



Disertační práce

**Krvácení po kardiokirurgických výkonech.
Význam fibrinolýzy a možnosti jejího ovlivnění u operací
s mimotělním oběhem a bez mimotělního oběhu.**

MUDr. Martin Jareš

Praha 2008

Doktorské studijní programy v biomedicíně

*Univerzita Karlova v Praze
a Akademie věd České republiky*

Oborová rada: Fyziologie a patofyziologie člověka

Předseda oborové rady:
Prof. MUDr. Stanislav Trojan, DrSc.

Školicí pracoviště: **Kardiochirurgická klinika 3.LF UK**

Školitel: **Prof. MUDr. Tomáš Vaněk CSc**

Autor: **MUDr. Martin Jareš**

Obsah

Úvod.....	4
Cíle práce.....	8

Soubor prací

JARES, M. - VANEK T. - STRAKA Z., et al. Tranexamic acid reduces bleeding after off-pump coronary artery bypass grafting. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 2003;vol. 44, no. 2, s. 205-8. (IF 1,570)

VANEK, T. - JARES M. - FAJT R., et al. Fibrinolytic inhibitors in off-pump coronary surgery: a prospective, randomized, double-blind TAP study (tranexamic acid, aprotinin, placebo). *Eur J Cardiothorac Surg*, 2005;vol. 28, no. 4, s. 563-8. (IF 2,011)

VANĚK, T. - JAREŠ M. - FAJT R., et al. Antifibrinolytika u kardiochirurgických operací bez mimotělního oběhu – analýza krevních ztrát, bezpečnosti a efektivity nákladů. *Anest intenziv Med*, 2006;vol. 17, no. 1, s. 6-13.

VANEK, T. - JARES M. - STRAKA Z. Aprotinin reduces troponin I levels in OPCABG. *Ann Thorac Surg*, 006;vol. 82, no. 5, s. 1950-1; author reply 1951-2. (IF 2,022)

JARES, M. - VANEK T. - BEDNAR F., et al. Off-pump versus on-pump coronary artery surgery. *Int Heart J*, 2007;vol. 48, no. 1, s. 57-67. (IF 0,929)

VANEK, T. - JARES M. - SNIRCOVA J., et al. Fibrinolysis in coronary artery surgery: detection by thromboelastography. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2007;vol. 6, no. 6, s. 700-4.

SNIRCOVA, J. - JARES M. - MALY M., et al. 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;vol. 49, no. 1, s. 25-38. (IF 0,929)

Diskuse.....	9
Souhrn.....	13
Literatura.....	14

Úvod

Perioperační krvácení v kardiokirurgii zůstává vzhledem k celkovému počtu prováděných výkonů závažným problémem, s kterým se každodenně potýkají anesteziologové i kardiokirurgové na celém světě. Excesivní krvácení po operacích srdce dosahuje až 11%, podle jiných zdrojů má 5-7% pacientů pooperační krevní ztráty větší než 2 l během 24 hodin po výkonu^{13,29}. Krvácení je důvodem reoperace podle různých pramenů ve 2-6%. Tito revidovaní pacienti jsou také často oběhově nestabilní a nezřídka je revizi pro krvácení či následně vznikající tamponádu provést emergentně^{11,41}. Při operační revizi je nalezen chirurgický zdroj krvácení v méně než 50% případů²⁵. U většiny těchto pacientů je také přítomna získaná porucha koagulace¹¹.

To vše má za následek zvýšený výskyt infekcí, pooperačních poruch hojení^{23,51}, renálního selhání³² a v neposlední řadě také vyšší mortalitu takto postižených pacientů²¹.

Nutnost převodu krevních derivátů je v kardiokirurgii vysoká a pohybuje se v širokém rozmezí 20-100%⁴⁹. Z toho vyplývá i závažná medicínsko-ekonomická stránka problému. Kardiokirurgické operace se ve vyspělých zemích podílejí až 20% na celkové spotřebě krevních derivátů³⁸. Například v USA se ročně provede okolo 500 000 srdečních operací, při kterých se průměrně podají 4 transfúzní jednotky na pacienta. To při ceně 250 dolarů za jednu transfúzní jednotku představuje celkovou částku 500 milionů dolarů¹⁴.

Etiologie krvácení:

Příčiny zvýšeného krvácení po kardiokirurgických operacích jsou velmi rozmanité. Pacienti často přicházejí na výkon již s hemokoagulačními abnormalitami. Nejčastěji je to způsobeno předoperačním podáváním léků. Jsou to především inhibitory destiček (aspirin, clopidogrel, ...), warfarin a nízkomolekulární heparin. Mohou se vyskytovat vrozené hemokoagulační poruchy a také získané poruchy například při urémii, jaterním postižení nebo myeloproliferativních onemocněních.

Chirurgickým zdrojem krvácení jsou nejčastěji anastomózy cév, lůžko po preparaci a.mammaria a sutury na srdci.

