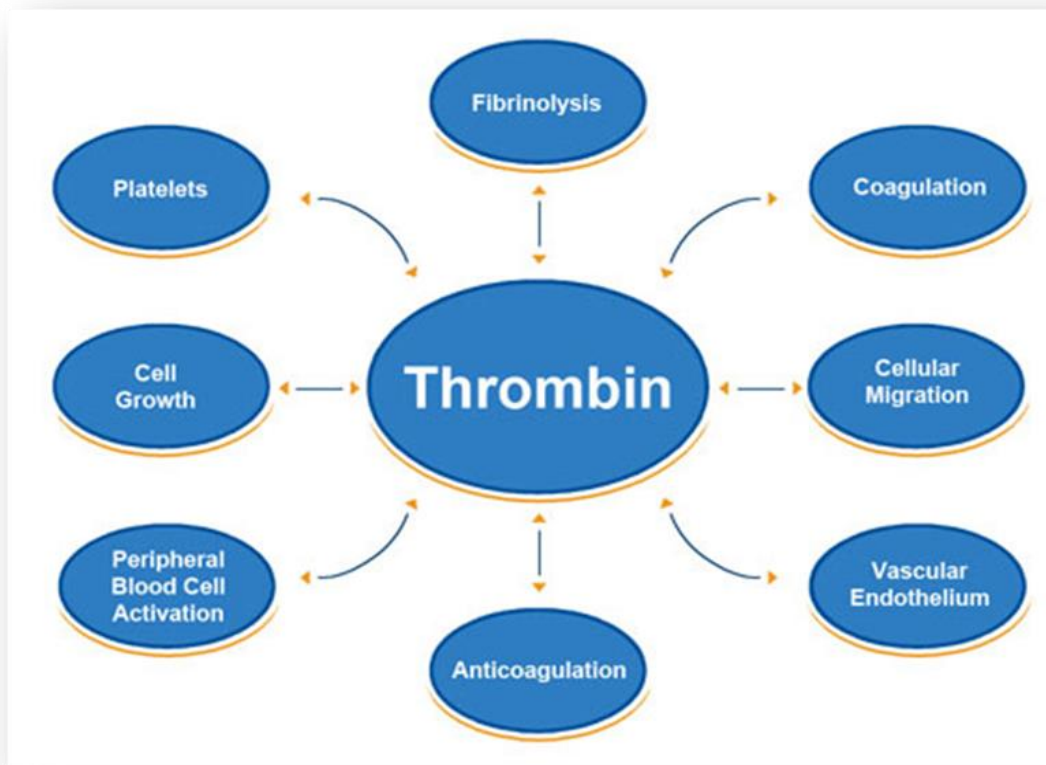
Faktor	Název <i>Alternativní název</i>
I	Fibrinogen
II*	Protrombin
III	tkáňový tromboplastin <i>tkáňový faktor</i>
IV	Ca ²⁺
V	Proakcelerin <i>labilní faktor</i> <i>akcelerační globulin</i>
VI	Va
VII*	Prokonvertin
VIII	antihemofilický faktor (AHF) antihemofilický faktor A antihemofilický globulin (AHG)
IX*	Christmasův faktor plazmatická tromboplastická komponenta (PTC) antihemofilický faktor B
X*	Stuartův-Powerův faktor
XI	plazmatický předchůdce tromboplastinu plazma tromboplastin antecedent (PTA) antihemofilický faktor C
XII	Hegemanův faktor <i>glass faktor</i>
XIII	fibrin stabilizující faktor <i>Lakiho-Lorandův faktor</i>
HMWK	vysokomolekulární kininogen <i>Fitzgeraldův faktor</i>
PKK	Prekalikrein <i>Fletchův faktor</i>
	Kalikrein
	destičkové fosfolipidy

*vitamín K dependentní



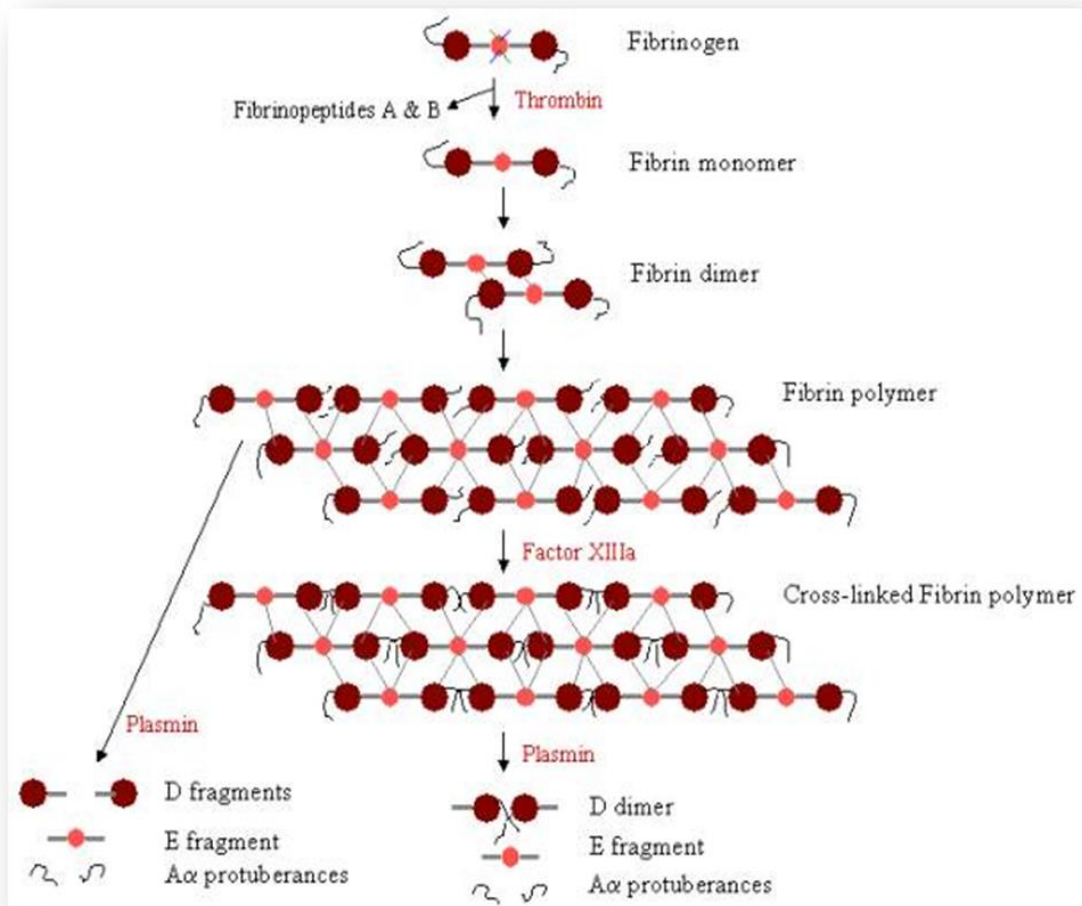
Obr.č.1. Koagulační kaskáda.

(Zdroj: <http://www.netterimages.com/image/13631.htm>)



Obr.č.2. Interakce trombinu.

(Zdroj: z Di Cera E. Thrombin interactions. Chest. 2003 ; 124(3 Suppl):11S-17S.)



Obr.č.3. Interakce finálních faktorů hemostázy a fibrinolýzy.

(Zdroj: http://www.ebi.ac.uk/interpro/potm/2006_11/Page1.htm)

1.2. Fibrinolýza

Definice: Jako fibrinolýzu označujeme stav, kdy nerovnováha regulace fibrinolytických mechanismů vede k převýšení tvorby plazminu nad kapacitou přirozených inhibitorů, tj. zejména α_2 -antiplazminu a α_2 -makroglobulinu a k následné proteolýze plazmatických proteinů. Tato situace nastává v důsledku excesivního uvolnění přirozených aktivátorů plazminogenu do cévního řečiště.

Základní složky fibrinolytického systému

Všechny enzymy koagulačního systému a fibrinolýzy existují ve formě zymogenu, je to ve své podstatě jednořetězcová forma molekuly. Přeměna zymogenu na aktivní proteázu se děje štěpením peptidové vazby, čímž se uvolní aktivovaný peptid nebo se molekula konvertuje do dvojřetězcové formy.

1.2.1. Aktivátory plazminogenu

V lidské krvi jsou dva fyziologicky se vyskytující aktivátory plazminogenu, a to tkáňový aktivátor plazminogenu (t-PA) a urokinázový aktivátor plazminogenu (u-PA).

tPA: tkáňový aktivátor plazminogenu

V regulaci intravaskulárních trombů se mu přisuzuje primární úloha. Je to v aktivní formě se vyskytující serinová proteáza, vznikající hlavně v endotelových buňkách, ale i v buňkách hematopoetického systému, monocytech, megakaryocytech a mezotelových buňkách (29,30). Normální koncentrace v plazmě je cca 5 $\mu\text{g/l}$ a vyskytuje se v ní navázán na inhibitor aktivátoru plazminogenu (PAI). Hlavním místem působení je molekula plazminogenu a jeho Arg560-Val561 peptidová vazba, kterou štěpí za vzniku proteázy plazminu. Jeho zvýšená enzymatická aktivita způsobuje hyperfibrinolýzu. Jeho poločas rozpadu je cca 4 min. Vylučuje se játry a závisí na hepatálním průtoku krve, proto je jeho vylučování prodloužené při onemocnění jater jako např. jaterní cirhóza (31). Praktické využití

v rekombinované podobě jako r-tPAs se uplatňuje při trombolýze u infarktu myokardu, ischemické cévní mozkové příhody a emboliích (32,33). Faktory zvyšující uvolňování tPA jsou: hypoxie, acidóza, přítomnost trombinu, histaminu, bradykininu, adrenalinu (34,35), mentální stres a elektrošoková terapie (36,37).

uPA: urokinázový aktivátor plazminogenu

Patří do rodiny serinových proteáz. Jeho základní vlastnosti se využívají v procesech degradace extracelulární matrix, kdy umožňuje migraci buněk (38). Uplatňuje se v procesech hojení ran, zánětu, embryogeneze, invaze tumorových buněk atd. Endotelové buňky normálně uPA neprodukuje, ale pomocí různých stimulů jako TNF, endotoxin jej produkovat mohou (39).

1.2.2. Inhibitory plazminogenu

α_2 -antiplazmin

Aby se koagulum nerozpustilo předčasně, obsahuje navázaný inhibitor plazminogenu α_2 -antiplazmin. Má tři hlavní funkční úlohy: rychle vázat plazmin, interferovat v navázání plazminogenu na fibrin a vytvářet příčné vazby s molekulami fibrinu. Poločas rozpadu nativního inhibitoru je cca 3 dny, vázaného v komplexu s plazminem cca 0,5 dne (40).

α_2 -makroglobulin

Je inhibitor druhé linie v inaktivaci fibrinolytických pochodů po α_2 -antiplazminu. V malé míře inaktivuje plazmin, kalikrein, t-PA (41).

Inhibitor aktivátoru plazminogenu

Pokládá se za hlavní inhibitor serinových proteáz. Je produkován endotelovými buňkami, hepatocyty, buňkami hladkých svalů a fibroblasty. Plazmatické hladiny jsou asi 100 ng/ml. Patří sem PAI-1, PAI-2, PAI-3.

Hladina PAI-1 je elevována při různých situacích, jako je např. zánět, v akutním stádiu infarktu myokardu, u obézních, diabetiků, pacientů s

elevovanými triacylglyceroly, po operacích na otevřeném srdci, v těhotenství, u aterosklerózy, při produkci látek jako IL-1, TNF, a u gramnegativních septikémiích byl spojován s vysokou mortalitou (42). Tvoří se hlavně v játrech a endotelových buňkách (43,44).

Hladina PAI-2 je normálně neměřitelná, avšak zvyšuje se v poslední třetině těhotenství, hlavním producentem je placenta. Přesná funkce není známa, ale předpokládá se, že se uplatňuje při regulaci proteolýzy v tkáních.

PAI-3 inhibuje uPA a odstraňuje blokádu PAI-1 způsobenou APC a proteinem S.

C1-inhibitor

Inhibuje první komponenty komplementu, faktory XIIa a XIa, kalikrein a plazmin.

Proteáza nexin

Je produkována endotelovými buňkami a inaktivuje trombin, plazmin, trypsin a urokinázu. Patří k inhibitorům druhé vlny z důvodu nízké hodnoty katalytické konstanty.

Jiné inhibitory proteáz jako antitrombin III, α 1-antitrypsin a C1-inhibitor vykazují jen minimální inhibiční efekt na molekulu plazminu.

1.2.3. Plazminogen

Je jednořetězcový glykoprotein, jehož normální koncentrace v plazmě je cca 200mg/l. Vzniká hlavně v játrech, ale mohou jej produkovat i eosinofily a ledviny (45,46). Jeho poločas rozpadu je 0,8 dne pro Lys-plazminogen a 2,2 dne pro Glu-plazminogen. Lys-plazminogen má vyšší afinitu a váže se asi 10krát pevnější vazbou na molekulu fibrinogenu než Glu-Plazminogen. Jeho hlavní úlohou je zabránit nadměrné tvorbě fibrinu.

1.2.4. Plazmin

Vzniká štěpením plazminogenu a vyskytuje se ve třech formách, které jsou endopeptidázami. Při neutrálním pH hydrolyzují argininové a lyzinové vazby v proteinech. Kromě fibrinogenu a fibrinu hydrolyzují fV, fVIII, složky komplementu, růstový hormon, glukagon. Odštěpují aktivační peptid z plazminogenu, a tím urychlují přeměnu plazminogenu na plazmin (47).

1.2.5. Patogeneze fibrinolýzy

Fibrinolýza závisí na poměru aktivátorů a inhibitorů fibrinolýzy - tPA/PAI, který je ovlivněn celou řadou vnějších faktorů, za v podstatě fyziologických podmínek. Zvýšené uvolňování tPA způsobuje cvičení, strach či zlost, kouření, atd. V těchto případech zřejmě toto množství nepřevyší kapacitu inhibitorů aktivace fibrinolýzy a patologický stav nenastane. Nicméně stejně tak se uplatňují cirkadiální rytmy - nejvyšší hladina PAI je brzo ráno, kdy je současně hladina tPA nejnižší (48). Toto je i období, kdy nejčastěji dochází k infarktům myokardu (49).

