

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**

**3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA**

Autoreferát dizertační práce



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

Title: Fibrinolysis in cardiac surgery and possibility of its control

**MUDr. Ján Špegár**

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

V Praze dne 10.3.2013

**Doktorské studijní programy v biomedicině**  
*Univerzita Karlova v Praze a Akademie věd České republiky*

Obor: Fyziologie a patofyziologie člověka

Předseda oborové rady: Prof. MUDr. Pokorný Jaroslav, DrSc.

Školící pracoviště: Kardiologická klinika, 3.LF UK a FNKV

Školitel: Prof. MUDr. Tomáš Vaněk, CSc.

Konzultant (byl-li):

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 3. lékařské fakulty.

## **Obsah:**

<b>1. Úvod.....</b>	<b>8</b>
<b>1.1. Hemostáza.....</b>	<b>8</b>
<b>1.1.1. Fyziologie hemostázy.....</b>	<b>8</b>
<b>1.2. Fibrinolýza.....</b>	<b>9</b>
<b>1.2.1. Patogeneze fibrinolýzy.....</b>	<b>9</b>
<b>1.2.2. Fibrinolýza v kardiochirurgii.....</b>	<b>9</b>
<b>1.2.3. Hyperfibrinolýza.....</b>	<b>10</b>
<b>1.2.4. Lokální fibrinolýza.....</b>	<b>10</b>
<b>1.3. Tromboelastografické vyšetření.....</b>	<b>10</b>
<b>1.4. Antifibrinolytika.....</b>	<b>10</b>
<b>1.4.1. Lyzinová analoga.....</b>	<b>11</b>
<b>1.4.2. Aprotinin.....</b>	<b>11</b>
<b>2. Hypotéza.....</b>	<b>12</b>
<b>3. Klinická část.....</b>	<b>13</b>
<b>3.1. Studie: Lokální a systémové podávání tranexamové     kyseliny u operací srdečních chlopní (studie LOST).....</b>	<b>13</b>
<b>3.1.1. Úvod.....</b>	<b>13</b>
<b>3.1.2. Výběr pacientů.....</b>	<b>13</b>
<b>3.1.3. Metodika.....</b>	<b>14</b>
<b>3.1.3.1. Farmakologický protokol.....</b>	<b>14</b>
<b>3.1.3.2. Chirurgický a anesteziologický protokol...14</b>	
<b>3.1.3.3. Transfúzní kritéria, kritéria pro časnou             pooperační chirurgickou revizi.....</b>	<b>15</b>

3.1.3.4. Tromboelastometrie.....	15
3.1.3.5. Statistická analýza.....	15
3.1.4. Výsledky.....	15
3.1.4.1. Krevní ztráty.....	16
3.1.4.2. Krevní transfuze.....	16
3.1.4.3. Tromboelastometrie.....	17
3.1.5. Diskuze.....	17
3.1.6. Závěr.....	18
4. Souhrn výsledků.....	19
5. Seznam publikací.....	23
6. Použitá literatura.....	25

## Lokální a systémové podávání tranexamové kyseliny u operací srdečních chlopní (studie LOST)

### Abstrakt

Prospektivní, randomizovaná, dvojité slepá studie LOST (LOcal and Systemic application of Tranexamic acid in heart valve surgery), 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 uzavěrem 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,  $P = 0,008$ ).

**Klíčová slova:** operace srdečních chlopní, fibrinolýza, inhibitory fibrinolýzy, kyselina tranexamová

## **Local and systemic application of tranexamic acid in heart valve surgery: a prospective, randomized, double blind LOST study**

### **SUMMARY**

The study was performed to examine a possible augmentation of systemic administration of tranexamic acid by the additional topical application during heart valve surgery 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. 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,  $P = 0.008$ ). Our hypothesis is supported by a significant difference in the inter-group variance of blood loss and the proportion of patients requiring fresh frozen plasma; however evident differences in mean postoperative blood loss were not statistically significant.