Destičky jsou pokládány za jeden z nejvýznamnějších faktorů podílejících se na mechanismu vzniku krvácení po použití mimotělního oběhu (MO)⁴⁷. Po zahájení MO dochází k poklesu počtu destiček, který je způsoben primárně hemodilucí z náplně MO. Destičky jsou však mimotělním oběhem také mechanicky poškozovány a vychytávají se na stěnách okruhů. Je

zdokumentována sekvestrace destiček v orgánech. Pokles počtu destiček tak přetrvává i v pooperačním období.

Významnější roli ovšem sehrává dysfunkce destiček. Ta je způsobena, jak již bylo zmíněno výše, kontaktem s cizím povrchem okruhu MO, hypotermií a dále to je plasminem indukovaná destičková dysfunkce. Svou roli může hrát také interakce destiček s protaminem³. Hemodiluce způsobuje pokles koncentrace hemokoagulačních faktorů. To je významné zejména u operací malých dětí, jejichž objem krve je v poměru k mimotělnímu oběhu velmi malý.

Je třeba také zmínit reziduální efekt heparinu při nekompletní neutralizaci protaminem nebo při rebound efektu heparinu, který má delší poločas než protamin.

Fibrinolýza

Zvýšená fibrinolytická aktivita je beze sporu důležitým mechanismem, který se na perioperačním krvácení podílí²². Za tu je odpovědná především vysoká hladina tkáňového aktivátoru plazminogenu, který produkují endoteliální buňky cév během MO. Trombin, k jehož zvýšené produkci dochází navzdory antikoagulaci heparinem, zvyšuje uvolňování tkáňového aktivátoru plazminogenu. Také krev, která je navracena zpět do mimotělního oběhu z operačního pole obsahuje velké množství cytokinů, tkáňového faktoru a tkáňového aktivátoru plazminogenu¹⁸. V neposlední řadě je tkáňový aktivátor plazminogenu uvolňován v důsledku chirurgické destrukce tkání (kožní řez, sternotomie, chirurgické manipulace s nitrohrudními tkáněmi)^{5,40}. Dále dochází při kontaktu krve s cizím povrchem MO k aktivaci vnitřní cesty koagulační kaskády při čemž je produkovány kalikrein a aktivovaný faktor XII, které jsou také schopny konvertovat plasminogen na plasmin. V literatuře je též zmiňována hypotermie, která akceleruje fibrinolýzu.

Tkáňový aktivátor plazminogenu akceleruje přeměnu plazminogenu na plasmin, který způsobuje degradaci fibrinu a má protideštičkový efekt. Vznikající fibrin degradační produkty dále inhibují polymerizaci fibrinogenu a agregaci destiček. Pooperační porucha hemostázy je tak pravděpodobněji způsobena spíše plasminem indukovanou dysfunkcí destiček než skrze vlastní fibrinolýzu. Podání antifibrinolytik preventivně brání vzniku této destičkové dysfunkce.

Operace bez užití mimotělního oběhu

Operace bez použití mimotělního oběhu (tzv. operace na „bijícím srdci“ – Off Pump Coronary Artery Bypass - OPCAB) získali v posledních letech v kardiouchirurgii své pevné

místo. Jednou z potenciálních výhod by měla být také lepší ochrana hemostatického systému, který není poškozen mimotělním oběhem a menší krevní ztráty. Současně dostupné literární údaje a jejich interpretace jsou však mírně rozporuplné.

Většina studií sice zdokumentovala nižší krevní ztráty s použitím OPCAB v porovnání s operacemi s mimotělním oběhem, přesto zůstávají krevní ztráty při OPCAP poměrně vysoké. *Nader et al* ve své studii pozoroval pooperační krevní ztráty u operací bez mimotělního oběhu 771 ± 66 ml oproti skupině s mimotělním oběhem 1084 ± 82 ml ($p < 0.05$). Potřeba převodu erymas byla průměrně 2,1 jednotek na pacienta²⁸. V další práci bylo nutno i přes snížení oproti operacím na mimotělním oběhu (52% pacientů bylo transfundováno) podat při OPCAB krevní deriváty u 23% pacientů². V rozsáhlé randomizované studii (zařazeno 400 pacientů) provedené na našem pracovišti jsme pozorovali průměrné krevní ztráty u pacientů operovaných s mimotělním oběhem 680 ml a při OPCAB 560ml, nicméně procento retransfundovaných pacientů se nelišilo (51% vs. 49%)³⁹.