Uvolněný tPA z endotelových buněk akceleruje přeměnu plazminogenu na plazmin, který způsobuje degradaci fibrinu a má protidestičkový efekt. Vznikající fibrin degradační produkty dále inhibují polymerizaci fibrinogenu a agregaci destiček. Aktivace fibrinolýzy je pod kontrolou inhibitorů aktivátoru plazminogenu. Hladiny inhibitorů i aktivátoru fibrinolýzy jsou dále regulovány játry, které je vychytávají z krevního oběhu. Fibrinolytické procesy jsou nejvíce ovlivněny fibrinem. V nepřítomnosti fibrinu má tPA na plazminogen pouze malý efekt vzhledem k nízké hodnotě katalytické konstanty (50). PAI se chovají jako reaktanty akutní fáze - po operaci sledují průběh koncentrace C-reaktivního proteinu (51). Na povrchu fibrinu dochází ke vzniku komplexu, kterého se účastní fibrin, plazminogen, tPA.

Regulace fibrinolýzy se děje na základě kompetitivní inhibice receptoru fibrinu pro plazminogen (plazmin) a na základě zvýšení nebo snížení koncentrace aktivátorů nebo inhibitoru plazminogenu. Zvýšení koncentrace tPA v krevní sraženině vede k zvýšené přeměně plazminogenu na plazmin, který narušuje strukturu fibrinu. Vznikající štěpné produkty fibrinu, D-diméry

můžeme stanovit v krvi jako laboratorní marker vzniklé trombózy a následného rozpouštění trombu (Obr. č.3).

V regulaci fibrinolýzy se uplatňuje trombinem aktivovaný inhibitor fibrinolýzy (TAFI). Trombin-trombomodulinový komplex aktivuje zymogen TAFI na jeho aktivní formu TAFIa, která suprimuje fibrinolytickou kaskádu (52). Poločas TAFI při normální tělesné teplotě je asi 10min a uplatňuje se při inhibici fibrinolýzy jen přechodně (53, Obr. č.4).

1.2.6. Fibrinolýza v kardiochirurgii

Použití mimotělního oběhu (Obr. č.5) - styk krve s cizími, neendoteliálními povrchy, reinfuze mediastinální krve, která obsahuje velká množství cytokinů, tkáňového faktoru, tkáňového aktivátoru plazminogenu a chirurgická manipulace s nitrohruďními strukturami se pokládají za hlavní spouštěče **hyperfibrinolýzy** a destičkové dysfunkce s následnými, možnými, excesivními, krevními ztrátami (54-58). Tyto negativní účinky mimotělního oběhu na organizmus je možné ovlivnit jednak preventivní farmakoterapii založenou na inhibici hyperfibrinolýzy a jednak koncepcí minimálně invazivního mimotělního oběhu. Ta zahrnuje redukci náplně mimotělního oběhu, uzavření systému s oddělením krve odsávané z operačního pole, užití centrifugálního čerpadla oproti rotační pumpě a potažení povrchu mimotělního oběhu biokompatibilní vrstvou (59).

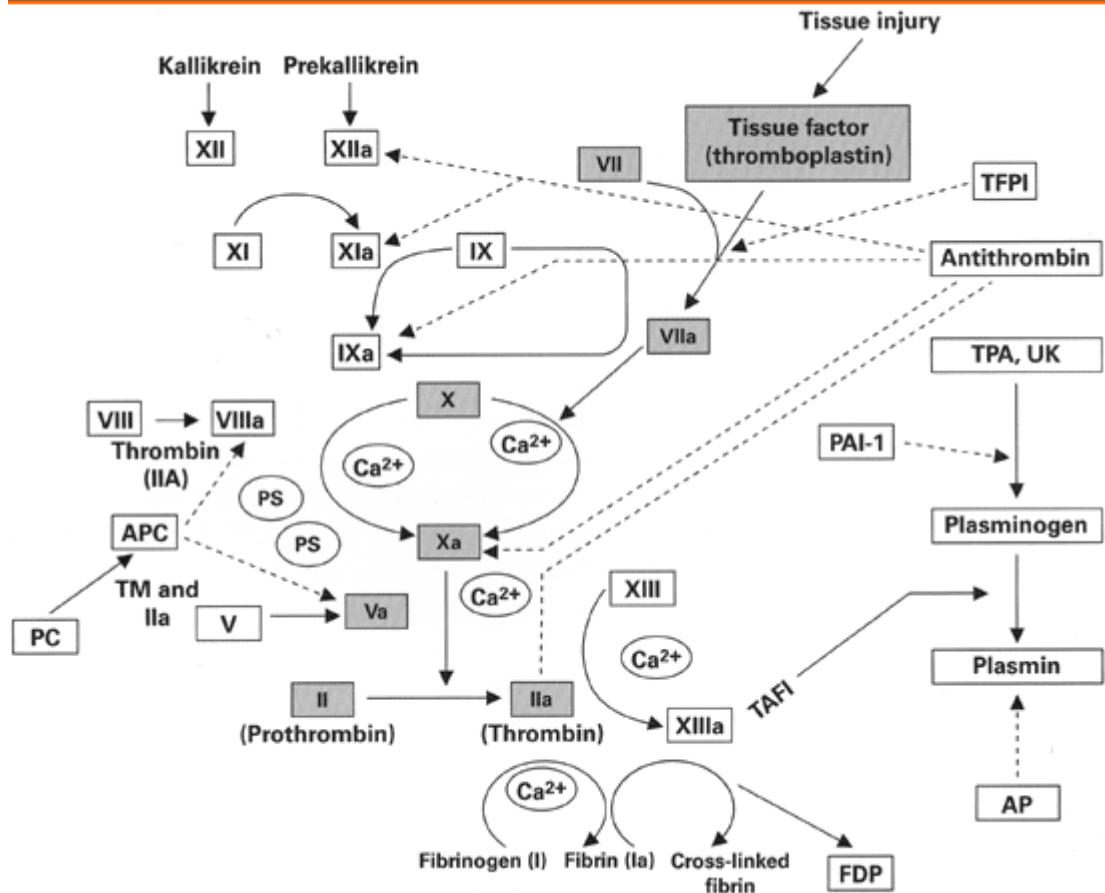
1.2.7. Hyperfibrinolýza

Je stav, kdy nerovnováha regulace fibrinolytických mechanismů vede k převýšení tvorby plazminu nad kapacitou přirozených inhibitorů. Chronická hyperfibrin(ogen)olýza se může vyskytovat u některých typů nádorů a u zřídka nedostatku α_2 -antiplazminu (60). V chirurgii se nejčastěji projevuje při transplantacích jater a operacích na srdci.

1.2.8. Lokální fibrinolýza

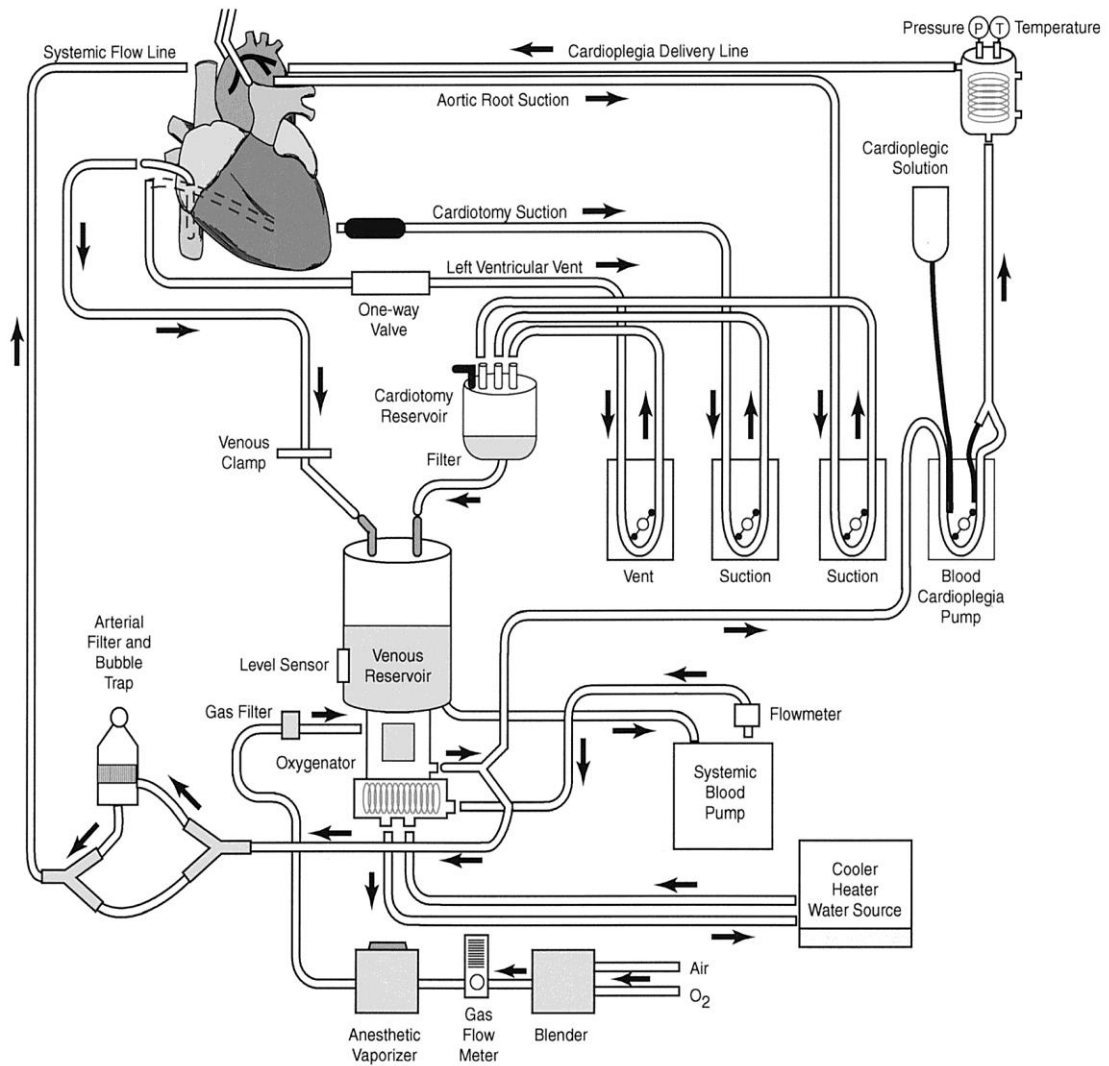
Krvácení se může projevit při lokálním fibrinolytickém procesu, který je důsledkem nerovnováhy mezi zvýšenou lokální fibrinolýzou a normální hemostázou. Tkáně, které obsahují velké množství aktivátorů plazminogenu,

jsou k těmto změnám náchylnější. Patří sem cévní endotel, buňky žláz, tubuly, dukty, buňky vytvářející prostory jako endometrium, meningy, pleura, perikard, peritoneum, invazivní tumory. Velké množství aktivátorů plazminogénu obsahuje též perikard, což za normálních fyziologických podmínek přispívá k udržení fluidity perikardiálního prostoru.



Source: Am J Clin Pathol © 2004 American Society of Clinical Pathologists, Inc.

Obr.č.4. Aktivátory a inhibitory koagulace a fibrinolýzy. APC- aktivovaný proteín C, PC- protein C, TAFI- thrombínem aktivovaný inhibítor fibrinolýzy, TFPI- inhibítor tkáňového faktoru, TPA- tkáňový aktivátor plazminogenu, UK- urokinázový aktivátor plazminogenu, (Zdroj:http://www.medscape.com/content/2004/00/46/69/466983/466983_fig.html)



Obr.č.5. Mímotělní oběh.

(nejdůležitější části: rezervoár krve- na sběr krve odsáté z operačního pole a srdečních dutin; pumpa- nejpoužívanějším typem je pumpa válečková, která v kruhové dutině proti stěnám stlačuje pružnou hadičku pomocí válečků umístěných na rotujících ramenech; oxygenátor- jeho úkolem je umožnit odchod zplodin látkové výměny a obohatit krev kyslíkem, jeho součástí je i výměník tepla, kde se krev podle potřeby ohřívá nebo chladí.)

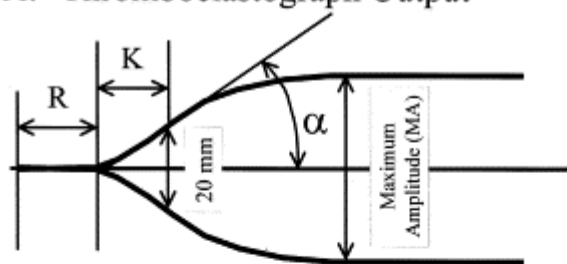
(Zdroj: <http://www.mpoullis.net/bscopy/cpb/blank.htm>)

1.3. Tromboelastografické vyšetření

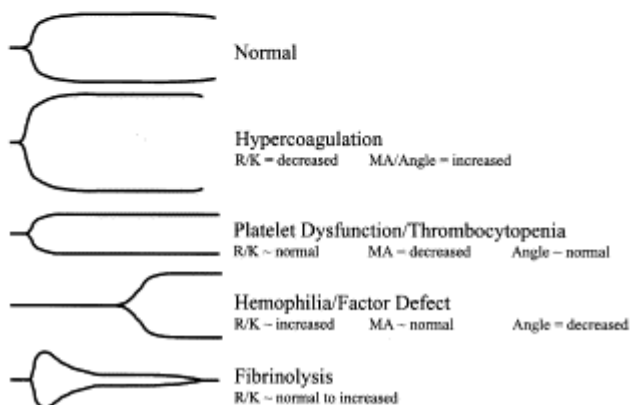
Je to koagulační vyšetření, bylo poprvé popsáno Hartetem v roce 1948 (61). Umožňuje celkový pohled na vznik, průběh a osud koagula reálně v čase. Odráží přitom in vivo hemostázu. Výstupem je tromboelastografický graf ve formě trombo-elastografické křivky (Obr. č.6). Tromboelastografické monitorování je v kardiochirurgii rozšířené, hlavně pro široký diagnostický monitoring při zvýšeném krvácení (62, Obr. č.6).

