

Περιεγχειρητική Διαχείριση Αίματος και Παραγώγων στον Καρδιοχειρουργικό Ασθενή

ΣΑΒΒΑΣ ΕΛΕΥΘΕΡΙΑΔΗΣ, ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ ΤΑΣΟΥΔΗΣ, ΧΡΗΣΤΟΣ ΙΑΤΡΟΥ,
ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΒΡΕΤΖΑΚΗΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Μετάγγιση αίματος και παραγώγων είναι συνήθης σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς. Το 80% μάλιστα του αίματος αυτού καταναλώνεται από το 15-20% των ασθενών αυτών.

Η περιεγχειρητική διαχείριση αίματος αποσκοπεί στη μείωση της αιμορραγίας και μετάγγισης στις προσπάθειες αύξησης της ασφάλειας και βελτίωσης της κλινικής έκβασης των υψηλού κινδύνου καρδιοχειρουργικών ασθενών.

Σημαντική είναι η σύσταση μιας διεπιστημονικής ομάδας γιατρών, υπεύθυνης για την περιεγχειρητική διαχείριση αίματος και παραγώγων. Η συνεχιζόμενη εκπαίδευση της ομάδας αυτής στη φυσιολογία και παθοφυσιολογία της μεταφοράς και κατανάλωσης οξυγόνου, στη φυσιολογία της αναιμίας και αιμοαραιώσης, στις επικαιροποιημένες κατευθυντήριες οδηγίες μετάγγισης, και η επίγνωση του κόστους και των κινδύνων της μετάγγισης είναι καθοριστικής σημασίας. Η δημιουργία και υλοποίηση κατάλληλων αλγόριθμων μετάγγισης βασισμένων σε επικαιροποιημένες κατευθυντήριες οδηγίες συμβάλουν στην ελαχιστοποίηση της περιεγχειρητικής μετάγγισης. Η συστηματική και πολυπαραγοντική προσέγγιση περιλαμβάνει προεγχειρητικές, διεγχειρητικές και μετεγχειρητικές στρατηγικές.

Στις προεγχειρητικές στρατηγικές ανήκουν η εκτενής προαναισθητική επίσκεψη, η ανίχνευση ασθενών με αιμορραγικές διαθέσεις, η διέγερση της ερυθροποίησης και η κατάθεση αντολόγου αίματος.

Οι διεγχειρητικές στρατηγικές αναφέρονται στην ποιότητα, την ποσότητα και τρόπο πλήρωσης του κυκλώματος εξωσωματικής κυκλοφορίας, την οξεία νορμοογκαιμική αιμοαραιώση, την χορήγηση αντινωδωλυτικών φαρμάκων και την διάσωση-επεξεργασία-μετάγγιση αντόλογου αίματος.

Τέλος οι μετεγχειρητικές στρατηγικές αφορούν στη μείωση της μετεγχειρητικής αιμορραγίας και αιμοαραιώσης και στην εφαρμογή περιοριστικών στρατηγικών μετάγγισης.

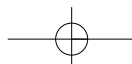
Λέξεις Κλειδιά: Διαχείριση αίματος, καρδιοχειρουργική, αιμοαραιώση, μετάγγιση.

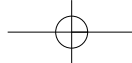
ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο όρος διαχείριση του αίματος του ασθενούς, "patient blood management", έχει προταθεί για την έγκαιρη εφαρμογή ασφαλών και αποτελεσματικών ιατρικών και χειρουργικών μεθόδων που αποσκοπούν στην αποτροπή της αναιμίας, την ελαχιστοποίηση της αιμορραγίας, τη μείωση έκθεσης του ασθενούς σε ομόλογο αίμα και παράγωγα του και στην προσπάθεια βελτίωσης της κλινικής του πορείας^{1,2}. Παρά τις δημοσιευμένες κατευθυντήριες οδηγίες και συστάσεις^{3,4} και τις σαφείς ενδείξεις ότι οι μεταγγίσεις σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο νοσηρότητας, θνησιμότητας και κόστους,^{5,6,7,8} μέχρι και 20% του διαθέσιμου αίματος των Ηνωμένων Πολι-