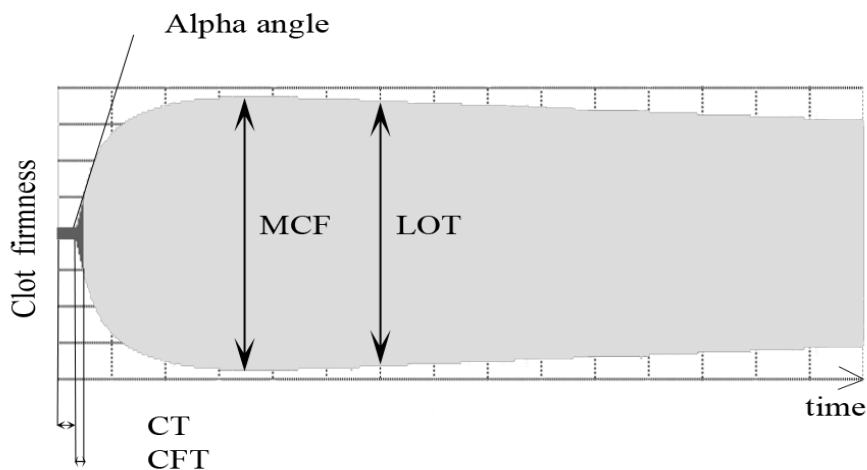
Práci jež by monitorovali hemokoagulaci u OPCAB je ve světovém písemnictví nemnoho, stejně tak jako studií sledujících vliv antifibrinolytik u tohoto typu výkonu. Samotné chirurgické trauma a agrese přitom mohou být stejně důležité jako užití MO ve smyslu aktivace koagulační a fibrinolytické kaskády.

Tromboelastografie

Tromboelastografie je koagulační vyšetření, které umožňuje celkový pohled na průběh tvorby a osud vytvořeného koagula v čase. Principem je sledování změn viskoelastických vlastností plné krve. V naší práci jsme použili modifikovanou metodu rotační tromboelastografie (ROTEG_ Whole Blood Haemostasis System, model 05, Pentapharm, Munich, Germany). Při tomto vyšetření se odebere pacientovi plná krev do zkumavky s citrátem. Tato citrátová krev je pak rekalifikována v kyvetě a dále aktivována tromboplastinem z králičího mozku pro testování vnější koagulační kaskády nebo chloroformovým extraktem fosfolipidů a thromboplastinu z králičího mozku s kyselinou ellagovou pro sledování vnitřní koagulační kaskády. Do vzorku lze dále přidat heparinázu I z flavobakterií ke zrušení účinku heparinu, což je zvláště vhodné pro vyšetřování během kardiochirurgických výkonů.

Do kyvety je ponořen pin, který se otáčí střídavě doleva a doprava o $4,75^\circ$. Při tvorbě koagula dochází k interakcím s pohybem pinu a tyto jsou zaznamenávány pomocí optického senzoru a následně vyhodnocovány počítačem spolu s konstrukcí tromboelastografické křivky (Obrázek 1).

Na křivce se hodnotí tyto parametry: Clotting Time (CT) [sec] - odpovídá době do vytvoření prvního fibrinového vlákna, Clot Formation Time (CFT) [sec] - doba do vytvoření koagula o amplitudě 20 mm, Alpha-angle [°] - rychlost tvorby koagula, Maximum Clot Firmness (MCF) [mm] - vyjadřuje pevnost koagula, Lysis on Set Time (LOT) [%] - lýza koagula ve 30, 60 a 150 minutě ve vztahu k MCF - hodnotí stabilitu koagula a probíhající fibrinolýzu. V kardiouchirurgii je její použití poměrně rozšířeno u operací s MO^{1,34}.



Obrázek 1. Tromboelastografická křivka se základními hodnocenými parametry

Cíle práce

V první části doktorandského studia bylo cílem ve 2 prospektivních randomizovaných studiích zhodnotit efekt perioperačního podání antifibrinolytik při kardiochirurgických operacích bez použití MO na pooperační krevní ztráty a na množství podaných krevních derivátů.

První studie (studie A)¹⁹ porovnávala léčbu kyselinou tranexamovou oproti placebo. Ve druhé studii (studie B)⁴² jsme srovnávali účinnost kyseliny tranexamové, aprotininu a placebo.

Zároveň jsme hodnotily bezpečnost této léčby s ohledem na kardiovaskulární komplikace (infarkt myokardu, embolizační příhody, neurologické komplikace). Sekundárním cílem bylo ve studii B posouzení ekonomických nákladů na antifibrinolytika a krevní deriváty⁴⁵.

Druhá část výzkumu se zaměřila na monitoraci fibrinolýzy během kardiochirurgických revaskularizačních operací pomocí metody rotační tromboelastografie. Opět jsme provedli 2 prospektivní randomizované studie, z čehož v pilotní práci (studie C)²⁰ jsme porovnávali skupinu pacientů operovaných s mimotělním oběhem a skupinu bez mimotělního oběhu. Druhá rozsáhlejší práce (studie D)^{37,44} hodnotila aktivitu fibrinolýzy ve skupině nemocných operovaných s klasickým mimotělním oběhem, skupinu bez použití mimotělního oběhu a dále pacienty u nichž byl použit modifikovaný mimotělní oběh potažený reoparinem spolu se zamezením odsávání krve z operačního pole zpět do oběhu.