Principiálně se na tromboelastografické monitorování používají dvě odlišné metody, a to: Thrombelastografie (TEG[®]) a Thrombelastometrie (ROTEM[®]). Odlišují se v použité nomenklatuře (Obr. č.7) a v technice měření (Obr. č.8). U TEG[®] měření rotuje kyveta „cup“ se vzorkem krve, kdežto u ROTEM[®] analýzy rotuje trn „pin“ ponořený do vzorku krve.

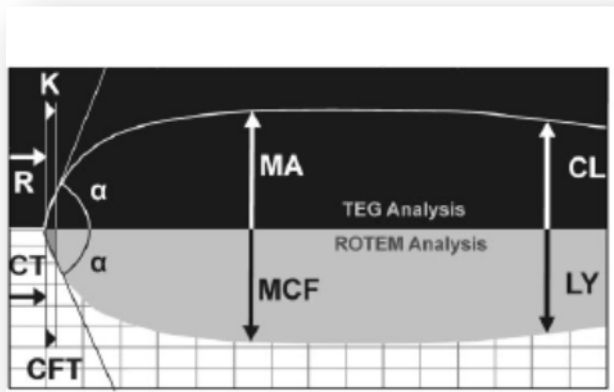
A. Thromboelastograph Output



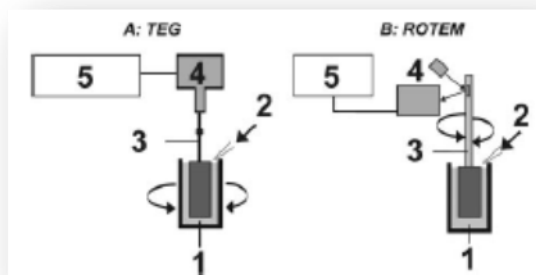
B. Thromboelastograph Interpretation



Obr.č. 6. Tromboelastografický graf a jeho možné interpretace. (Zdroj: Guardiola JJ, Matheson PJ, Clavijo LC, Wilson MA, Fletcher EC.: Hypercoagulability in patients with obstructive sleep apnea. Sleep Med. 2001, 2(6):517-23)



Obr.č. 7. Nomenklatura TEG[®] vs. ROTEM[®]: horní část obrázku: Tromboelastograf (TEG[®]): r = reaction time, reakční čas, čas od startu do začátku tvorby fibrínu; K = clot kinetics, kinetika koagula, rychlost, jakou narůstá koagulum do určité pevnosti; α = tangenciální strmost v 2 mm amplitudě, strmost křivky mezi r a K, MA = maximum amplitude, maximální amplituda, CL = clot lysis, lýza koagula; dolní část obrázku: rotační tromboelastograf (ROTEM[®]): CT= clotting time, srážecí čas, CFT = clot formation time, čas k vytvoření koagula, α = tangenciální strmost v 2 mm amplitudě, MCF = maximum clot firmness, maximální velikost, pevnost koagula, LY = lýza koagula



Obr.č. 8. Princip měření TEG[®] a ROTEM[®]: A, tromboelastograf (TEG[®])-rotující kyveta se vzorkem krve (1), aktivátor koagulace (2), pin (3), elektromechanický měnič (4), sběrač dat (5); B, rotační tromboelastograf (ROTEM[®]): kyveta se vzorkem krve (1), aktivátor přidaný pipetováním (2), pin a rotační drát (3), elektromechanický detektor signálu prostřednictvím zdroje světla (4), zařízení na zpracování dat (5).

(Zdroj: Ganter MT, Hofer CK.: Coagulation monitoring: current techniques and clinical use of viscoelastic point – of care coagulation devices. Anesth. Analg. 2008, 106(5):1366-1375)

1.4. Antifibrinolytika

Antifibrinolytika se ve snaze snížit perioperační krevní ztráty a následné transfuze používají v kardiochirurgii již přibližně 25 let. Jedním z důvodů je fakt, že velkoobjemové transfuze, přibližně v ekvivalentu 5 TU (TU-transfuzních jednotek) jsou spojené se zvýšenou mortalitou (63,64). Nejčastější příčinou hyperfibrinolýzy je chronické selhání jater, kde zvýšení tPA je nedostatečně odbouráváno při snížené clearance jaterními buňkami (65). Antifibrinolytika se používají v profylaxi pooperačního krvácení (66), ale neexistuje univerzálně akceptovaný konsenzus v jaké indikaci a u kterých pacientů (67).

Užitečné jsou:

- při systémové hyperfibrinolýze
- u pacientů, kteří mají snížený potenciál při tvorbě hemostatické zátky
- u lokalizovaných krvácení (68)

V klinické praxi jsou teoreticky dostupné dva druhy léků: lyzinové analogy (kyselina tranexamová a kyselina ϵ -aminokapronová) a inhibitor serinových proteáz (aprotinín). Další antifibrinolytikum kyselina para-aminometylbenzoová (PAMBA) se standardně v kardiochirurgii nepoužívá. Není dostatek klinických studií, které by podporovaly její klinický benefit v této indikaci.

1.4.1. Lyzinová analoga

Lyzinová analoga reverzibilně obsazují lyzinové místo na molekule plazminogenu a tak na povrchu fibrinu inhibují přeměnu plazminogenu na plazmin, a tím i jeho lýzu (69, 70, Obr.č.9).

Účinnost lyzinových analogů v redukci krevních ztrát a omezení použití transfuzních přípravků byla prokázána v mnoha studiích u kardiochirurgických operací s použitím mimotělního oběhu (71,72) a také u výkonů na bijícím srdci (73-76). Toto působení lyzinových analogů se zdá být

téměř porovnatelné s účinností aprotininu. Podávání syntetických analogů lyzinu se jeví, přinejmenším pro tuto chvíli, jako bezpečné (77).

Kyselina tranexamová a kyselina ϵ -aminokapronová jsou rychle absorbovány z gastrointestinálního traktu, což umožňuje orální nebo intravenózní cestu podávání. Vrcholové hladiny v plazmě se detekují asi po 1-2 hodinách po orálním podání. Primární eliminace se děje renální exkrecí a metabolismem. Přibližně 65% podané dávky kyseliny ϵ -aminokapronové (EACA) se vylučuje do moče v nezměněné formě. Asi 85% intravenózní dávky se vyloučí v průběhu 3 hodin, ale EACA penetruje i do celého extravaskulárního prostoru, i proto je možná její renální detekce v moči ještě 12 až 36 hodin po intravenózním podání. Koncentrace v moči je přibližně 75-100krát větší než v plazmě. Renální clearance odpovídá clearance kreatininu, proto pacienti s renální insuficiencí by měli mít redukované dávkování s ohledem na clearance kreatininu (78, 79). Více než 90% kyseliny tranexamové (AMCA) je vyloučeno do moče v průběhu 24 hodin (80). V porovnání s EACA je AMCA v inhibici fibrinolýzy mnohem potentnější již při nižších plazmatických hladinách a její inhibiční efekt trvá asi 7-8 hodin.

1.4.1.1. Kyselina tranexamová, AMCA (4-aminomethyl cyklohexankarboxylová kyselina)

Kyselina tranexamová je většinou podávána intravenózní cestou a to jako bolusová dávka, v infuzi, kontinuálně nebo kombinovaně, někdy se přidává do primingu mimotělního oběhu (CPB) nebo se aplikuje lokálně. Celkové intravenózní dávky jsou v rozmezí 1g – 20 g, podávané v periodě 20 minut – 12 hodin. V porovnání s placebem kyselina tranexamová snižuje krevní ztráty, nutnost podání krevních derivátů a incidenci časných reoperací pro krvácení či tamponádu srdeční, jak u výkonů na bijícím srdci (off pump), tak u výkonů s použitím mimotělního oběhu (on pump) (75, 81-83).

Topické použití

Pooperační krvácení je stále jednou z nejčastějších komplikací v kardiokirurgii. Antifibrinolytika úspěšně redukuje krvácení, ale jsou spory ohledně nežádoucích účinků po jejich systémovém použití. Zdůvodnění lokálního použití AMCA může být podloženo i pozorováním Tabuchiho et al. a Khalila et al., kteří zjistili, že lokální fibrinolytická aktivita v perikardiální dutině převyšuje tu v systémové cirkulaci (84, 85). De Bonis ve své práci zjistil, že lokální použití AMCA v perikardiální dutině po mimotělním oběhu významně redukuje u pacientů podstupujících aortokoronární přemostění pooperační krvácení. Je však nutné zjistit účinnost i u vysoce rizikových pacientů (86). Baric porovnával soubor 300 pacientů, kde zkoumal použití aprotininu, kyseliny tranexamové a placebo aplikovaných topicky do perikardiální dutiny. Zjistil, že lokální použití AMCA nebo aprotininu efektivně redukuje pooperační krvácení. AMCA je přinejmenším stejně účinná jako aprotinin, ale potenciálně bezpečnější (87). Podobné výsledky má i práce, kde Abul-Azm et al. zjistili, že lokální aplikace AMCA u pacientů podstupujících kardiiovaskulární výkon na otevřeném srdci způsobuje významně sníženou pooperační krvácivost i počet revizí (88). Taktéž Fawzy et al. získal poznatek, že kyselina tranexamová v porovnání s placebem snižuje krevní ztráty u pacientů podstupujících aortokoronární bypass (89).

Z nedávného stažení aprotininu vyplývá otázka bezpečnosti AMCA, obzvláště zvýšeného výskytu neurologických komplikací, včetně pooperačních mozkových příhod a konvulzivních záchvatů (90). Bell et al. pozorovali zvýšený nárůst mozkových příhod u pacientů podstupujících operaci na otevřeném srdci, kteří dostávali AMCA, v porovnání s pacienty, kteří AMCA nedostali. Ischemické mozkové příhody mohou mít souvislost s prokoagulačním stavem, částečně navozeným AMCA. Jedním z možných mechanismů, jak může AMCA způsobovat konvulzivní záchvaty, je její strukturální podobnost s kyselinou gama-aminomáselnou (GABA), (Obr. č. 10) která vede k inhibici GABA receptorů neuronů (91).

1.4.1.2. Kyselina ϵ -aminokapronová, EACA

Kyselina ϵ -aminokapronová se zdá být minimálně stejně účinná jako nízkodávkové schéma aprotininu (92). Samotná kyselina ϵ -aminokapronová není v Evropě příliš rozšířená, používá se hlavně v USA (93). V současné době není v České republice ani na Slovensku registrovaná. Může indukovat mozkové příhody, deliria (94) a dokonce myonekrózy (95).

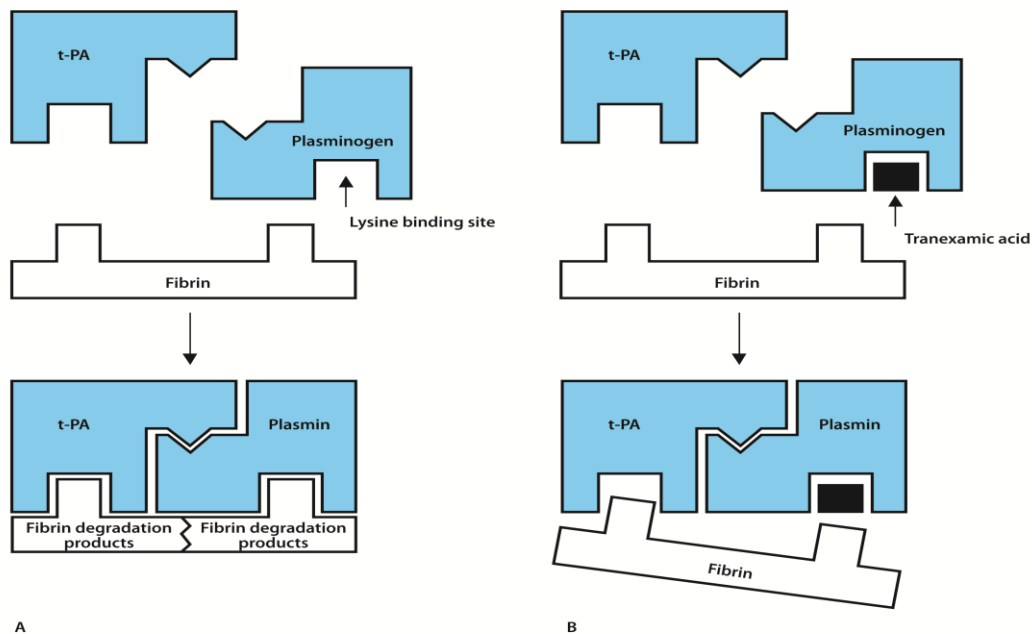
1.4.2. Aprotinin

Aprotinin (Obr.č. 11) je přirozeně se vyskytující polypeptid, který byl poprvé izolován z bovinních plic a pankreatu již v roce 1930, respektive 1936 (až do 60. let totiž nebylo zřejmé, že inhibitory kalikreinu a trypsinu jsou tatáž látka) (96).

Aprotinin byl uveden na evropský lékový trh v roce 1959 a používal se především při léčbě pankreatitidy. V roce 1987 odstartoval používání aprotininu u kardiochirurgických pacientů v Evropě David Royston, který ve své práci pozoroval snížení krevních ztrát u 11 z 22 reoperovaných pacientů, kterým byl podán aprotinin ve vysoké dávce (97). V roce 1993 byl aprotinin schválen pro použití u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení při revaskularizačních operacích myokardu i v USA. V roce 2006 začalo být používání aprotininu sporné. Léku se přisuzovalo zvýšené riziko renálního selhání, infarktu myokardu, mozkové příhody a smrti ve velkých observačních studiích (98-100).