τειών Αμερικής εξακολουθεί να μεταγγίζεται σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς,^{3,9} το 80 % μάλιστα της ποσότητας αυτής καταναλώνεται από το 15% με 20% των ασθενών αυτών.³ Ταυτόχρονα παρατηρείται αξιοσημείωτη διακύμανση στις πρακτικές μετάγγισης διεθνώς.^{10,11} Για τον περιορισμό (μείωση) της περιεγχειρητικής ανάγκης μετάγγισης και επικουρικής θεραπείας σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς απαιτείται συστηματική και πολυπαραγοντική προσέγγιση.^{12,13}

Σημαντική είναι η σύσταση μιας διεπιστημονικής ομάδας γιατρών, υπεύθυνης για την περιεγχειρητική διαχείριση αίματος και παραγώγων. Η επικοινωνία των μελών της ομάδας αυτής και η δημιουργία και υλοποίηση





κατάλληλων αλγόριθμων μετάγγισης βασισμένων σε επικαιροποιημένες κατευθυντήριες οδηγίες συμβάλουν στην ελαχιστοποίηση της περιεγχειρητικής μετάγγισης. Η προσέγγιση περιλαμβάνει προεγχειρητικές, διεγχειρητικές και μετεγχειρητικές στρατηγικές.

Η αποτελεσματικότητα των στρατηγικών αυτών εξαρτάται αποφασιστικά από τη συνεχιζόμενη εκπαίδευση των μελών της αρμόδιας διεπιστημονικής ομάδας (αναισθησιολόγου, καρδιοχειρουργού, τεχνικού εξωσωματικής, καρδιολόγου, αιματολόγου και εντατικολόγου) στη φυσιολογία και παθοφυσιολογία της μεταφοράς και κατανάλωσης οξυγόνου,^{14,15} στη φυσιολογία της αναμίας και αιμοαραιώσης^{16,17,18} και στις επικαιροποιημένες κατευθυντήριες οδηγίες μετάγγισης.^{4,19}

Κομβικής σημασίας είναι η επίγνωση του κόστους και των κινδύνων της μετάγγισης και ιδιαίτερα των ανοσοτροποποιητικών δράσεων της και των επιπτώσεων της μορφολογικής και βιοχημικής αλλοίωσης των ομολόγων ερυθροκυττάρων.^{8,20,21,22,23} Τα ερυθροκύτταρα κατά τη συντήρηση τους υφίστανται βιοχημικές και μορφολογικές αλλοιώσεις (**stored lesions**), οι οποίες μπορούν να επηρεάσουν αρνητικά την λειτουργικότητά τους. Παρατηρείται ταχεία πτώση της συγκέντρωσης του διφωσφορογλυκερινικού οξέως (2,3 BPG)^{22,24,25,26} με αποτέλεσμα να αυξάνει την συγγένεια της αιμοσφαιρίνης για το O₂ και να δυσχεραίνεται έτσι η απόδοση οξυγόνου στους ιστούς²⁷. Επίσης παρατηρείται και απότομη απώλεια του περιεχομένου νιτροσοθειόλης (SNO-Hb) συντηρημένων ερυθροκυττάρων.^{22,28} Η πτώση της SNO-Hb ενδέχεται να επηρεάζει την ικανότητα των ερυθροκυττάρων για τοπική αγγειοδιασταλτική δράση στους υποξικούς ιστούς, με αποτέλεσμα διαταραχές στην ιστική απόδοση οξυγόνου, καθότι αυτή είναι αποτέλεσμα τόσο του βαθμού απελευθέρωσης του οξυγόνου όσο και της άρδευσης των ιστών.^{22,29} Νεότερες όμως έρευνες διαπιστώνουν ταχεία αποκατάσταση της συγκέντρωσης τόσο του 2,3 DPG όσο και της SNO-Hb αμέσως μετά την μετάγγιση, υποβαθμίζοντας έτσι την συμβολή των παραγόντων αυτών στην ιστική απόδοση του οξυγόνου.^{30,31,32} Αντίθετα σημαντικές είναι οι επιπτώσεις της μορφολογικής αλλοίωσης των ερυθροκυττάρων. Κατά τη διάρκεια της συντήρησης μερικά ερυθροκύτταρα από εύπλαστα αμφίκοιλα (deformable biconcave) μετατρέπονται αμετάκλητα σε δύσπλαστα εχινοκύτταρα και σφαιροεχινοκύτταρα^{33,34} χάνοντας την ικανότητα να διατηρούν επαρκή (αιματική) ροή στα τριχοειδή, με συνέπεια την αδυναμία παροχής οξυγόνου στα κύτταρα. Ο αριθμός των κυττάρων αυτών αυξάνεται ανάλογα με το χρόνο της συντήρησης του αίματος³³ μειώνοντας έτσι την αποτελεσματικότητα της μετάγγισης αναφορικά με την απόδοση οξυγόνου στους ιστούς.^{35,36,37}

1. ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΕΣ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΔΙΑΧΕΙΡΗΣΗΣ

Βασικά σημεία της προεγχειρητικής στρατηγικής είναι η εκτενής προαναισθητική επίσκεψη, η παρέμβαση στην προεγχειρητική φαρμακοθεραπεία, η αύξηση του όγκου των ερυθροκυττάρων και η προεγχειρητική αιμοδοσία αυτόλογου αίματος.

Προαναισθητική επίσκεψη

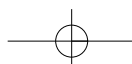
Στις υποχρεώσεις του θεράποντος ιατρού (αναισθησιολόγου) ανήκει η έγκαιρη προεγχειρητική ενημέρωση του ασθενούς για τα οφέλη και τους δυνητικούς κινδύνους μιας περιεγχειρητικής μετάγγισης καθώς και για τις δυνατές εναλλακτικές επιλογές. Η έγγραφη συγκατάθεση του ασθενή με τις τελικές προτιμήσεις του θεωρείται απαραίτητη προϋπόθεση πριν από κάθε ενδεχόμενη μετάγγιση. Η ανίχνευση (ιστορικό, εργαστηριακά) των ασθενών με αιμορραγικές διαταραχές, η αξιολόγηση του κινδύνου δυνητικής αιμορραγίας είναι καθοριστικής σημασίας, καθότι ασθενείς με μεγαλύτερο κίνδυνο αιμορραγίας ωφελούνται περισσότερο από τις πιο επιθετικές πρακτικές διαχείρισης αίματος.⁴

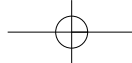
Παρέμβαση στην προεγχειρητική φαρμακοθεραπεία

Η έγκαιρη διακοπή προεγχειρητικής αντιπηκτικής αγωγής αποσκοπεί στη μείωση της διεγχειρητικής αιμορραγίας χωρίς να αγνοεί τη διατήρηση ή και μεγιστοποίηση της καρδιοπροστασίας.

Φάρμακα που αναστέλλουν τον υποδοχέα P2Y₁₂ των αιμοπεταλίων ιδιαίτερα σε συνδυασμό με ασπιρίνη (dual therapy) θεωρούνται αιτία αυξημένης διεγχειρητικής αιμορραγίας ακόμη και σε off pump καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις.^{38,39,40} Για τον λόγο αυτόν συνιστάται διακοπή της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής για 5-7 ημέρες πριν την χειρουργική επέμβαση.^{3,41,42,43} Πρόσφατα επικαιροποιημένες κατευθυντήριες οδηγίες⁴ συνιστούν τη διακοπή των αντιαιμοπεταλιακών για τουλάχιστον 3 ημέρες πριν από μια τακτική καρδιοχειρουργική επέμβαση (Class I Level of evidence B). Η κλινική εφαρμογή αξιόπιστων point-of care tests για τον εντοπισμό των nonresponders στην κλοπιδογρέλη (ca 30%) και στην ασπιρίνη (ca 10%), θα μπορούσε να εκμηδενίσει τον χρόνο αναμονής των ασθενών αυτών (Class IIb, Level of evidence C).⁴

Για την αποφυγή θρόμβωσης επικαλυμμένης (DES= drug-eluting stent) ή μη (bare metal stent) ενδοστεφανιαίας πρόθεσης απαιτείται αντιαιμοπεταλιακή αγωγή για 12 μήνες ή 6 εβδομάδες αντίστοιχα μετά την τοποθέτηση της.⁴⁴ Στην απόφαση διακοπής της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής κατά το χρονικό αυτό διάστημα, πρέπει να αντισταθμισθεί ο κίνδυνος περιεγχειρητικής αι-





μορραγίας σε σχέση με τον κίνδυνο ανεπιθύμητων καρδιακών συμβάντων σαν συνέπεια διακοπής της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής.⁴⁵

Η διακοπή ηπαρίνης υψηλού μοριακού βάρους (ασταθής στηθάγχη) συνιστάται λίγο πριν την επέμβαση ή και καθόλου³ ενώ χορήγηση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους για περισσότερο από 8-12 ώρες πριν την καρδιοχειρουργική επέμβαση δεν σχετίζεται με αυξημένη μετεγχειρητική αιμορραγία και μετάγγιση.⁴⁶ Η διακοπή της ασενοκουμαρόλης (Sintrom®) περιεγχειρητικά πρέπει να γεφυρωθεί με χορήγηση ηπαρίνης.⁴⁵