Diskuse

Kyselina tranexamová reverzibilně blokuje vazebná místa lysinu na molekule plazminogenu, která jsou určena pro navázání fibrinu. Zabraňuje tak při aktivaci plazminogenu tkáňovým aktivátorem plazminu jejich společné vazbě na fibrin a destrukci fibrinu na fibrin-degradační produkty¹⁵.

Aprotinin je polypeptid tvořený 58 aminokyselinami. Je získáván především z kravských plic, příušní žlázy nebo pankreatu. Inhibuje přímo množství proteáz, včetně plazminu, koagulačních faktorů (jako je kalikrein a trombin) a inhibitorů hemostázy. Aprotinin může inhibovat zvýšenou fibrinolýzu, snížit aktivaci kontaktního systému a také ochránit funkci destiček^{12,30}

Ve studii A jsme zdokumentovali pozitivní efekt podání kyseliny tranexamové na snížení pooperačních krevních ztrát u operací bez mimotělního běhu 4 hodiny a 24 po operaci¹⁹. Počet pacientů vyžadujících převod erytrocytů byl nižší ve skupině placebo, nicméně bez statistické významnosti. To bylo dáno pravděpodobně malým počtem zařazených pacientů. V souvislosti s podáním kyseliny tranexamové jsme nepozorovali vyšší četnost infarktů myokardu (1 v každé skupině) nebo jiných trombotických komplikací.

Ve studii B jsme prokázali stejnou účinnost tranexamové kyseliny i aprotininu ve snižování pooperačního krvácení u výkonů bez mimotělního oběhu ve srovnání s placebem⁴². To potvrzují i další nedávno publikované studie zvláště u kyseliny tranexamové^{8,9,48} a aprotininu¹⁶.

Četnost použití krevních derivátů během prvních 24 hodin po operaci (kdy byla kritéria pro podání těchto transfúzních přípravků pevně stanovena) nebyla statisticky významně odlišná. Počet pacientů, kterým byly převedeny erytrocyty během celkové doby hospitalizace byl signifikantně vyšší ve skupině placebo v porovnání se skupinou aprotininu.

I v ostatních studiích s menším počtem zařazených pacientů se neprokázalo signifikantní snížení podaných krevních derivátů po aplikaci antifibrinolytik^{9,16,48} nicméně Murpy et al ve své metaanalýze 4 studií prokázal²⁶, že kyselina tranexamová statisticky významně snižuje potřebu podávání krevních transfúzí (poměr šancí 0.48 [95% interval spolehlivosti 0.24–0.97]).

Léčba antifibrinolytiky nebyla spojena se zvýšenou incidencí EKG známek infarktu myokardu (1 ve skupině aprotininu a 1 ve skupině placebo). Nezaznamenali jsme ani vyšší hladiny kardiospecifických enzymů v terapeutických skupinách.

Hladiny D-dimerů byly významně vyšší 24 hodin po operaci ve skupině dostávající placebo oproti skupinám léčených antifibrinolytiky. Mezi skupinami kyseliny tranexamové a aprotininu nebyl významný rozdíl. To je v souladu i s dalšími pracemi zabývajícími se užitím antifibrinolytik u operací bez mimotělního oběhu^{8,9,16,48}.

Provedli jsme také zpětně ekonomickou analýzu finančních nákladů na antifibrinolytika a krevní deriváty⁴⁵. Průměrná cena podaných antifibrinolytik byla 48 Kč u tranexamové kyseliny a 2720 Kč u aprotininu. Celková cena aplikovaných antifibrinolytik a podaných krevních přípravků (jak resuspendovaných erytrocytů, tak plazmy z plné krve) byla ve skupině kyseliny tranexamové 1410 Kč, ve skupině aprotininu 3256 Kč a ve skupině placebo 2494 Kč. Efektivita nákladů na antifibrinolytika a krevní deriváty se tedy ukazuje být v cenách existujících v České republice nejpříznivější pro tranexamovou kyselinu. V jiných zdravotnických systémech s výrazně vyššími cenami krevních derivátů by se výsledky pravděpodobně odlišovali.

Zajímavým vedlejším zjištěním, které jsme publikovali⁴³, bylo, že 8 hodin po operaci byly hladiny troponinu statisticky nejnižší ve skupině aprotininu ($p=0.015$). Dvacet čtyři hodin po operaci byly hladiny troponinu nejnižší ve skupině aprotininu a nejvyšší ve skupině placebo, ale zde již bez statistické významnosti. Je to v souladu s dalšími publikovanými pracemi, které ukazují určitý kardioprotektivní účinek aprotininu u operací bez mimotělního oběhu^{4,31}.