**Key words:** Heart valve surgery, Fibrinolysis, Fibrinolytic inhibitors, Tranexamic acid

## Použité zkratky

ACT	activated clotting time, aktivovaný čas srážení
ADP	adenosin-difosfát
AMCA	kyselina tranexamová
EACA	kyselina epsilon-aminokapronová
FNKV	Fakultní nemocnice Královské Vinohrady
IF	impact factor, impaktní faktor
LOT	Lysis Onset Time, míra lýzy koagula v určeném čase
PAI	plasminogen aktivátor inhibitor, inhibitor aktivátoru plazminogenu
TF	tkáňový faktor
t-PA	tkáňový aktivátor plazminogenu
TXA2	tromboxan A2
TU	transfusion unit, transfuzní jednotka
vWF	von Willebrandův faktor

# 1. Úvod

Zájem o hemostázu a perioperační krvácení je v kardiouchirurgii v neustálém popředí. Dokonalý management srážecích faktorů spolu s precizností kardiouchirurga 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 kardiouchirurgických 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 kardiouchirurgické operace (6,7).

## 1.1. Hemostáza

### 1.1.1. 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 (8-11).

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  $\alpha$ -granuly samotných krevních destiček (12). 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. 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 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.



## **1.2. Fibrinolýza**

Definice: Jako fibrinolýzu označujeme stav, kdy nerovnováha regulace fibrinolytických mechanismů vede k převýšení tvorby plazminu nad kapacitou přirozených inhibitorů, tj. zejména  $\alpha_2$ -antiplazminu a  $\alpha_2$ -makroglobulinu a k následné proteolýze plazmatických proteinů. Tato situace nastává v důsledku excesivního uvolnění přirozených aktivátorů plazminogenu do cévního řečiště.

### **1.2.1. 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 (13). Toto je i období, kdy nejčastěji dochází k infarktům myokardu (14).

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 nejvíc ovlivněny fibrinem. V nepřítomnosti fibrinu má tPA na plazminogen pouze malý efekt vzhledem k nízké hodnotě katalytické konstanty (15). PAI se chovají jako reaktanty akutní fáze - po operaci sledují průběh koncentrace C-reaktivního proteinu (16). 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.

### **1.2.2. Fibrinolýza v kardiologii**

Použití mimotělního oběhu- styk krve s cizími, neendoteliálními povrchy, reinfuze mediastinální krve, která obsahuje velká množství cytokinů, tkáňového faktoru, tkáňového aktivátoru plazminogenu a chirurgická manipulace s nitrohrudními strukturami se pokládají za hlavní spouštěče **hyperfibrinolýzy** a destičkové dysfunkce s následnými, možnými, excesivními, krevními ztrátami (17-21). Tyto negativní účinky mimotělního oběhu na organismus je možné ovlivnit jednak preventivní farmakoterapií 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 (22).

### **1.2.3. 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 zřídkavého nedostatku  $\alpha$ 2-antiplazminu (23). V chirurgii se nejčastěji projevuje při transplantacích jater a operacích na srdci.

### **1.2.4. 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 plazminogenu obsahuje též perikard, což za normálních fyziologických podmínek přispívá k udržení fluidity perikardiálního prostoru.

## **1.3. Tromboelastografické vyšetření**

Je to koagulační vyšetření, bylo poprvé popsáno Hartetem v roce 1948 (24). Umožňuje celkový pohled na vznik, průběh a osud koagula reálně v čase. Odráží přitom in vivo hemostázu. Výstupem je tromboelastografický graf ve formě tromboelastografické křivky. Tromboelastografické monitorování je v kardiochirurgii rozšířené, hlavně pro široký diagnostický monitoring při zvýšeném krvácení (25)

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

## **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 (26,27). Nejčastější příčinou hyperfibrinolýzy je chronické selhání jater, kde zvýšení tPA je nedostatečně odbouráváno při snížené clearance jaterními buňkami (28). Antifibrinolytika se používají v profylaxi pooperačního krvácení (29), ale neexistuje univerzálně akceptovaný konsenzus v jaké indikaci a u kterých pacientů (30).

Užitečné jsou:

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

V klinické praxi jsou teoreticky dostupné dva druhy léků: lyzinové analogy (kyselina tranexamová, AMCA a kyselina  $\epsilon$ -aminokapronová, EACA) 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 (31,32).

Účinnost lyzinových analogů v redukci krevních ztrát a omezení použití transfuzních přípravků byla prokázána v mnoha studiích u kardiochirurgických operací s použitím mimotělního oběhu (33,34) a taktéž u výkonů na bijícím srdci (35-37). Toto působení lyzinových analogů se zdá být téměř porovnatelné s účinností aprotininu.

#### **Topické použití**

Pooperační krvácení je stále jednou z nejčastějších komplikací v kardiochirurgii. 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 (38, 39).