Αύξηση της μάζας των ερυθροκυττάρων

Η προεγχειρητική χορήγηση ανασυνδιασμένης ερυθροποιητίνης (EPO) με ταυτόχρονη χορήγηση σιδήρου σκοπεύει στην αύξηση της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης. Η χρήση της θα μπορούσε να δικαιολογηθεί σε ασθενείς με προεγχειρητική αναιμία,⁴⁵ σε ασθενείς που αρνούνται τη μετάγγιση (μάρτυρες του Ιεχωβά)⁴⁸ και ενδεχομένως σε ασθενείς που υποβάλλονται σε προεγχειρητική αιμοδοσία αυτολόγου αίματος.^{4,45} Απαιτείται χορήγηση της EPO τουλάχιστον 4-7 ημέρες πριν την χειρουργική επέμβαση^{49,50} για αποτελεσματικότερη όμως ανταπόκριση 2-4 εβδομάδες προεγχειρητικά.

Προεγχειρητική κατάθεση αυτόλογου αίματος

Η προεγχειρητική (1-3 εβδομάδες) λήψη αυτόλογου αίματος μπορεί να εφαρμοσθεί σε αιμοδυναμικά σταθερούς ασθενείς πριν από τακτικές καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Αντενδείκνυται σε ασθενείς με νόσο στελέχους ή αορτική στένωση.⁴⁵ Είναι ασφαλής μέθοδος και συμβάλλει σε σημαντική μείωση μετάγγισης ομόλογου αίματος.^{51,52} Απαιτεί πολύ προσωπικό και αυστηρό συντονισμό και το γεγονός ότι 20% του αυτόλογου αίματος δεν μεταγγίζεται την καθιστούν ακριβή διαδικασία και συνέβαλλαν στην αποτυχία ευρείας υιοθέτησης της.^{53,54,55}

2. ΔΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΕΣ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ

Στις διεγχειρητικές στρατηγικές διαχείρισης αίματος και παραγώγων περιλαμβάνονται η μείωση της αιμορραγίας, η οξεία νορμοογκαιμική αιμορραγία, η χρήση αντινωδολυτικών για τον περιορισμό της αιμορραγίας, η διάσωση, επεξεργασία και μετάγγιση αυτόλογου αίματος και τέλος η εφαρμογή περιοριστικών στρατηγικών (restrictive strategy) μετάγγισης.

A. ΜΕΙΩΣΗ ΔΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ ΑΙΜΟΡΡΑΙΩΣΗΣ

Η έναρξη της εξωσωματικής κυκλοφορίας προκαλεί αιμορραγία στον ασθενή και ενδεχομένως αναιμία, ο

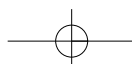
βαθμός της οποίας εξαρτάται κυρίως από το είδος του κυκλώματος που χρησιμοποιείται, το προεγχειρητικό επίπεδο αιμοσφαιρίνης, την κατάσταση ενδοαγγειακού όγκου του και το βάρος του ασθενούς. Η αιμορραγία και η προσκόλληση πρωτεϊνών του αίματος στην επιφάνεια των τοιχωμάτων του κυκλώματος προκαλεί πτώση της κολλοειδοσμοτικής πίεσης κατά 50% περίπου, από 21-24 mmHg σε 10-14 mmHg.⁵⁶ Επέρχεται έτσι διαταραχή στη σχέση κολλοειδοσμοτικής και υδροστατικής πίεσης εκατέρωθεν της τριχοειδικής μεμβράνης. Σύμφωνα με τις γνωστές δυνάμεις του Starling (Starling forces) αυτό μπορεί να οδηγήσει σε εξαγγείωση ενδοαγγειακού υγρού σε διάφορους ιστούς του οργανισμού, όπως καρδιά και πνεύμονες και στη δημιουργία οιδήματος και επακόλουθη καρδιοπνευμονική δυσλειτουργία.^{57,58}

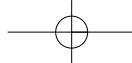
Ο συστηματικός ηπαρινισμός, η αιμορραγία, η μη παλλόμενη αιματική άρδευση σε συνδυασμό με υποθερμία επιφέρουν ποιοτικές αλλαγές του περιεχομένου του αίματος⁵⁹ και δημιουργούν συνθήκες που διαφοροποιούνται από την κλασική φυσιολογία μεταφοράς και απόδοσης οξυγόνου στους ιστούς.