V roce 2006 byla znovu otevřena diskuse ohledně bezpečnosti podávání aprotininu prací Mangano et al. V této observační studii pacientů operovaných s použitím mimotělního oběhu byla ve skupině dostávající aprotinin pozorována vyšší četnost renálního selhání, infarktů myokardu a cévní mozkové příhody²⁴. K poměrně velkému překvapení jsou v roce 2008 publikována data z rozsáhlé studie BART (The Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial) zahrnující 2331 pacientů¹⁷. Tato práce sledovala efekt aprotininu, tranexamové kyseliny a aminokaproové kyseliny na snížení krevních ztrát při vysoce rizikových kardiochirurgických operacích s použitím mimotělního oběhu. Studie byla předčasně ukončena pro 50% zvýšení 30-denní mortality ve skupině nemocných, kterým byl podáván aprotinin. Na základě těchto výsledků odebrala FDA 15.5.2008 aprotininu povolení k léčbě a prakticky na celém světě došlo k jeho stažení z trhu. Osud aprotininu se tímto zdá zpečetěn a lék, který se v kardiochirurgii používal dvě desetiletí, bude nyní podáván pouze ze studijních důvodů³³. Obhájení indikace pro jeho podávání, což by mohli být právě pacienti operovaní bez použití mimotělního oběhu, bude však velmi obtížné. V kardiochirurgii se nyní rutinně užívá především kyselina tranexamová. Její efekt a bezpečnost u operací s mimotělním oběhem i bez mimotělního oběhu by měla definitivně ověřit právě zahájená

rozsáhlá australská studie ATACAS²⁷ (Aspirin and Tranexamic Acid for Coronary Artery Surgery Trial).

Ve studii C²⁰ jsme pomocí tromboelastografického vyšetření pozorovali v čase t3 (po dokončení periferních anastomóz) ve skupině pacientů operovaných s mimotělním oběhem zvýšenou aktivitu fibrinolýzy. Tento trend byl nicméně bez statistické významnosti. V čase t3 jsme také zaznamenali ve skupině s mimotělním oběhem hraničně nižší hodnoty parametru Maximum Clot Firmness (p=0.082). Znamky hyperfibrinolýzy jsme v čase t3 pozorovali u dvou pacientů ze skupiny mimotělního oběhu. Tyto tromboelastografické známky hyperfibrinolýzy spontánně vymizely bez léčebné intervence a nebyly spojeny se zvýšeným krvácením nebo nepříznivým pooperačním průběhem. To je v rozporu se studií, která u pacientů s tromboelastograficky ověřenou zvýšenou fibrinolýzou pozorovala nutnost častější vasopresorické podpory, koloidních náhrad a zvýšenou mortalitu¹⁰.

Hladiny D-dimerů byly na konci operace ve skupině mimotělního oběhu významně vyšší. Za 24 hodin po operaci jsme pozorovali významně zvýšenou hladinu D-dimerů v obou skupinách bez vzájemného rozdílu.

I v ostatních pracích^{7,46} se potvrdil náš nález zvýšené hladiny D-dimerů ve skupině s mimotělním oběhem po ukončení operace a shodně zvýšené hladiny v obou skupinách 24 hodin po operaci.

Ve studii D^{37,44} byly nalezeny v čase t3 ve skupině s klasickým mimotělním oběhem v porovnání s ostatními dvěma skupinami statisticky významně nižší hodnoty parametru Lysis on Set Time v 60 minutě (P=0.003) a ve 150 minutě (P<0.001). V ostatních časech (předoperačně, 15 minut po sternotomii, na konci operace, 24 hodin po operaci) byly zaznamenané tromboelastografické parametry mezi skupinami srovnatelné. U 12 pacientů (52,2%) ze skupiny klasického mimotělního oběhu jsme pozorovali parametr Lysis on Set Time ve 150 minutě snížený pod 50 %. Tromboelastografické nálezy ve skupině operovaných bez MO a s modifikovaným biokompaktibilním MO byly podobné bez známek zvýšené fibrinolýzy. Nepodařilo se nám nalézt závislost mezi parametrem Lysis on Set Time, hladinou D-dimerů a pooperační krevní ztrátou.

Největším spouštěčem aktivace koagulace je podle řady prací kontakt krve s cizím povrchem mimotělního oběhu, který obsahuje negativně nabitě částice a retransfúze krve odsávané z operační rány^{5,6,36,46,50}. To se potvrdilo i v naší práci, kde skupina nemocných vystavených méně biokompaktibilnímu nepotahovanému systému mimotělního oběhu a retransfúzi krve z mediastina a perikardiální dutiny měla statisticky významně zvýšené známky fibrinolýzy.

V budoucnu bude nicméně potřeba ověřit jaký je zvlášť vliv použití povrchu potaženého reoparinem a vliv samotného vyhnutí se odsávání krve z operační rány.