Aprotinin je látka s nejmohutnějším antifibrinolytickým účinkem, projevujícím se hlavně přímou inhibicí plazminu, finálního enzymu fibrinolytické cesty (101). Na rozdíl od lyzinových analogů inhibuje aprotinin souběžně i další serinové proteázy, jako např. trypsin, chymotrypsin, trombin, kalikrein, protein C, a tím i amplifikační děje v iniciálním komplexu kontaktní fáze vnitřního systému koagulační kaskády (102). Je potřeba zmínit i jeho protizánětlivý potenciál spojený s potlačením produkce volných radikálů aktivovaných neutrofilů, s inhibicí aktivace nukleárního faktoru κ B a exprese L-selektinu a dalších adhezivních molekul a se zmírněním apoptózy aktivovaných polymorfonukleárních buněk (103). V současné době je na základě multicentrické, dvojité slepé randomizované studie BART (porovnávala se tři

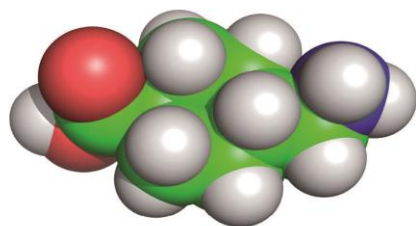
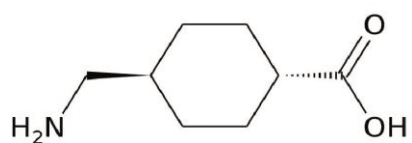
antifibrinolytika: aprotinin, kyselina tranexamová a kyselina ϵ -aminokapronová u vysoce rizikových srdečních operací) užití aprotininu pozastaveno (104). Dle zdělení McCormacka je nyní užití reautorizováno pro operační revaskularizaci myokardu v Kanadě (105). Poslední velká metaanalýza týkající se používání aprotininu a lyzinových analogů, zahrnující 250 randomizovaných studií, byla uveřejněna v roce 2011 v Cochranově databázi. Bylo v ní zahrnuto 25 000 pacientů. Porovnával se účinek jednotlivých antifibrinolytik proti placebo a antifibrinolytik navzájem. Henry et al. zjistili, že aprotinin je v redukci pooperačního krvácení účinnější než kyselina tranexamová i než kyselina ϵ -aminokapronová. Porovnáním účinků zjistili u kyseliny tranexamové nižší incidenci mortality. Porovnáním rizik jednotlivých antifibrinolytik a placebo nebyl zjištěn rozdíl v riziku úmrtí, infarktu myokardu, mozkové příhody, hluboké žilní trombózy, plicní embolie či renálního selhání (106).



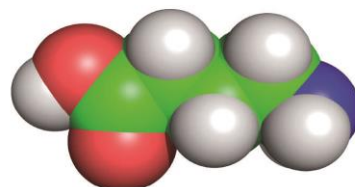
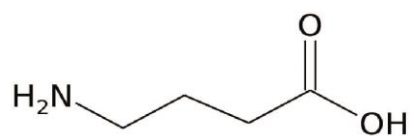
Obr.č. 9. Mechanismus působení tranexamové kyseliny: A, aktivace fibrinolýzy, B, inhibice fibrinolýzy, kompetitivní inhibice tranexamové kyseliny na plazminogen a nemožnost plazminogenu vázat se na fibrin.

(Zdroj: Dunn CJ, Goa KL.: Tranexamic acid: A review of its use in surgery and other indications. *Drugs* 1999,57:1005-1032)

TA



GABA



Obr.č.10. Chemická struktura kyseliny tramexamové (AMCA) a gamma-aminomáselné (GABA).

1.4.3. Vedlejší účinky antifibrinolytik

U aprotininu se popisovaly nežádoucí reakce jako exantém, pruritus a fatální anafylaktické reakce, které se vyskytovaly u 0,3-0,6% léčených pacientů (107). EACA a AMCA jsou spojovány s konjunktiválními sufuzemi, zduřením nosní sliznice, kožní vyrážkou a gastrointestinálním dyskomfortem u pacientů léčených orálně (108). Asociace antifibrinolytické terapie se vznikem trombembolických příhod je stále předmětem debat. V literatuře se objevují sporadické údaje o devastujících, systémových trombózách po antifibrinolytické terapii. Všeobecně se trombózy vyskytují u stavů, které jsou náchylné ke vzniku koagulopatie (výkony na prostatě, septické potraty, akutní promyelocytická leukémie, 109, 110). Popisuje se častější trombóza centrálních žilních katétrů, může to být v důsledku absence endoteliální výstelky, která by produkovala dostatečné množství tPA jako kontraregulačního faktoru (111, 112).

2. Hypotéza

V naší práci jsme zkoumali hypotézu, jestli je možné potencovat systémové perioperační podávání antifibrinolytika - kyseliny tranexamové u kardiochirurgických operací její topickou aplikací do perikardiální dutiny, a tak ovlivnit systémovou fibrinolytickou aktivitu. Zda je pooperační krvácení, množství podávaných krevních transfuzí ve skupině A (kombinovaný způsob podání tranexamové kyseliny do perikardiální dutiny a systémově), menší než ve skupině B (podání tranexamové kyseliny pouze systémově).

Primárním cílovým ukazatelem studie bylo pooperační krvácení z hrudních drénů za 24 hodin po kardiochirurgickém výkonu. Sekundárním cílovým ukazatelem byl počet alogenních transfúzních přípravků (erytrocytové koncentráty, čerstvě zmražená plazma, trombocytové koncentraty) podaných dle předem stanovených kritérií během 24 hodin po operaci.

V literatuře existují důkazy, že lokální podávání tranexamové kyseliny do perikardiální dutiny před koncem operace snižuje pooperační krvácení v porovnání s placebem. Na základě těchto pozorování byla vytvořena hypotéza, že rozdíl může vznikat rovněž v důsledku odlišných způsobu aplikace tranexamové kyseliny. Proto byl porovnán kombinovaný způsob podání tranexamové kyseliny do perikardiální dutiny a systémově (skupina A) s pouze systémovým (skupina B).

3. Klinická část

3.1. Studie: Lokální a systémové podání tranexamové kyseliny u operací srdečních chlopní (studie LOST)

3.1.1. Úvod

Preventivní podávání antifibrinolytik v kardiochirurgii (aprotininu, lyzinových analogů) ke snížení pooperačního krvácení a nutnosti krevních převodů se v kardiochirurgii užívá od roku 1980 (97,105). V roce 2007, na základě výsledků publikovaných studií (Karkouti et al.[98], Mangano et al. [99] a Fergusson et al.[104]), byl aprotinin stažen z lékového trhu. Na jeho místo nastoupila tranexamová kyselina, která se zdá méně účinná ve snížení krevních ztrát (80).

Systémová (intravenózní) aplikace tranexamové kyseliny se používá nejčastěji, v literatuře však existují studie, ve kterých byla tranexamová kyselina aplikována lokálně, do osrdečnickové dutiny (86-89).

Tato prospektivní, randomizovaná, dvojitě slepá studie zkoumala, zda je možné potencovat (vzhledem k menší účinnosti v porovnání s aprotininem) systémové podávání kyseliny tranexamové její lokální aplikací do osrdečnickové dutiny u operací srdečních chlopní (především u komplexních - kombinovaných procedur). Výzkum proběhl v tzv. „post-aprotininové éře“ – odtud akronym v názvu LOST, jelikož byl aprotinin „ztracen“ pro klinické užívání. Studie zkoumala především pooperační krevní ztráty se zaměřením na kumulativní krevní ztráty v čase 24 hodin po operaci.

3.1.2. Výběr pacientů

Do studie byli zahrnuti pacienti, u kterých byl plánován chirurgický výkon na srdečních chlopních. Studie byla schválena etickou komisí Fakultní nemocnice Královské Vinohrady a pacienti byli do studie zařazeni po získání informovaného souhlasu.

Do studie nebyli zařazováni nemocní, kteří již v minulosti podstoupili kardiochirurgickou operaci (reoperace) a pacienti se známou anamnézou hematologického onemocnění či hemokoagulační poruchy. Předoperační medikace antiagregancii (kyselina acetylsalicylová, která nebyla vysazena 5

dnů před výkonem) a antikoagulancii (kontinuální infúze heparinu, aplikace nízkomolekulárního heparinu, který nebyl vysazen 24 hodin před operací) nebyla kontraindikací pro zařazení do studie, avšak počet takto léčených pacientů byl pečlivě sledován a zaznamenáván.

Během plánování naší studie jsme nenalezli v literatuře obdobnou práci, která by porovnávala krevní ztráty při současném systémovém a lokálním/topickém podání tranexamové kyseliny do osrdečnickové dutiny. Ke kalkulaci potřebného počtu pacientů (k detekci signifikantně významného rozdílu v pooperačních krevních ztrátách mezi skupinami při 80% síle testu a 1,5 násobném rozdílu v geometrických průměrech), byly použity výsledky již publikovaných studií porovnávajících lokální/topické užití tranexamové kyseliny vůči placebo (86-89).

3.1.3. Metodika

3.1.3.1. Farmakologický protokol

Všem pacientům byla peroperačně podávána intravenózně/systémově tranexamová kyselina (Exacyl, Sanofi Winthrop, Francie) 1 g před incizí kůže a následně kontinuálně 400 mg/h po dobu celého chirurgického výkonu. Další dávka 0,5 g byla přidána do krystaloidní náplně mimotělního oběhu.

Účastníci studie byli nezávislým farmakologem randomizováni do dvou skupin (A, B). K randomizaci byla použita obálková metoda a jak personál operačních sálů, tak pracovníci na Jednotce pooperační a resuscitační péče nebyli informováni o výsledku randomizace.

Všem pacientům byl na konci operace, po chirurgickém ošetření krvácení a před započítím metalické sutury sternu, aplikován do perikardiální dutiny studijní roztok ohřátý na tělesnou teplotu (skupina A: 250ml fyziologického roztoku obsahujícího 2,5 g tranexamové kyseliny, skupina B: 250 ml fyziologického roztoku jako placebo). Roztok byl rozprostřen po mediastinálních strukturách a nebyl odsáván z operačního pole. Po dokončení sutury sternotomické rány byly hrudní drény (v počtu 2-3, retrokardiální, substernální a ev. drén do levé pleury v případě odběru levostranné *a. thoracica interna*) připojeny na aktivní sání (podtlak -20 cm

H₂O). Se zaznamenáváním krevních ztrát bylo započato ihned po příjezdu pacienta na Jednotku pooperační a resuscitační péče.

3.1.3.2. Chirurgický a anesteziologický protokol

Pacienti byli operováni z klasické střední sternotomie. Kanylace velkých cév proběhla standardním způsobem: arteriální kanyla byla zavedena do ascendentní aorty, žilní dvoustupňová kanyla byla umístěna do pravé síně nebo byla selektivně kanylována horní a dolní dutá žíla. U všech pacientů byl použit stejný typ mimotělního oběhu a hadicových setů potažených heparinem (oxygenátor Medos Hilite 7000, Stolberg, Německo). Náplň mimotělního oběhu byla krystaloidní (750 ml). Perfúze byla normotermická (2,5 l/m²) s antegrádní intermitentní studenou krystaloidní kardioplegií receptury St.Thomas. U všech pacientů, kteří kromě chirurgie srdečních chlopní podstoupili revaskularizaci myokardu, byla odebrána levostranná *a. thoracica interna*.

Iniciální dávka heparinu byla 300 IU/kg tak, aby aktivační srážecí doba (ACT) byla nad 480 sekund. Po skončení mimotělního oběhu byla na antagonizaci účinku heparinu použita plná dávka protaminu s opětovnou kontrolou ACT.

Pacienti byli operováni v celkové anestézii za užití midazolamu, propofolu, alfentanilu a inhalačního podání isofluranu. Ke svalové relaxaci bylo podáno cisatracurium.

3.1.3.3. Transfúzní kritéria, kritéria pro časnou pooperační chirurgickou revizi

Transfúzní kritéria pro převod erytrocytových koncentrátů byla následující: během výkonu pokles hodnoty hemoglobinu pod 8,5 g/dl a/nebo hematokrit nižší než 26, pooperačně pokles hodnoty hemoglobinu pod 9,0 g/dl a /nebo hematokritu pod 30. Čerstvá zmrazená plazma byla podána, jestliže krevní ztráty z drénů převýšily hodnotu 150 ml/h nebo 100ml/h po 2 po sobě následujících hodinách též dle tromboelastometrického nálezu a ostatních laboratorních nálezů (protrombinový čas - INR > 1,5). Při

pokračujícím krvácení a současném poklesu počtu krevních destiček pod $100 \times 10^9/l$ byl aplikován trombocytový koncentrát.

Časná pooperační chirurgická revize byla indikována, když krvácení z hrudních drénů převýšilo 300 ml/h ve dvou po sobě následujících hodinách, nebo 200 ml/h ve třech hodinách. Dalším kritériem pro revizi byly klinické známky tamponády srdeční verifikované echokardiograficky.

3.1.3.4. Tromboelastometrie

U prvních 80 pacientů byla provedena tromboelastometrická vyšetření pomocí systému ROTEM[®] (tromboelastograf ROTEG 05, Pentapharm, Mnichov, Německo). Vzorky krve byly ihned po odebrání zpracovány pomocí metody ex-TEM, v době mimotělního oběhu s přidáním heparinázy ke zrušení účinku heparinu (hep-TEM). Náběry na tromboelastometrická měření byly prováděny před operací, na konci mimotělního oběhu a 2 hodiny po ukončení operace.

3.1.3.5. Statistická analýza

Hodnoty spojitých proměnných jsou prezentovány ve formě aritmetického nebo geometrického průměru (pro data s normálním, resp. logaritmicko-normálním rozdělením) a 95% intervalů spolehlivosti. Porovnání mezi skupinami bylo provedeno pomocí dvouvýběrového Studentova t-testu, přípouštějícího rozdíl mezi rozptyly ve skupinách.