#### **1.4.2. Aprotinin**

Aprotinin je látka s nejmohutnějším antifibrinolytickým účinkem, projevujícím se hlavně přímou inhibicí plazminu, finálního enzymu fibrinolytické cesty (40). V současné době je na základě multicentrické, dvojitě slepé randomizované studie BART (porovnávala se tři antifibrinolytika: aprotinin, kyselina tranexamová a kyselina  $\epsilon$ -aminokapronová u vysoce rizikových srdečních operací) užití aprotininu pozastaveno (41). Dle zdělení McCormacka je nyní užití reautorizováno pro operační revaskularizaci myokardu v Kanadě (42).

## 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 koncentráty) 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 (43). V roce 2007, na základě výsledků publikovaných studií (Karkouti et al.[44], Mangano et al. [45] a Fergusson et al.[41]), byl aprotinin stažen z lékového trhu. Na jeho místo nastoupila tranexamová kyselina, která se zdá méně účinná ve snížení krevních ztrát (41).

Systémová (intravenózní) aplikace tranexamové kyseliny se používá nejčastěji, v literatuře však existují studie, ve kterých byla tranexamová kyselina aplikována lokálně, do osrdečnickové dutiny (46-49).

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 (46-49).

### 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 započítáním 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 H<sub>2</sub>O).

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 rheoparinem (oxygenátor Medos Hilite 7000, Stolberg, Německo). Náplň mimotělního oběhu byla krystaloidní (750 ml). Perfúze byla normotermická (2,5 l/m<sup>2</sup>) 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<sup>®</sup> (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. logaritnicko-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  $\chi^2$  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. 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 chlopní vadu a ischemickou chorobu srdeční (výkon na srdečních chlopních + revaskularizace myokardu). Ve výsledcích hematologických a laboratorních hemokoagulačních vyšetření (na konci mimotělního oběhu, 2 hodiny a 24 hodiny po operaci) 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. 1 a na Obr. č. 1.

#### **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. 2.

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

U prvních 80 nemocných zařazených do studie 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 míry lýzy koagula v určeném čase (Lysis Onset Time, LOT) 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 (a které se ve většině případů týkaly pouze revaskularizačních operací myokardu, nikoliv chirurgie srdečních chlopní a komplexních procedur) (46-49). 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 (50). 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 osrdečnickové 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 (51). 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 (49), 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 (20, 52, 53). 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.** Kumulativní krevní ztráty (ml) 4 hodiny, 8 hodin a 24 hodin po operaci

Pooperační čas	Skupina A (n=49)	Skupina B (n=51)	P hodnota*	P 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