Tromboelastografické známky fibrinolýzy u pacientů ve skupině klasického MO opět spontánně vymizely na konci operace. Překvapivě také nebyly spojeny se zvýšenými pooperačními krevními ztrátami. Limitací naší práce bylo, že jsme nepoužili koncept skutečně minimálně invazivního, uzavřeného MO. Nenaplnilo se tak asi ani naše očekávání menších krevních ztrát u modifikovaného mimotělního oběhu vzhledem k předpokladu menší aktivace hemokoagulace, jak je popisováno v jiných pracích³⁵.

Hladiny D-dimerů byly jako v naší předchozí práci signifikantně zvýšeny na konci operace ve skupině klasického MO oproti operacím bez MO. Za 24 hodin po operaci došlo k vyrovnání jejich hladin. Ve skupině pacientů operovaných s modifikovaným MO byly hladiny obdobné jako ve skupině pacientů operovaných bez MO. V současnosti nejsou dostupné literární údaje porovnávající tromboelastografické známky fibrinolýzy s odpovídajícími plazmatickými markery.

Souhrn

V souboru našich prací jsme ověřili účinnost tranexamové kyseliny i aprotininu na snížení pooperačních krevních ztrát u operací bez použití mimotělního oběhu. Nepozorovali jsme zvýšený výskyt nežádoucích účinků této léčby. Kyselina tranexamová se jeví jako ekonomicky nejvýhodnější preparát. V dalších rozsáhlejších studiích bude třeba ověřit především bezpečnost této léčby i vzhledem k současnému stažení aprotininu pro volné použití.

Pomocí tromboelastografického vyšetření jsme zachytili známky výrazné aktivace fibrinolýzy u části nemocných operovaných s klasickým mimotělním oběhem. Pacienti operovaní bez mimotělního oběhu a s modifikovaným mimotělním oběhem neměli v perioperačním průběhu detekovatelné známky aktivace fibrinolýzy. Použití biokompaktibilních materiálů a vyhnutí se odsávání krve z operační rány je důležitou součástí prevence excesivní aktivace hemokoagulace během kardiochirurgických výkonů. Zhodnocení klinického významu spolu se zařazením do rutinní praxe si vyžádá další výzkum.

Poděkování:

Školiteli Prof. MUDr. Tomáši Vaňkovi CSc za trpělivost a odborné vedení

Vedoucí perfuzionistů Štěpánce Suchopárové za ochotu a pomoc při výzkumu

Kolektivu lékařů a sester Kardiochirurgické kliniky 3.LF za dobrou spolupráci

Doktorandský výzkum byl podpořen Kardiovaskulárním výzkumným záměrem Univerzity Karlovy v Praze č.MSM0021620817.

Použitá literatura

1. AK, K. - ATALAN N. - TEKELI A., et al. [Thromboelastography and its use in cardiac surgery]. *Anadolu Kardiyol Derg*, 2008;vol. 8, no. 2, s. 154-62.
2. ASCIONE, R. - WILLIAMS S. - LLOYD C. T., et al. Reduced postoperative blood loss and transfusion requirement after beating-heart coronary operations: a prospective randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2001;vol. 121, no. 4, s. 689-96.
3. BARSTAD, R. M. - STEPHENS R. W. - HAMERS M. J., et al. Protamine sulphate inhibits platelet membrane glycoprotein Ib-von Willebrand factor activity. *Thromb Haemost*, 2000;vol. 83, no. 2, s. 334-7.
4. BERT, C. - DE BUCK F. - SERGEANT P., et al. Aprotinin reduces cardiac troponin I release and inhibits apoptosis of polymorphonuclear cells during off-pump coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2008;vol. 22, no. 1, s. 16-22.
5. BIGLIOLI, P. - CANNATA A. - ALAMANNI F., et al. Biological effects of off-pump vs. on-pump coronary artery surgery: focus on inflammation, hemostasis and oxidative stress. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2003;vol. 24, no. 2, s. 260-9.
6. CANNATA, A. - BIGLIOLI P. - TREMOLI E., et al. Biological effects of coronary surgery: role of surgical trauma and CPB. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2004;vol. 26, no. 3, s. 664; author reply 664-5.
7. CASATI, V. - GERLI C. - FRANCO A., et al. Activation of coagulation and fibrinolysis during coronary surgery: on-pump versus off-pump techniques. *Anesthesiology*, 2001;vol. 95, no. 5, s. 1103-9.
8. CASATI, V. - GERLI C. - FRANCO A., et al. Tranexamic acid in off-pump coronary surgery: a preliminary, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Thorac Surg*, 2001;vol. 72, no. 2, s. 470-5.
9. CASATI, V. - DELLA VALLE P. - BENUSSI S., et al. Effects of tranexamic acid on postoperative bleeding and related hematochemical variables in coronary surgery: Comparison between on-pump and off-pump techniques. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2004;vol. 128, no. 1, s. 83-91.
10. 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 inflammation syndrome. *Eur J Anaesthesiol*, 2000;vol. 17, no. 3, s. 173-6.
11. DACEY, L. J. - MUNOZ J. J. - BARIBEAU Y. R., et al. Reexploration for hemorrhage following coronary artery bypass grafting: incidence and risk factors. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *Arch Surg*, 1998;vol. 133, no. 4, s. 442-7.