V závislosti na výsledku Shapirova-Wilkova testu normality vstupovala data v případě potřeby do analýzy v logaritmované podobě. Shoda rozptylů krevních ztrát mezi skupinami byla testována pomocí Brownova a Forsytheova testu. Pro adjustaci vůči mnohonásobnému srovnávání byla použita procedura Armitage a Parmara, která zohledňuje korelační strukturu analyzovaných proměnných v jednotlivých časech.

Kategoriální data jsou prezentována jako absolutní a relativní četnosti (počty a procenta). Hypotéza o shodě procentuálního zastoupení mezi skupinami byla testována Fisherovým exaktním testem a Pearsonovým χ^2 testem v kontingenční tabulce. Všechny statistické testy byly prováděny na hladině

významnosti 0,05. Pro statistickou analýzu byl použit software Stata, release 9 (Stata Corp LP, College Station, TX).

3.1.4. Výsledky

Po ukončení náběru nemocných do studie a odtajnění alokace pacientů do jednotlivých skupin bylo zjištěno, že do skupiny A bylo randomizováno 49 pacientů a do skupiny B 51 pacientů. Základní demografická, předoperační a intraoperační data jsou prezentována v Tabulce č. 2. Izolovaný výkon na srdečních chlopních podstoupilo 19 nemocných ze skupiny A a 22 pacientů ze skupiny B. Třicet pacientů ze skupiny A a 29 pacientů ze skupiny B bylo současně operováno pro chlopenní vadu a ischemickou chorobu srdeční (výkon na srdečních chlopních + revaskularizace myokardu). Výsledky hematologických a laboratorních hemokoagulačních vyšetření (na konci mimotělního oběhu, 2 hodiny a 24 hodiny po operaci) jsou shrnuty v Tabulce č. 3. Jak vyplývá z této tabulky, nebyly nalezeny v těchto parametrech statisticky významné rozdíly mezi skupinami.

Třináct nemocných ze skupiny A (26,5%) bylo operováno pod vlivem acetylsalicylové kyseliny, zatímco počet těchto pacientů ve skupině B byl 18 (35,3%) – $P = 0,392$. Pod vlivem nízkomolekulárního heparinu bylo operováno 9 nemocných ze skupiny A (18,3%) a 5 pacientů ze skupiny B (9,8%) - $P = 0,258$. Kontinuální předoperační aplikace heparinu byla pouze výjimečná, ve skupině A u 4 nemocných (8,2%) a ve skupině B u 2 pacientů (3,9%) - $P = 0,432$. Žádný z pacientů zařazených do studie nebyl pod vlivem potentní protidestičkové terapie (clopidogrel) ani předoperačně neužíval warfarin.

Dle výše uvedených kritérií 12 pacientů podstoupilo časnou pooperační chirurgickou revizi [skupina A: $n=4$ (8,2%), skupina B: $n=8$ (15,6%) - $P = 0,358$].

Celkem 4 pacienti (2 z každé skupiny) zemřeli na komplikovaný pooperační průběh, který vedl k multiorgánovému selhání. Doba pobytu ostatních nemocných na Jednotce pooperační a resuscitační péče byla v průměru 36 hodin ve skupině A a 48 hodin ve skupině B.

3.1.4.1. Krevní ztráty

Krevní ztráty během operace se mezi skupinami signifikantně nelišily (geometrické průměry [95% interval spolehlivosti] – skupina A: 471.2 [409.2, 542.6] ml, skupina B: 527.1 [457.2, 607.7] ml, ($P=0.264$).

Výsledky pooperačních krevních ztrát jsou prezentovány v Tabulce č. 4 a na Obr. č. 12. Kumulativní krevní ztráty (geometrický průměr [95% interval spolehlivosti]) 4 hodiny po operaci byly 86.1 [56,1, 132,2] ml ve skupině A a 135.4 [94,3, 194,4] ml ve skupině B. P hodnota pro test shody geometrických průměrů je 0,107 a pro test shody rozptylů je 0,059. Osm hodin po operaci byly krevní ztráty 199.4 [153,4, 259,2] ml ve skupině A, 261,7 [205,1, 334,0] ml ve skupině B, $P = 0,130$ a $P = 0,050$. Dvacet čtyři hodin po operaci byly krevní ztráty 504.2 [436.0, 583.0] ml ve skupině A, 569.7 [476.0, 681.7] ml ve skupině B, $P = 0,293$ a $P = 0,014$.

3.1.4.2. Krevní transfúze

Během operace 67 pacientů (67 %) nevyžadovalo transfúzi erytrocytárních koncentrátů. Zbývajícím pacientům [skupina A: $n = 14$ (28.6%), skupina B: $n = 19$ (37.3%), $P = 0,400$] bylo převedeno ve skupině A v průměru 546,4 ml a ve skupině B v průměru 584,2 ml erytrocytových koncentrátů ($P = 0,246$).

Počty pacientů, kteří pooperačně vyžadovali transfúzi alogenních krevních derivátů a množství těchto derivátů jsou prezentovány v Tabulce č. 5.

Pooperačně bylo transfundováno erytrocytárními koncentráty 37 pacientů (75,5%) ze skupiny A a 36 pacientů (70,6%) ze skupiny B ($P = 0,655$). Průměrné množství podaných erytrocytárních koncentrátů bylo 662,2 ml ve skupině A a 670,5 ml ve skupině B ($P = 0,882$).

Počet pacientů, kterým byla podána čerstvá zmrazená plazma, se signifikantně lišil mezi skupinami (skupina A: $n = 21$, skupina B: $n = 36$, $P = 0,008$), avšak průměrné množství čerstvé zmrazené plazmy, která byla podána těm pacientům, kteří vyžadovali její převod, byl podobný v obou skupinách [skupina A: 948,4 ml, skupina B: 838,3 ml, $P = 0,376$].

Počet nemocných, kterým byl podán pooperačně koncentrát krevních

destiček, byl nesignifikantně nižší ve skupině A [$n = 9$ (18,4%)] v porovnání se skupinou B [$n = 14$ (27,5%)], $P = 0.345$.

3.1.4.3. Tromboelastometrie

Výsledky tromboelastografických vyšetření (u prvních 80 nemocných zařazených do studie) jsou prezentovány v Tabulce č. 6. V žádném z monitorovaných tromboelastometrických parametrů nebyl nalezen statisticky významný rozdíl mezi skupinami, a to ani v parametrech, které se týkají fibrinolýzy. Maximální lýza (Maximum Lysis) na konci mimotělního oběhu byla průměrně 9,6% ve skupině A a 9,4% ve skupině B ($P = 0,829$). Dvě hodiny po operaci byla průměrná maximální lýza ve skupině A 10,4% a ve skupině B 10,9% ($P = 0,576$) a průměrná hodnota Lysis Onset Time v 60. minutě vyšetření 96,9% v obou skupinách ($P = 0,964$).

3.1.5. Diskuze

Ačkoliv pooperační krevní ztráty ve skupině A (s lokální aplikací tranexamové kyseliny do osrdečnickové dutiny) byly 4 hodiny, 8 hodin a 24 hodin po operaci evidentně nižší v porovnání s kontrolní skupinou B, nedosáhly v žádném čase statistické významnosti. Naše studie byla první studií, která porovnávala pooperační krevní ztráty při současně systémové a lokální/topické aplikaci tranexamové kyseliny. Z těchto důvodů byla kalkulace potřebného počtu pacientů založena na již existujících studiích, které porovnávaly lokální/topickou aplikaci tranexamové kyseliny do perikardiální dutiny s placebem (ve většině případů se týkaly pouze revaskularizačních operací myokardu, nikoliv chirurgie srdečních chlopní a komplexních procedur) (86-89). Metaanalýza těchto studií, která byla vytvořena na našem pracovišti po skočení naší studie LOST a která zahrnovala celkem 371 pacientů, prokázala signifikantní redukci krevních ztrát (za 24 hodin po operaci) u lokálně/topicky léčených pacientů v průměru o 321,6 ml (113). Je pravděpodobné, že pokud by do studie LOST bylo zahrnuto více participantů, byly by rozdíly v krevních ztrátách statisticky významné. V naší studii LOST jsme prokázaly větší variabilitu krevních ztrát ve skupině B, ve které bylo do

osrdečníkové dutiny aplikováno placebo. Rozdíl v testu shody rozptýlů byl hraniční 8 hodin po operaci a 24 hodin po operaci dosáhl jasné statistické významnosti. Za 24 hodin po operaci bývá v mnoha případech odpad z hrudních drénů spíše serosanguinolentní a lze spekulovat o tom, zda se v této době po aplikaci tranexamové kyseliny do perikardu neuplatňují spíše lokální protizánětlivé vlastnosti tranexamové kyseliny (114). Protizánětlivý účinek kyseliny tranexamové jsme v této studii nezkoumali.

Ve studii LOST jsme neprokázali statisticky významný rozdíl v pooperačních transfúzních nárocích (alogenními krevními deriváty), pouze počet pacientů, kterým byla podána čerstvá zmrazená plazma byl statisticky významně nižší ve skupině A, v porovnání s kontrolní skupinou B. Z již výše zmíněné metaanalýzy vyplývá, že významný rozdíl v počtu krevních derivátů (červené krevní řady) nebyl prokázán ani ve studiích s čistě lokální/topickou aplikací tranexamové kyseliny. Statisticky významný rozdíl byl popsán pouze v jedné z těchto studií (88), přičemž koncentrace tranexamové kyseliny v roztoku, který byl v tomto výzkumu aplikován lokálně/topicky, byla jasně nejvyšší (2,0 g / 100 ml) a vyšší, než v naší studii (2,5 g / 250 ml). Domníváme se, že otázka správné koncentrace roztoku obsahujícího tranexamovou kyselinu aplikovaného do perikardiální dutiny by měla být též předmětem dalšího zkoumání.

Na základě výzkumu, který proběhl dříve na našem pracovišti (a který není předmětem této dizertační práce, ačkoliv se na něm podílel i autor této dizertace) jsme se rozhodli zařadit do spektra zkoumaných parametrů též tromboelastometrická měření (55, 115, 116). Tento výzkum prokázal, že v 52,2% případů je u pacientů operovaných s použitím standardního mimotělního oběhu (bez ošetření biokompatibilní vrstvou) a bez aplikace antifibrinolytik jasně prokazatelná hyperfibrinolýza pomocí tromboelastometrie. Ve studii LOST jsme tuto hyperfibrinolýzu tromboelastometricky nedetekovali a nebyl ani rozdíl ve sledovaných parametrech mezi skupinami A a B. Z tohoto, a z výsledků vyšetření D-dimerů, jejichž pooperační hladiny byly stabilní a relativně nízké, usuzujeme,

že dávka tranexamové kyseliny podávané intravenózně byla dostatečná k potlačení systémové hyperfibrinolýzy.

3.1.6. Závěr

V prospektivní, randomizované, dvojitě slepé studii LOST, která měla za cíl zjistit možnou augmentaci systémového podání tranexamové kyseliny pomocí lokální/topické aplikace u pacientů, kteří podstoupili kardiochirurgický výkon na srdečních chlopních, jsme našli jasné rozdíly v pooperačních krevních ztrátách, které však nedosáhly statistické významnosti. Zjistili jsme však statisticky významný rozdíl meziskupinové variability pooperačních krevních ztrát 24 hodin po operaci (větší variabilita v placebové skupině B). Nenalezli jsme rozdíl v pooperačních transfúzních nárocích (erytrocytové koncentráty, čerstvá zmrazené plazmy, koncentráty trombocytů), kromě proporce pacientů vyžadujících podání čerstvé zmrazené plazmy (nižší počet pacientů v léčené skupině A).

Domníváme se, že lokální/topické přidání kyseliny tranexamové k systémové aplikaci může zamezit excesivním krevním ztrátám, avšak doporučení pro rutinní použití vyžaduje další klinické studie. Předmětem dalšího výzkumu by měla být též otázka koncentrace roztoku obsahujícího tranexamovou kyselinu, který je aplikován do perikardiální dutiny.

4. Souhrn výsledků

Předmětem dizertační práce je prospektivní, randomizovaná, dvojitě slepá studie LOST (LOcal and Systemic application of Tranexamic acid in heart valve surgery), která měla za cíl zjistit možnou augmentaci systémového podání tranexamové kyseliny (1 g před kožním řezem, kontinuálně 400 mg/hod.) pomocí lokální/topické aplikace u pacientů, kteří podstoupili kardiochirurgický výkon na srdečních chlopních. Do studie bylo zařazeno 100 pacientů, kteří byli randomizováni do 2 skupin (A, n = 49; B, n = 51). Před uzávěrem sternotomie byl pacientům do osrdečnickové dutiny aplikován studijní roztok (skupina A: 250 ml fyziologického roztoku +2,5 g tranexamové kyseliny, placebová skupina B: 250 ml fyziologického roztoku).

Kumulativní krevní ztráty za 4 hodiny po operaci (geometrické průměry [95% intervaly spolehlivosti]) byly 86,1 [56,1, 132,2] ml ve skupině A a 135,4 [94,3, 194,4] ml ve skupině B, test shody geometrických průměrů $P = 0,107$, test shody rozptylů $P = 0,059$. Za 8 hodin po operaci byly krevní ztráty ve skupině A 199,4 [153,4, 259,2] ml a ve skupině B 261,7 [205,1, 334,0] ml, $P = 0,130$, respektive $P = 0,050$. Za 24 hodin po operaci byly krevní ztráty ve skupině A 504,2 [436,0, 583,0] ml a ve skupině B 569,7 [476,0, 681,7] ml, $P = 0,293$, respektive $P = 0,014$. Evidentní rozdíly v pooperačních krevních ztrátách tedy nedosáhly statistické významnosti, avšak variabilita krevních ztrát byla ve skupině B (placebo) 24 hodin po operaci signifikantně vyšší. Počet pacientů, kterým byla pooperačně podána čerstvá zmrazená plazma, byl signifikantně nižší ve skupině A (A, n = 21, B, n = 36, $P = 0,008$).