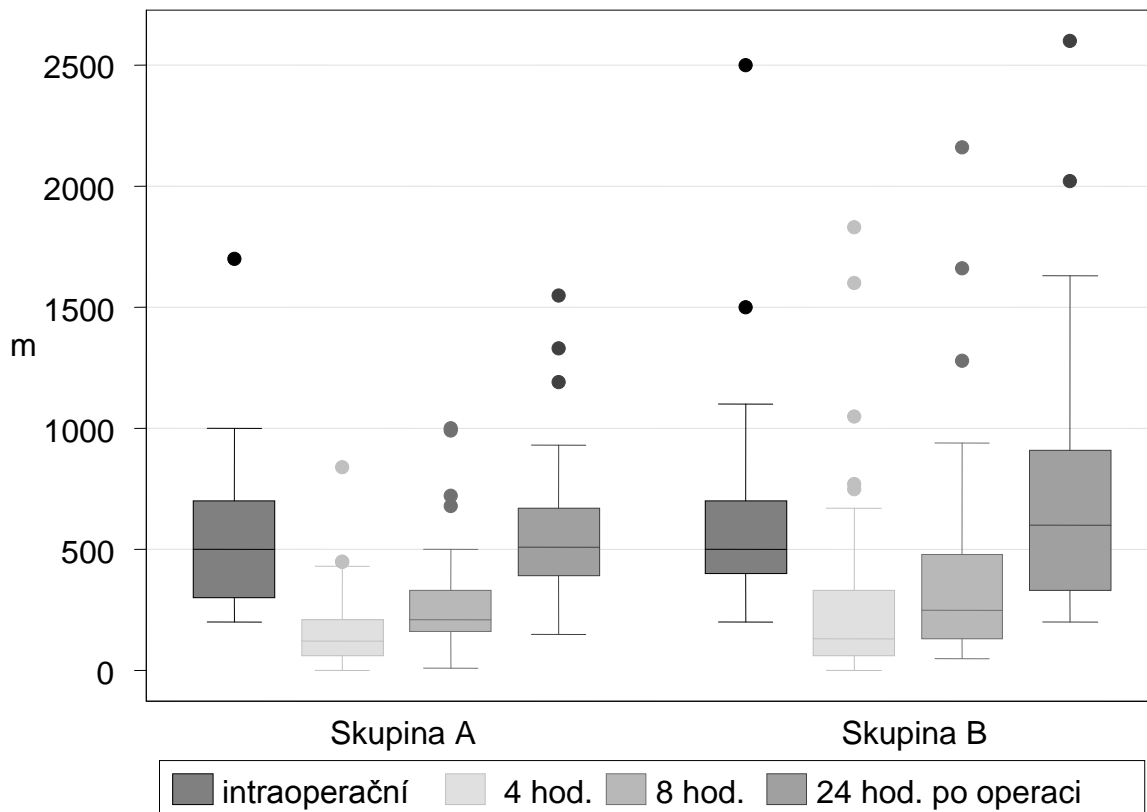
\*test shody geometrických průměrů

\*\*test shody rozptylů

**Tabulka č. 3.** Pooperační transfúzní nároky

	Skupina A (n=49)	Skupina B (n=51)	P hodnota
<b>Erytrocytové koncentráty</b>			
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
<b>Čerstvá zmrazená plazma</b>			
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
<b>Trombocytové koncentráty</b>			
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.



**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 rozptylů jsou hraniční 8 hodin po operaci ( $P = 0,050$ ) a statisticky významné 24 hodin po operaci ( $P = 0,014$ ).

## 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 kardiochirurgii – pohled z konce prvního desetiletí nového milénia. *Cor Vasa* 2010, 52 (Suppl 1):48–51.
- Špegár J, Pazderková P, Vaněk T.: Fibrinolýza v kardiochirurgii 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



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

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

**10. Turpie AGG, Weitz JI, Hirsh J.:** Advances in antithrombotic therapy: novel agents. *Thromb Haemost.* 1995, 74(1):565-71.

**11. Davie EW, Fujikawa K, Kisiel W.:** The coagulation cascade: initiation, maintenance, and regulation. *Biochemistry.* 1991, 30(43):10363-70.

**12. Sadler JE.:** "Biochemistry and genetics of von Willebrand factor". *Annu. Rev. Biochem.* 1998, 67: 395–424.

**13. 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.

**14. Thogersen AM, Jansson J-H, Boman K, Nilsson TK.:** High plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator levels in plasma precede a first myocardial infarction in both men and women. *Circulation.* 1998, 98(21):2241-7.

**15. Cesarman-Maus G, Hajjar KA.:** Molecular mechanisms of fibrinolysis. *Br J Haematol.* 2005, 129(3):307-21.

**16. Devaraj S, Xu DY, Jialal I.:** C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation.* 2003, 107(3):398-404.

- 17. 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.
- 18. 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.
- 19. Beattie WS, Karkouti K.:**The post-BART anti-fibrinolytic dilemma? *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2011, 25(1):3-5.
- 20. 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.
- 21. 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.
- 22. Ranucci M, Isgrò G.:**Minimally invasive cardiopulmonary bypass: does it really change the outcome?, *Crit Care.* 2007, 11(2): R45
- 23. 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.
- 24. Hartert H.:** Blutgerinnungstudien mit der Thrombelastographie, einem neuen Untersuchungsverfahren. *Klin Wochenschr.* 1948, 26(37-38):577-83.

- 25. 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.
- 26. 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.
- 27. 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.
- 28. 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.
- 29. 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.
- 30. 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.
- 31. 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.
- 32. 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.

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

**34. 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.

**35. 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, aprotinín, placebo). *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005, 28(4):563-8..

**36. 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.

**37. 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.

**38. 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.

**39. 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.

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

**41. 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 aprotinín and lyzine analogues in high-risk cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2008, 358(22):2319-31.

**42. McCormack PL.:** Tranexamic acid: a review of its use in the treatment of hyperfibrinolysis. *Drugs.* 2012 Mar 26;72(5):585-617.

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

**44. 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 aprotinín and tranexamic acid in high-transfusion-risk cardiac surgery. *Transfusion.* 2006, 46(3):327-38.

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

**46. 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.

**47. 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.

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

**49. 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.

**50. 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>

**51. 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.

**52. 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.

**53. 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.