12. DAVIS, R. - WHITTINGTON R. Aprotinin. A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in reducing blood loss associated with cardiac surgery. *Drugs*, 1995;vol. 49, no. 6, s. 954-83.
13. DESPOTIS, G. J. - FILOS K. S. - ZOYS T. N., et al. Factors associated with excessive postoperative blood loss and hemostatic transfusion requirements: a multivariate analysis in cardiac surgical patients. *Anesth Analg*, 1996;vol. 82, no. 1, s. 13-21.
14. DESPOTIS, G. J. - AVIDAN M. S. - HOGUE C. W., JR. Mechanisms and attenuation of hemostatic activation during extracorporeal circulation. *Ann Thorac Surg*, 2001;vol. 72, no. 5, s. 1821S-1831.
15. DUNN, C. J. - GOA K. L. Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. *Drugs*, 1999;vol. 57, no. 6, s. 1005-32.
16. ENGLBERGER, L. - MARKART P. - ECKSTEIN F. S., et al. Aprotinin reduces blood loss in off-pump coronary artery bypass (OPCAB) surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2002;vol. 22, no. 4, s. 545-51.
17. FERGUSSON, D. A. - HEBERT P. C. - MAZER C. D., et al. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. *N Engl J Med*, 2008;vol. 358, no. 22, s. 2319-31.
18. CHUNG, J. H. - GIKAKIS N. - RAO A. K., et al. Pericardial blood activates the extrinsic coagulation pathway during clinical cardiopulmonary bypass. *Circulation*, 1996;vol. 93, no. 11, s. 2014-8.
19. JARES, M. - VANEK T. - STRAKA Z., et al. Tranexamic acid reduces bleeding after off-pump coronary artery bypass grafting. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 2003;vol. 44, no. 2, s. 205-8.
20. JARES, M. - VANEK T. - BEDNAR F., et al. Off-pump versus on-pump coronary artery surgery. *Int Heart J*, 2007;vol. 48, no. 1, s. 57-67.
21. KUDUVALLI, M. - OO A. Y. - NEWALL N., et al. Effect of peri-operative red blood cell transfusion on 30-day and 1-year mortality following coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2005;vol. 27, no. 4, s. 592-8.
22. KUEPPER, F. - DANGAS G. - MUELLER-CHORUS A., et al. Fibrinolytic activity and bleeding after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass and low-dose aprotinin therapy. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2003;vol. 14, no. 2, s. 147-53.
23. LEAL-NOVAL, S. R. - MARQUEZ-VACARO J. A. - GARCIA-CURIEL A., et al. Nosocomial pneumonia in patients undergoing heart surgery. *Crit Care Med*, 2000;vol. 28, no. 4, s. 935-40.
24. MANGANO, D. T. - TUDOR I. C. - DIETZEL C. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med*, 2006;vol. 354, no. 4, s. 353-65.

25. MOULTON, M. J. - CRESWELL L. L. - MACKEY M. E., et al. Reexploration for bleeding is a risk factor for adverse outcomes after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1996;vol. 111, no. 5, s. 1037-46.
26. MURPHY, G. J. - MANGO E. - LUCCHETTI V., et al. 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;vol. 132, no. 3, s. 475-80, 480 e1-8.
27. MYLES, P. S. - SMITH J. - KNIGHT J., et al. Aspirin and Tranexamic Acid for Coronary Artery Surgery (ATACAS) Trial: rationale and design. *Am Heart J*, 2008;vol. 155, no. 2, s. 224-30.
28. NADER, N. D. - KHADRA W. Z. - REICH N. T., et al. Blood product use in cardiac revascularization: comparison of on- and off-pump techniques. *Ann Thorac Surg*, 1999;vol. 68, no. 5, s. 1640-3.
29. NUTTALL, G. A. - OLIVER W. C. - SANTRACH P. J., et al. Efficacy of a simple intraoperative transfusion algorithm for nonerythrocyte component utilization after cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology*, 2001;vol. 94, no. 5, s. 773-81; discussion 5A-6A.
30. PETERS, D. C. - NOBLE S. Aprotinin: an update of its pharmacology and therapeutic use in open heart surgery and coronary artery bypass surgery. *Drugs*, 1999;vol. 57, no. 2, s. 233-60.
31. POSTON, R. S. - WHITE C. - GU J., et al. Aprotinin shows both hemostatic and antithrombotic effects during off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*, 2006;vol. 81, no. 1, s. 104-10; discussion 110-1.
32. RANUCCI, M. - PAVESI M. - MAZZA E., et al. Risk factors for renal dysfunction after coronary surgery: the role of cardiopulmonary bypass technique. *Perfusion*, 1994;vol. 9, no. 5, s. 319-26.
33. RAY, W. A. - STEIN C. M. The aprotinin story--is BART the final chapter? *N Engl J Med*, 2008;vol. 358, no. 22, s. 2398-400.
34. REINHOFER, M. - BRAUER M. - FRANKE U., et al. The value of rotation thromboelastometry to monitor disturbed perioperative haemostasis and bleeding risk in patients with cardiopulmonary bypass. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2008;vol. 19, no. 3, s. 212-9.
35. REMADI, J. P. - RAKOTOARIVELO Z. - MARTICHO P., et al. Prospective randomized study comparing coronary artery bypass grafting with the new mini-extracorporeal circulation Jostra System or with a standard cardiopulmonary bypass. *Am Heart J*, 2006;vol. 151, no. 1, s. 198.
36. SHANN, K. G. - LIKOSKY D. S. - MURKIN J. M., et al. An evidence-based review of the practice of cardiopulmonary bypass in adults: a focus on neurologic injury,