Summary of the results

The topic of this dissertation thesis is a prospective, randomized, double blind study LOST (LOcal and Systemic application of Tranexamic acid in heart valve surgery) which was performed to examine a possible augmentation of systemic administration of tranexamic acid (1g before skin incision, continuously 400mg/hour) by additional topical application during heart valve surgery (predominantly complex - combined procedures) in the post-aprotinin era.

One-hundred patients were enrolled in the study and all the patients were given tranexamic acid intravenously. The participants were randomized into two groups (A, n = 49; B, n = 51), and before commencing the sternal suturing, the study solution (group A: 250 ml of normal saline + tranexamic acid 2.5 g, placebo group B: 250 ml of normal saline) was poured into the pericardial cavity.

The cumulative blood loss (geometric means [95% confidence intervals]) 4 h after the surgery was 86.1 [56.1, 132.2] ml in group A, and 135.4 [94.3, 194.4] in group B, test for equality of geometric means $P = 0.107$, test for equality of variances $P = 0.059$. Eight hours after the surgery, the blood loss was 199.4 [153.4, 259.2] ml in group A, 261.7 [205.1, 334.0] ml in group B, $P = 0.130$ and $P = 0.050$, respectively. Twentyfour hours postoperatively the blood loss was 504.2 [436.0, 583.0] ml in group A, 569.7 [476.0, 681.7] ml in group B, $P = 0.293$ and $P = 0.014$, respectively. We did not detected statistically significant diferencies in postoperative blood lost, however, the variability of blood lost was statistically higher 24 hours postoperatively in group B (placebo group). The proportion of patients transfused postoperatively by fresh frozen plasma differed significantly between the two study groups (group A: n = 21, group B: n = 36, $P = 0.008$).

Tabulka č. 2. Základní demografické, předoperační hematologické a intraoperační charakteristiky skupin A a B

		Skupina A (n=49)	Skupina B (n=51)	P hodnota
Věk (roky)	aritm.	71,1 (68,7, 73,4)	71,1 (68,7, 73,5)	0,983
Pohlaví (muži/ženy) (počet pacientů, procenta)		28 (57,1%) / 21	26 (51,0%) / 25	0,554
Váha (kg)	aritm.	81,7 (77,4, 85,9)	80,0 (75,1, 84,8)	0,594
Aditivní EuroSCORE	aritm.	6,47 (5,73, 7,21)	6,08 (5,47, 6,69)	0,412
Logistické EuroSCORE	geom.	5,90 (4,72, 7,36)	5,27 (4,37, 6,36)	0,440
Ejekční frakce levé komory srdeční	aritm.	52,3 (48,7, 55,8)	55,0 (51,9, 58,0)	0,247
Hematokrit	aritm.	41,44 (40,37, 42,51)	40,40 (39,15, 41,66)	0,210
Hemoglobin (g/dl)	geom.	13,63 (13,26, 14,02)	13,38 (12,95, 13,83)	0,394
Počet trombocytů (10 ⁹ /l)	geom.	216,1 (197,4, 236,6)	217,2 (202,0, 233,6)	0,930
Fibrinogen (g/l)	geom.	4,25 (3,98, 4,53)	3,93 (3,68, 4,19)	0,090
aPTT (sek.)	geom.	36,41 (35,03, 37,85)	35,93 (34,98, 36,90)	0,564
INR	geom.	1,11 (1,08, 1,14)	1,10 (1,08, 1,13)	0,671
D-dimery (ng/ml)	geom.	549,8 (455,6, 663,5)	515,9 (388,0, 686,0)	0,706
Doba operace (min.)	geom.	234,2 (212,4, 258,1)	247,4 (227,5, 268,9)	0,392
Doba mimotělního oběhu (min.)	geom.	84,9 (73,7, 98,0)	86,2 (76,4, 97,4)	0,870
Čas svorky na aortu (min.)	geom.	64,9 (56,4,74,6)	65,9 (58,8,73,9)	0,863

Data jsou prezentována jako aritmetické průměry (aritm.) nebo geometrické průměry (geom.) a 95% intervaly spolehlivosti.

Tabulka č. 3. Výsledky hematologických a hemokoagulačních vyšetření na konci mimotělního oběhu, 2 hodiny a 24 hodiny po operaci

		Skupina A (n=49)	Skupina B (n=51)	P hodnota
Konec mimotělního oběhu				
Hematokrit	aritm.	27,93 (26,80, 29,08)	27,51 (26,48, 28,54)	0,578
Hemoglobin (g/dl)	geom.	9,19 (8,85, 9,54)	9,12 (8,78, 9,47)	0,777
Počet trombocytů (10 ⁹ /l)	geom.	133,4 (116,7, 152,5)	135,6 (120,5, 152,6)	0,852
Fibrinogen (g/l)	geom.	2,44 (2,25, 2,65)	2,37 (2,20, 2,55)	0,584
aPTT (sek.)	geom.	234,9 (215,8, 255,8)	232,0 (213,0, 252,7)	0,835
INR	geom.	2,56 (2,32, 2,81)	2,56 (2,30, 2,83)	0,999
D-dimery (ng/ml)	geom.	466,4 (388,9, 559,3)	422,8 (324,0, 551,7)	0,549
2 hodiny po operaci				
Hematokrit	aritm.	30,52 (29,33, 31,71)	31,06 (29,09, 33,03)	0,644
Hemoglobin (g/dl)	geom.	10,04 (9,66, 10,44)	10,15 (9,76, 10,56)	0,695
Počet trombocytů (10 ⁹ /l)	geom.	140,4 (126,6, 155,6)	136,7 (124,3, 150,3)	0,703
Fibrinogen (g/l)	geom.	2,78 (2,59, 2,99)	2,68 (2,48, 2,90)	0,500
aPTT (sek.)	geom.	38,3 (35,2, 41,5)	36,7 (35,4, 38,0)	0,344
INR	geom.	1,52 (1,45, 1,59)	1,53 (1,45, 1,61)	0,856
24 hodin po operaci				
Hematokrit	aritm.	31,32 (30,30, 32,35)	30,91 (30,05, 31,77)	0,534
Hemoglobin (g/dl)	geom.	10,34 (10,01, 10,69)	10,23 (9,96, 10,51)	0,620
Počet trombocytů (10 ⁹ /l)	geom.	120,1 (108,9, 132,5)	119,8 (110,1, 130,3)	0,964
Fibrinogen (g/l)	geom.	3,92 (3,69, 4,17)	4,07 (3,80, 4,35)	0,432
aPTT (sek.)	geom.	42,2 (40,2, 44,4)	45,3 (41,8, 49,2)	0,143
INR	geom.	1,32 (1,29, 1,36)	1,27 (1,15, 1,39)	0,387
D-dimery (ng/ml)	geom.	474,6 (397,3, 567,0)	570,5 (460,3, 707,0)	0,187

Data jsou prezentována jako aritmetické průměry (aritm.) nebo geometrické průměry (geom.) a 95% intervaly spolehlivosti.

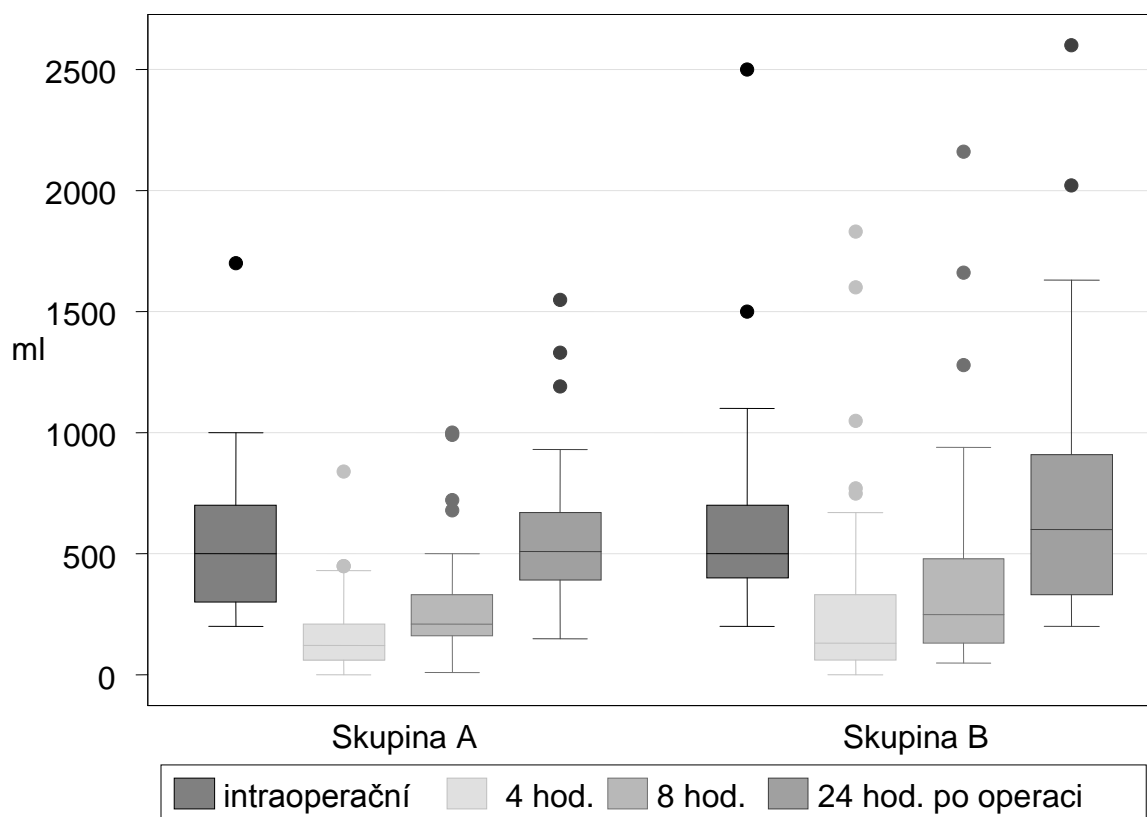
Tabulka č. 4. Kumulativní krevní ztráty (ml) 4 hodiny, 8 hodin a 24 hodin po operaci

Pooperační čas	Skupina A (n=49)	Skupina B (n=51)	<i>P</i> hodnota*	<i>P</i> hodnota**
4 hodiny	86,1 (56,1, 132,2)	135,4 (94,3, 194,4)	0,107	0,059
8 hodin	199,4 (153,4, 259,2)	261,7 (205,1, 334,0)	0,130	0,050
24 hodin	504,2 (436,0, 583,0)	569,7 (476,0, 681,7)	0,293	0,014

Data jsou prezentována jako geometrické průměry a 95% intervaly spolehlivosti

*test shody geometrických průměrů

**test shody rozptylů



Obr. č. 12. Intraoperační a kumulativní pooperační krevní ztráty 4, 8 a 24 hodin po operaci. Rozdíly mezi skupinami v testu shody geometrických průměrů jsou bez statistické významnosti, rozdíly v testu shody rozptýlů jsou hraniční 8 hodin po operaci ($P = 0,050$) a statisticky významné 24 hodin po operaci ($P = 0,014$).

Tabulka č. 5. Pooperační transfúzní nároky

	Skupina A (n=49)	Skupina B (n=51)	P hodnota
Erytrocytové koncentráty			
počet (%) transfundovaných pacientů	37 (75,5 %)	36 (70,6 %)	0,655
medián – všichni pacienti – (25-75 percentil) [maximum]	540 (325-600) [1680]	560 (0-610) [1470]	0,783
geometrický průměr (95% CI) – transfundovaní pacienti	662,2 (584,7, 749,9)	670,5 (598,0, 751,8)	0,882
Čerstvá zmrazená plazma			
počet (%) transfundovaných pacientů	21 (42,9 %)	36 (70,6 %)	0,008
medián – všichni pacienti – (25-75 percentil) [maximum]	0 (0-900) [2310]	520 (0-1000) [1890]	0,045
geometrický průměr (95% CI) – transfundovaní pacienti	948,4 (744,4, 1208,4)	838,3 (710,8, 988,6)	0,376
Trombocytové koncentráty			
počet (%) transfundovaných pacientů	9 (18,4 %)	14 (27,5 %)	0,345
medián – všichni pacienti – (25-75 percentil) [maximum]	0 (0-0) [420]	0 (0-170) [730]	0,244
geometrický průměr (95% CI) – transfundovaní pacienti	212,7 (172,6, 262,2)	243,4 (192,5, 307,7)	0,393

Data jsou prezentována v ml, pokud není uvedeno jinak.