- glycemic control, hemodilution, and the inflammatory response. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2006;vol. 132, no. 2, s. 283-90.
37. SNIRCOVA, J. - JARES M. - MALY M., et al. 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;vol. 49, no. 1, s. 25-38.
 38. STOVER, E. P. - SIEGEL L. C. - PARKS R., et al. Variability in transfusion practice for coronary artery bypass surgery persists despite national consensus guidelines: a 24-institution study. Institutions of the Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Anesthesiology*, 1998;vol. 88, no. 2, s. 327-33.
 39. STRAKA, Z. - WIDIMSKY P. - JIRASEK K., et al. Off-pump versus on-pump coronary surgery: final results from a prospective randomized study PRAGUE-4. *Ann Thorac Surg*, 2004;vol. 77, no. 3, s. 789-93.
 40. TABUCHI, N. - DE HAAN J. - BOONSTRA P. W., et al. Activation of fibrinolysis in the pericardial cavity during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1993;vol. 106, no. 5, s. 828-33.
 41. UNSWORTH-WHITE, M. J. - HERRIOT A. - VALENCIA O., et al. Resternotomy for bleeding after cardiac operation: a marker for increased morbidity and mortality. *Ann Thorac Surg*, 1995;vol. 59, no. 3, s. 664-7.
 42. VANEK, T. - JARES M. - FAJT R., et al. Fibrinolytic inhibitors in off-pump coronary surgery: a prospective, randomized, double-blind TAP study (tranexamic acid, aprotinin, placebo). *Eur J Cardiothorac Surg*, 2005;vol. 28, no. 4, s. 563-8.
 43. VANEK, T. - JARES M. - STRAKA Z. Aprotinin reduces troponin I levels in OPCABG. *Ann Thorac Surg*, 2006;vol. 82, no. 5, s. 1950-1; author reply 1951-2.
 44. VANEK, T. - JARES M. - SNIRCOVA J., et al. Fibrinolysis in coronary artery surgery: detection by thromboelastography. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2007;vol. 6, no. 6, s. 700-4.
 45. VANĚK, T. - JAREŠ M. - FAJT R., et al. Antifibrinolytika u kardiologických operací bez mimotělního oběhu – analýza krevních ztrát, bezpečnosti a efektivity nákladů. *Anest intenziv Med*, 2006;vol. 17, no. 1, s. 6-13.
 46. VEDIN, J. - ANTOVIC A. - ERICSSON A., et al. Hemostasis in off-pump compared to on-pump coronary artery bypass grafting: a prospective, randomized study. *Ann Thorac Surg*, 2005;vol. 80, no. 2, s. 586-93.
 47. WEERASINGHE, A. - TAYLOR K. M. The platelet in cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, 1998;vol. 66, no. 6, s. 2145-2152.
 48. WEI, M. - JIAN K. - GUO Z., et al. Tranexamic acid reduces postoperative bleeding in off-pump coronary artery bypass grafting. *Scand Cardiovasc J*, 2006;vol. 40, no. 2, s. 105-9.

49. WELLS, A. W. - STAINSBY D. Blood transfusion into the 21st century: developments and challenges. *Br J Intensive Care*, 2003;vol., no. Autumn, s. 100-4.
50. WESTERBERG, M. - BENGTTSSON A. - JEPPSSON A. Coronary surgery without cardiomy suction and autotransfusion reduces the postoperative systemic inflammatory response. *Ann Thorac Surg*, 2004;vol. 78, no. 1, s. 54-9.
51. ZACHARIAS, A. - HABIB R. H. Factors predisposing to median sternotomy complications. Deep vs superficial infection. *Chest*, 1996;vol. 110, no. 5, s. 1173-8.