Tabulka č. 6. Porovnání výsledků tromboelastometrických vyšetření

Čas / Parametr		Skupina A (n=39)	Skupina B (n=41)	P hodnota
Předoperačně				
CT [sek]	geom.	68,9 (61,0, 77,8)	61,4 (55,5, 67,9)	0,143
CFT [sek]	geom.	68,7 (62,9, 75,0)	69,8 (63,4, 77,0)	0,797
MCF [mm]	aritm.	67,4 (65,9, 68,9)	65,5 (63,7, 67,3)	0,116
Alpha-angle [°]	aritm.	76,4 (74,9, 77,9)	76,0 (74,6, 77,4)	0,686
LOT (30 min.) [%]	aritm.	98,9 (98,6, 99,2)	98,8 (98,4, 99,2)	0,765
LOT (45 min.) [%]	aritm.	97,3 (96,7, 97,9)	97,1 (96,5, 97,7)	0,626
LOT (60 min.) [%]	aritm.	95,0 (94,1, 95,8)	94,7 (93,8, 95,5)	0,595
maximum lysis [%]	arithm.	13,0 (11,5, 14,5)	13,6 (12,2, 15,0)	0,56
Konec mimotělního oběhu				
CT [sek]	geom.	101,7 (84,3, 122,7)	99,9 (88,4, 112,8)	0,867
CFT [sek]	geom.	95,6 (85,8, 106,5)	98,2 (89,0, 108,4)	0,705
MCF [mm]	aritm.	61,8 (60,7, 62,9)	59,7 (57,5, 61,9)	0,094
Alpha-angle [°]	aritm.	71,3 (68,9, 73,8)	69,3 (66,1, 72,6)	0,324
LOT (30 min.) [%]	aritm.	99,0 (98,7, 99,3)	99,2 (98,9, 99,5)	0,441
LOT (45 min.) [%]	aritm.	98,5 (98,2, 98,9)	98,7 (98,3, 99,0)	0,635
LOT (60 min.) [%]	aritm.	97,4 (96,9, 98,0)	97,6 (97,0, 98,1)	0,753
maximum lysis [%]	aritm.	9,6 (8,3, 10,8)	9,4 (8,3, 10,5)	0,829
2 hodiny po operaci				
CT [sek]	geom.	75,2 (67,2, 84,0)	85,3 (72,1, 100,9)	0,215
CFT [sek]	geom.	86,7 (79,5, 94,6)	91,2 (79,8, 104,3)	0,529
MCF [mm]	aritm.	64,2 (62,6, 65,8)	62,3 (60,6, 64,2)	0,125
Alpha-angle [°]	aritm.	72,5 (70,9, 74,2)	70,9 (68,1, 73,7)	0,308
LOT (30 min.) [%]	aritm.	99,0 (98,7, 99,3)	99,2 (98,9, 99,5)	0,326
LOT (45 min.) [%]	aritm.	98,5 (98,1, 98,9)	98,5 (98,1, 98,8)	0,927
LOT (60 min.) [%]	aritm.	96,9 (96,3, 97,5)	96,9 (96,2, 97,5)	0,964
maximum lysis [%]	aritm.	10,4 (9,2, 11,6)	10,9 (9,7, 12,1)	0,576

Data jsou prezentována jako aritmetické průměry (aritm.) nebo geometrické průměry (geom.) a 95% intervaly spolehlivosti. CT clotting time, srážecí čas, CFT clot formation time, čas k vytvoření koagula, MCF maximum clot firmness, maximální velikost koagula, LOT lysis onset time, míra lýzy lýzy koagula v určeném čase (30 min.,45 min.,60min.), signifikantní lýza koagula je difinována jako pokles amplitudy minimálně o 15%.

5. Použitá literatura:

1. **Koch CG, Li L, Duncan AI, Mihaljevic T, Cosgrove DM, Loop FD, Starr NJ, Blackstone EH.:** Morbidity and mortality risk associated with red blood cell and blood-component transfusion in isolated coronary artery bypass grafting. *Crit Care Med.* 2006, 34(6):1608-16.
2. **Dacey LJ, Munoz JJ, Baribeau YR, Johnson ER, Lahey SJ, Leavitt BJ, Quinn RD, Nugent WC, Birkmeyer JD, O'Connor GT.:** Re-exploration for hemorrhage following coronary artery bypass grafting: Incidence and risk factors. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *Arch Surg.* 1998, 133(4):442-7.
3. **Jimenez JJ, Iribarren JL, Raya JM, Nassar I, Lorente L, Perez R, Brouard M, Lorenzo JM, Alarco B, Martinez R, Mora ML.:** Factors associated with excessive bleeding in cardiopulmonary bypass patients: A nested case-control study. *J Cardiothorac Surg* 2007, 10(4): 2-17.
4. **Cvachovec K, Horacek M, Vislocky I.:** A retrospective survey of fibrinolysis as an indicator of poor outcome after cardiopulmonary bypass and a possible early sign of systemic inflammatory syndrome. *Eur J Anaesthesiol.* 2000, 17(3):173-6.
5. **Moulton MJ, Creswell LL, Mackey ME, Cox JL, Rosenbloom M.:** Reexploration for bleeding is a risk factor for adverse outcomes after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996, 111(5):1037-46.
6. **Welsby IJ, Podgoreanu MV, Phillips-Bute B, Mathew JP, Smith PK, Newman MF, Schwinn DA, Stafford-Smith M.:** Genetic factors contribute to bleeding after cardiac surgery. *J Thromb Haemost.* 2005, 3(6):1206-12.
7. **Nuttall GA, Henderson N, Quinn M, Blair C, Summers L, Williams BA, Oliver WC, Santrach PJ.:** Excessive bleeding and transfusion in a prior

cardiac surgery is associated with excessive bleeding and transfusion in the next surgery. *Anesth Analg*. 2006, 102(4):1012-7.

8. Schmidt A.: Neue Untersuchungen ueber die Fasserstoffesgerinnung. *Pflüger's Archiv für die gesamte Physiologie* 1872, 6: 413–538.

9. Schmidt A.: Zur Blutlehre. 1892; Leipzig, FCW Vogel.

10. Arthus M, Pages C.: Nouvelle theorie chimique de la coagulation du sang. *Arch Physiol Norm Pathol*. 1890, 5: 739–46.

11. Shapiro SS.: Treating thrombosis in the 21st century. *N Engl J Med*. 2003, 349(18): 1762–4.

12. Brewer DB.: Max Schultze (1865), G. Bizzozero (1882) and the discovery of the platelet. *Br J Haematol*. 2006, 133 (3): 251–8.

13. Morawitz P.: Die Chemie der Blutgerinnung. *Ergebn Physiol* 1905, 4: 307–422.

14. Giangrande PL.: Six characters in search of an author: the history of the nomenclature of coagulation factors. *Br J Haematol*. 2003, 121 (5): 703–12.

15. Wright IS.: The Nomenclature of Blood Clotting Factors. *Can Med Assoc J*, 1962, 86 (8): 373–4.

16. Giangrande PL.: Six characters in search of an author: the history of the nomenclature of coagulation factors. *Br J Haematol*. 2003, 121(5):703-12.

17. Furie B, Furie BC.: Molecular and cellular biology of blood coagulation. *N Engl J Med*. 1992, 19;326(12):800-6.

18. Harker LA, Hanson SR, Runge MS.: Thrombin hypothesis of thrombus generation and vascular lesion formation. *Am J Cardiol*. 1995, 23;75(6):12B-17B.

- 19. Turpie AGG, Weitz JI, Hirsh J.:** Advances in antithrombotic therapy: novel agents. *Thromb Haemost.* 1995, 74(1):565-71.
- 20. Davie EW, Fujikawa K, Kiesel W.:** The coagulation cascade: initiation, maintenance, and regulation. *Biochemistry.* 1991, 29;30(43):10363-70.
- 21. Sadler JE.:** "Biochemistry and genetics of von Willebrand factor". *Annu. Rev. Biochem.* 1998, 67: 395–424.
- 22. Blombäck B, Blombäck M, Henschen A, Hessel B, Iwanaga S, Woods KR.:** N- terminal disulphide knot of human fibrinogen. *Nature.* 1968, 13;218(5137):130-4.
- 23. Henschen A.:** S. sulfo-derivatives of fibrinogen and fibrin: preparations and general properties. *Arkiv Kemi* 1963, 22: 1.
- 24. Blombäck B, Hessel B, Hogg D, Therkildsen L.:** A two-step fibrinogen-fibrin transition in blood coagulation. *Nature.* 1978, 12;275(5680):501-5.
- 25. Hurlet-Jensen A, Cummins HZ, Nossel HL.:** Fibrin polymerization and release of fibrinopeptide B by thrombin. *Thromb Res.* 1982,15;27(4):419-27.
- 26. Chen R, Doolittle RF.:** Identification of the polypeptide chains involved in the cross-linking of fibrin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1969, 63(2):420-7.
- 27. Cesarman-Maus G, Hajjar KA.:** Molecular mechanisms of fibrinolysis. *Br J Haematol.* 2005, 129(3):307-21.
- 28. Silbernagl S, Despopoulos A.:** Atlas fyziologie člověka. Translated by Eliana Travnickova., 2. čes. vyd. Praha, 352 s. 1993.

- 29. Kristensen P, Larsson LI, Nielsen LS, Grøndahl-Hansen J, Andreasen PA, Danø K.:** Human endothelial cells contain one type of plasminogen activator. *FEBS Lett.* 1984, 12;168(1):33-7.
- 30. Hart PH, Vitti GF, Burgess DR, Singleton DK, Hamilton JA.:** Human monocytes can produce tissue-type plasminogen activator. *J Exp Med.* 1989, 169(4): 1509–1514.
- 31. Huber K, Kirchheimer JC, Korninger C, Binder BR.:** Hepatic synthesis and clearance of components of the fibrinolytic system in healthy volunteers and in patients with different stages of liver cirrhosis. *Thromb Res.* 1991, 62(5):491-500.
- 32. Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P, Lang ES, Nguyen-Huynh MN, Schwartz NE, Sonnenberg FA, Schulman S, Vandvik PO, Spencer FA, Alonso-Coello P, Guyatt GH, Akl EA.:** American College of Chest Physicians: Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical, *Chest.* 2012, 141(2 Suppl):e601S-36S.
- 33. Goldstein P, Wiel E.:** Management of prehospital thrombolytic therapy in ST-segment elevation acute coronary syndrome (<12 hours). *Minerva Anesthesiol.* 2005, 71(6):297-302.
- 34. Tappy L, Hauert J, Bachmann F.:** Effects of hypoxia and acidosis on vascular plasminogen activator release in the pig ear perfusion system. *Thromb Res.* 1984, 33(2):117-24.
- 35. Smith D, Gilbert M, Owen WG.:** Tissue plasminogen activator release in vivo in response to vasoactive agents., *Blood.* 1985, 66(4):835-9.

- 36. Fantil P, Simon SE.:** Fibrinolysis following electrically induced convulsions. *Aust J Exp Biol Med Sci.* 1948, 26(6):521-9.
- 37. Larsson PT, Wiman B, Olsson G, Angelin B, Hjemdahl P.:** Influence of metoprolol treatment on sympatho-adrenal activation of fibrinolysis. *Thromb Haemost.* 1990, 63(3):482-7.
- 38. Saksela O, Rifkin DB.:** Cell-associated plasminogen activation: regulation and physiological functions. *Annu Rev Cell Biol.* 1988, 4:93-126.
- 39. Kristensen P, Larsson LI, Nielsen LS, Grøndahl-Hansen J, Andreasen PA, Danø K.:** Human endothelial cells contain one type of plasminogen activator. *FEBS Lett.* 1984, 168(1):33-7.
- 40. Müllertz S, Clemmensen I.:** The primary inhibitor of plasmin in human plasma. *Biochem J.* 1976, 159(3):545-53.
- 41. Aoki N, Harpel PC.:** Inhibitors of the fibrinolytic enzyme system. *Semin Thromb Hemost.* 1984, 10(1):24-4.
- 42. Medcalf RL, Kruithof EK, Schleuning WD.:** Plasminogen activator inhibitor 1 and 2 are tumor necrosis factor/cachectin-responsive genes. *J Exp Med.* 1988, 168(2):751-9.
- 43. Sprengers ED, Kluft C.:** Plasminogen activator inhibitors. *Blood.* 1987, 69(2):381-7.
- 44. Chmielewska J, Ranby M, Wiman B.:** Evidence for a rapid inhibitor to tissue plasminogen activator in plasma. *Thromb Res.* 1983, 31(3):427-36.
- 45. Raum D, Marcus D, Alper CA, Levey R, Taylor PD, Starzl TE.:** Synthesis of human plasminogen by the liver. *Science.* 1980, 208(4447):1036-7.

- 46. Barnhart MI, Riddle JM.:** Cellular localization of profibrinolyzin (plazminogen). *Blood*. 1963, 21:306-21.
- 47. Wallen P, Wiman B.:** Characterization of human plazminogen. I. On the relationship between different molecular forms of plazminogen demonstrated in plazma and found in purified preparations. *Biochim Biophys Acta*. 1970, 221(1):20-30.
- 48. Schoenhard JA, Smith LH, Painter CA, Eren M.:** Regulation of the PAI-1 promoter by circadian clock components: differential activation by BMAL1 and BMAL2. *J Mol Cell Cardiol*. 2003, 35(5):473-81.
- 49. Thogersen AM, Jansson J-H, Boman K, Nilsson TK.:** High plazminogen activator inhibitor and tissue plazminogen activator levels in plazma precede a first myocardial infarction in both men and women. *Circulation*. 1998, 98(21):2241-7.
- 50. Cesarman-Maus G, Hajjar KA.:** Molecular mechanisms of fibrinolysis. *Br J Haematol*. 2005, 129(3):307-21.
- 51. Devaraj S, Xu DY, Jialal I.:** C-reactive protein increases plazminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation*. 2003, 107(3):398-404.
- 52. Bajzar L, Morser J, Nesheim M.:** TAFI, or plazma procarboxypeptidase B, couples the coagulation and fibrinolytic cascades through the thrombin-thrombomodulin complex. *J Biol Chem*. 1996, 271(28):16603-8.
- 53. Schneider M, Nagashima M, Knappe S, Zhao L, Morser J, Nesheim M.:** Amino acid residues in the P6-P'3 region of thrombin-activable fibrinolysis inhibitor (TAFI) do not determine the thrombomodulin dependence of TAFI activation. *J Biol Chem*. 2002, 277(12):9944-51.

- 54. Biglioli P, Cannata A, Alamanni F, Naliato M, Porqueddu M, Zanobini M, Tremoli E, Parolari A.:** Biological effects of off-pump vs. on-pump coronary artery surgery: focus on inflammation, hemostasis and oxidative stress. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003, 24(2):260-9.
- 55. Vanek, T., Jares, M., Snircova, J., Maly, M.:** Fibrinolysis in coronary artery surgery:detection by thromboelastography. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2007, 6(6):700-4.
- 56. Beattie WS, Karkouti K.:**The post-BART anti-fibrinolytic dilemma? *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2011, 25(1):3-5.
- 57. Jansen NJG, Oeveren W van, Brouk L v d, Oudemans-van Straaten HM, Stoutenbeek CP, Chang Noek Joen M, Roozendaal KJ, Eysman L, Wildevuur ORH:** Inhibition by dexamethasone of the reperfusion phenomena in cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1991, 102(4):515-25.
- 58. Risberg B.:** Fibrinolysis and its relation to surgical pathophysiology. In: Nilsson TK, Boman K, Jansson JH (eds) *Clinical aspects of fibrinolysis*, 1991 Almquist & Wiksell International, Stockholm, 159-179.
- 59. Ranucci M, Isgrò G.:**Minimally invasive cardiopulmonary bypass: does it really change the outcome?, *Crit Care.* 2007, 11(2): R45
- 60. Aoki N, Sakata Y, Matsuda M, Tateno K.:** Fibrinolytic states in a patient with congenital deficiency of alpha 2-plazmin inhibitor. *Blood.* 1980, 55(3): 483-8.
- 61. Hartert H.:** Blutgerinnungstudien mit der Thrombelastographie, einem neuen Untersuchungsverfahren. *Klin Wochenschr.* 1948, 26(37-38):577-83.

- 62. Reinhöfer M, Brauer M, Franke U, Barz D, Marx G, Lösche W.:** The value of rotation thromboelastometry to monitor disturbed perioperative haemostasis and bleeding risk in patients with cardiopulmonary bypass. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2008, 19(3):212-9.
- 63. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Beattie WS, Callum JL, Cheng D, Dupuis JY, Kent B, Mazer D, Rubens FD, Sawchuk C, Yau TM; Reducing Bleeding in Cardiac Surgery (RBC) Research Group.:** Variability and predictability of large-volume red blood cell transfusion in cardiac surgery: a multicenter study. *Transfusion*. 2007, 47(11):2081-8.
- 64. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, Beattie WS, Abdelnaem E, McCluskey SA, Ghannam M, Yeo E, Djaiani G, Karski J.:** The independent association of massive blood loss with mortality in cardiac surgery. *Transfusion*. 2004, 44(10):1453-62.
- 65. Hersch SL, Kunelis T, Francis RB Jr.:** The pathogenesis of accelerated fibrinolysis in liver cirrhosis: a critical role for tissue plasminogen activator inhibitor. *Blood*. 1987, 69(5):1315-9.
- 66. Levi M, Cromheecke ME, de Jonge E, Prins MH, de Mol BJ, Briet E, Buller HR.:** Pharmacological strategies to decrease excessive blood loss in cardiac surgery: A meta-analysis of clinically relevant endpoints. *Lancet*. 1999, 354(9194):1940-7.
- 67. Carless PA, Moxey AJ, Stokes BJ, Henry DA.:** Are antifibrinolytic drugs equivalent in reducing blood loss and transfusion in cardiac surgery? A meta-analysis of randomized head-to-head trials. *BMC Cardiovasc Disord*. 2005, (4)5:19.
- 68. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, Hunt BJ, Komadina R, Nardi G, Neugebauer E, Ozier Y, Riddez L, Schultz A, Stahel PF, Vincent JL, Spahn DR.:** Task Force for

Advanced Bleeding Care in Trauma. Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline. Crit Care. 2010;14(2):R52

69. Thorsen S.: Differences in the binding to fibrin of native plasminogen and plasminogen modified by proteolytic degradation: influence of omega-aminocarboxylic acids. Biochim Biophys Acta. 1975, 393(1):55-65.

70. Hoylaerts M, Lijnen HR, Collen D.: Studies on the mechanism of the antifibrinolytic action of tranexamic acid. Biochim Biophys Acta. 1981, 673(1):75-85.

71. Levy JH.: Pharmacologic preservation of hemostatic system during cardiac surgery. Ann Thorac Surg. 2001, 72(5):1814-20.

72. Thiagarajamurthy S, Levine A, Dunning J.: Does prophylactic tranexamic acid safely reduce bleeding without increasing thrombotic complications in patients undergoing cardiac surgery? Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2004, 3(3):489-94.

73. Vanek T, Jares M, Fajt R, Straka Z, Jirasek K, Kolesar M, Brucek P, Maly M.: Fibrinolytic inhibitors in off-pump coronary surgery: a prospective, randomized, double-blind TAP study (tranexamic acid, aprotinin, placebo). Eur J Cardiothorac Surg. 2005, 28(4):563-8..

74. Jares, M., Vanek, T., Straka, Z., Brucek, P.: Tranexamic acid reduces bleeding after off-pump coronary artery bypass grafting. J Cardiovasc Surg (Torino). 2003, 44(2):205-8.

75. Casati V, Della Valle P, Benussi S, Franco A, Gerli C, Baili P, Alfieri O, D'Angelo A.: Effects of tranexamic acid on postoperative bleeding and related hematological variables in coronary surgery: comparison between on-pump and off-pump techniques. J Thorac Cardiovasc Surg. 2004, 128(1):83-91.

76. Murphy GJ, Mango E, Lucchetti V, Battaglia F, Catapano D, Rogers CA, Angelini GD.: A randomized trial of tranexamic acid in combination with cell salvage plus a meta-analysis of randomized trials evaluating tranexamic acid in off -pump coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006, 132(3):475-80.

77. Henry D, Carless P, Fergusson D, Laupacis A.: The safety of aprotinin and lysine-derived antifibrinolytic drugs in cardiac surgery: a meta-analysis. *CMAJ.* 2009, 180(2):183-93.

78. Aminocaproic acid, 15th edition Mosby's Drug Consult, 2005.

79. McNicol GP, Fletcher AP, Alkjaersig N, Sherry S.: The absorption, distribution, and excretion of E-aminocaproic acid following oral or intravenous administration to man. *J Lab Clin Med.* 1962, 59:15-24.

80. Andersson L, Nilsson IM, Niléhn JE, Hedner U, Granstrand B, Melander B.: Experimental and clinical studies on AMCA, the antifibrinolytically active isomer of p-aminomethyl cyclohexane carboxylic acid. *Scand J Haematol.* 1965, 2(3):230-47.

81. Ngaage DL, Bland JM.: Lessons from aprotinin: is the routine use and inconsistent dosing of tranexamic acid prudent? Meta-analysis of randomised and large matched observational studies. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010, 7(6):1375-83.

82. Wang G, Xie G, Jiang T, Wang Y, Wang W, Ji H, Liu M, Chen L, Li L.: Tranexamic Acid Reduces Blood Loss After Off-Pump Coronary Surgery: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Anesth Analg.* 2011, 115(2):239-43.

83. Adler Ma SC, Brindle W, Burton G, Gallacher S, Hong FC, Manelius

I, Smith A, Ho W, Alston RP, Bhattacharya K.: Tranexamic acid is associated with less blood transfusion in off-pump coronary artery bypass graft surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2011, 25(1):26-35.

84. Tabuchi N, de Haan J, Boonstra PW, van Oeveren W.: Activation of fibrinolysis in the pericardial cavity during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993, 106(5):828-33.

85. Khalil PN, Ismail M, Kalmar P, von Knobelsdorff G, Marx G.: Activation of fibrinolysis in the pericardial cavity after cardiopulmonary bypass. *Thromb Haemost.* 2004, 92(3):568-74.

86. De Bonis M, Cavaliere F, Alessandrini F, Lapenna E, Santarelli F, Moscato U, Schiavello R, Possati GF.: Topical use of tranexamic acid in coronary artery bypass operations:a double-blind prospective, randomized, placebo.controlled study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000, 119(3):575-80.

87. Baric D, Biocina B, Unic D, Sutlic Z, Rudez I, Vrca VB, Brkic K, Ivkovic M.: Topical use of antifibrinolytic agents reduces postoperative bleeding: a double-blind, prospective, randomized study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007, 31(3):366-71.

88. Abul-Azm A, Abdullah KM.: Effect of topical tranexamic acid in open heart surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 2006, 23(5):380-4.

89. Fawzy H, Elmistekawy E, Bonneau D, Latter D, Errett L.: Can local application of Tranexamic acid reduce post-coronary bypass surgery blood loss? A randomized controlled trial. *J Cardiothorac Surg.* 2009, 18;4:25.

90. Martin K, Wiesner G, Breuer T, Lange R, Tassani P.: The risk of aprotinin and tranexamic acid in cardiac surgery:A one-year follow up of

1188 patients. *Anesth Analg*. 2008, 107(6):1783-90.

91. Bell D, Marasco S, Almeida A, Rowland M.: Tranexamic Acid in cardiac surgery and postoperative seizures: a case report series. *Heart Surg Forum*. 2010, 13(4):257-9.

92. Morozov IA, Charnaia MA, Gladysheva VG.: Effects of aminocaproic acid and small-dose trasilol on blood loss after cardiac surgery with extracorporeal circulation. *Anesteziol Reanimatol*. 2005, (4):58-60.

93. Lobato RL, Despotis GJ, Levy JH, Shore-Lesserson LJ, Carlson MO, Bennett-Guerrero E.: Anticoagulation management during cardiopulmonary bypass: A survey of 54 North American Institutions, *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010, 139(6):1665-6.

94. Wysenbeek AJ, Sella A, Blum I, Yeshurun D.: Acute delirious state after epsilon-amino caproic acid administration. *Clin Toxicol*. 1979, 14(1):93-5.

95. Galassi G, Gibertoni M, Corradini L, Colombo A.: Why may epsilon - aminocaproic acid (EACA) induce myopathy in man? Report of a case and literature review. *Ital J Neurol Sci*. 1983, 4(4):489-92.

96. Sodha NR, Boodhwani M, Bianchi C, Ramlawi B, Sellke FW.: Aprotinin in cardiac surgery. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2006, 4(2):151-60.

97. Royston D, Taylor KM, Bidstrup BP, Sapsford RN.: Effect of aprotinin on need for blood transfusion after repeat open-heart surgery. *Lancet*. 1987, 2(8571):1289-91.

98. Karkouti K, Beattie WS, Dattilo KM, McCluskey SA, Ghannam M, Hamdy A, Wijesundera DN, Fedorko L, Yau TM.: A propensity score

case-control comparison of aprotinin and tranexamic acid in high-transfusion-risk cardiac surgery. *Transfusion*. 2006, 46(3):327-38.

99. Mangano DT, Tudor IC, Dietzel C.: The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2006, 354(4):353-65

100. Mangano DT, Miao Y, Vuylsteke A, Tudor IC, Juneja R, Filipescu D, Hoefft A, Fontes ML, Hillel Z, Ott E, Titov T, Dietzel C, Levin J.: Mortality associated with aprotinin during 5 years following coronary artery bypass graft surgery. *JAMA*. 2007, 297(5):471-9.

101. Kuitunen A, Hiippala S, Vahtera E, Rasi V, Salmenpera M.: The effects of aprotinin and tranexamic acid on thrombin generation and fibrinolytic response after cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005, 49(9):1272-9.

102. McEvoy MD, Reeves ST, Reves JG, Spinale FG.: Aprotinin in cardiac surgery: a review of conventional and novel mechanisms of action. *Anesth Analg*. 2007, 105(4):949-62.

103. Day JR, Landis RC, Taylor KM.: Aprotinin and the protease activated receptor 1 thrombin receptor: antithrombosis, inflammation, and stroke reduction. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2006, 10(2):132-42.

104. Fergusson DA, Hebert PC, Mazer CD, Fremes S, MacAdams C, Murkin JM, Teoh K, Duke PC, Arellano R, Blajchman MA, Bussieres JS, Cote D, Karski J, Martineau R, Robblee JA, Rodger M, Wells G, Clinch J, Pretorius R; BART Investigators.: A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2008, 358(22):2319-31.

- 105. McCormack PL.:** Tranexamic acid: a review of its use in the treatment of hyperfibrinolysis. *Drugs*. 2012 Mar 26;72(5):585-617.
- 106. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Stokes BJ, Fergusson DA, Ker K.:** Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011, (3):CD001886.
- 107. Royston D.:** Aprotinin versus lyzine analogues: the debate continues. *Ann Thorac Surg*. 1998, 65(4):9-19.
- 108. Andersson L, Nilsson IM, Nilehn JE, Hedner U, Granstrand B, Melander B.:** Experimental and clinical studies on AMCA, the antifibrinolytically active isomer of p-aminomethyl cyclohexane carboxylic acid. *Scand J Haematol*. 1965, 2(3):230-47.
- 109. Gralnick HR, Greipp P.:** Thrombosis with epsilon aminocaproic acid therapy. *Am J Clin Pathol*. 1971, 56(2):151–154.
- 110. Naeye R.:** Thrombotic state after a hemorrhagic diathesis, a possible complication of therapy with epsilon-aminocaproic acid. *Blood* 1962;19:694-701.
- 111. Bohrer H, Fleischer F, Lang J, Vahl C.:** Early formation of thrombi on pulmonary artery catheters in cardiac surgical patients receiving high-dose aprotinin. *J Cardiothorac Anesth*. 1990, 4(2):222-5.
- 112. Dentz ME, Slaughter TF, Mark JB.:** Early thrombus formation on heparin-bonded pulmonary artery catheters in patients receiving epsilon aminocaproic acid. *Anesthesiology*. 1995, 82(2):583-6.

113. Vanek T, Straka Z.: Topical use of tranexamic acid in cardiac surgery - A review and meta-analysis of four randomized controlled trials. *CoretVasa* (2012), <http://dx.doi.org/10.1016/j.crvasa.2012.10.002>

114. Jimenez JJ, Iribarren JL, Lorente L, Rodriguez JM, Hernandez D, Nassar I, Perez R, Brouard M, Milena A, Martinez R, Mora ML.: Tranexamic acid attenuates inflammatory response in cardiopulmonary bypass surgery through blockade of fibrinolysis: a case control study followed by a randomized double-blind controlled trial. *Crit Care*. 2007,11(6):117.

115. Snircova J, Jares M, Maly M, Straka Z, Spegar J, Vanek T.: Postoperative blood loss in coronary surgery. No real impact of fibrinolysis detected by thromboelastography and D-dimers. A prospective, randomized study. *Int Heart J*. 2008, 49(1):25-38.

116. Jares M, Vanek T, Bednar F, Maly M, Snircova J, Straka Z.:Off-pump versus on-pump coronary artery surgery identification of fibrinolysis using rotation thromboelastography; A preliminary, prospective, randomized study. *Int Heart J*. 2007, 48(1):57-67.

6. Seznam publikovaných prací