Δυστυχώς μέχρι σήμερα δεν διαθέτουμε σε κλινική εφαρμογή τον κατάλληλο εξοπλισμό για την παρακολούθηση σε πραγματικό χρόνο της προσφοράς και ζήτησης οξυγόνου σε επίπεδο μικροκυκλοφορίας του σώματος και των οργάνων του. Για τον κλινικό γιατρό είναι δύσκολο να εκτιμήσει το βαθμό της αναιμίας που μπορεί με ασφάλεια να ανεχτεί ο ασθενής. Για το λόγο αυτό πολύ σημαντική είναι η αποτροπή της. Στις μεθόδους μείωσης της διεγχειρητικής αιμορραγίας ανήκουν:

1. Επιλογή καταλλήλου διαλύματος πλήρωσης κυκλώματος εξωσωματικής κυκλοφορίας (Priming)

Για την πλήρωση του κυκλώματος εξωσωματικής κυκλοφορίας, χρησιμοποιούνται συνήθως κρυσταλλοειδή, κολλοειδή ή μείγματα των δύο. Η διαμάχη για τη σύνθεση του ιδανικού Priming υφίσταται σχεδόν τέσσερις δεκαετίες. Μια ιδανική σύνθεση πρέπει να διατηρεί την κολλοειδοσμοτική πίεση του πλάσματος, να είναι φθηνή, εύχρηστη και να μην προκαλεί παρενέργειες. Παρ' όλο που έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορα είδη διαλυμάτων^{60,61,62,63} δεν υπάρχει ακόμη συναίνεση για το ιδανικό Priming στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις ενηλίκων. Αυτό επιβεβαιώνουν τα αποτελέσματα μιας πρόσφατης έρευνας κατά την οποία δεν βρέθηκε ούτε ένα κέντρο να έχει παρόμοια σύνθεση Priming συγκριτικά με κάποιο άλλο.⁶⁴ Η δυνατότητα όμως των πολλών επιλογών ενδεχομένως να μας επιτρέψει στο μέλλον τη σύνθεση του ιδανικού εξατομικευμένου Priming για μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια για τον συγκεκριμένο ασθενή.





2. Παλίνδρομη πλήρωση του κυκλώματος της εξωσωματικής κυκλοφορίας με αυτόλογο αίμα (Retrograde Autologous Priming-RAP)

Η RAP ανήκει στις προσπάθειες ποιοτικής βελτίωσης του Priming. Η μέθοδος συνίσταται στην αντικατάσταση του κρυσταλλοειδούς υγρού του κυκλώματος της εξωσωματικής κυκλοφορίας από αυτόλογο αίμα του ασθενούς με ανάστροφη ροή από την αορτική κάννουλα. Σκοπός είναι να μειωθεί ο βαθμός αιμοαραιώσης, να διατηρηθεί η κολλοειδοσμοτική πίεση και να μειωθεί έτσι η εξωαγγείωση υγρού στους πνεύμονες συγκριτικά με τις συνηθισμένες τεχνικές.⁶⁵

Η RAP κατά αρχήν περιγράφηκε το 1960 από τον Panico⁶⁶ και αναβίωσε στα τέλη του 1990 από τον Rosengart.⁶⁷ Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της RAP επιβεβαιώνεται από διάφορες μελέτες.^{68,69} Τελευταίες έρευνες όμως δεν επιβεβαιώνουν μια σημαντική κλινικά συμβολή της μεθόδου στην μείωση της μετάγγισης σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς.^{70,71} Ο κίνδυνος σχετικής υποογκαιμίας και η ανάγκη χορήγησης υγρών και κατεχολαμινών υφίσταται. Η εμπειρία του τεχνικού (Perfusionist) στη μέθοδο αυτή είναι απαραίτητη. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Society of Thoracic Surgeons και Society of Cardiovascular Anesthesiologists³ η RAP ταξινομείται "ως μη παράλογη" για τη διαφύλαξη του αίματος.

3. Ελάττωση του όγκου (Prime) του κυκλώματος εξωσωματικής κυκλοφορίας

Η χρήση συμβατικής (τεχνικής) εξωσωματικής κυκλοφορίας ιδιαίτερα σε ασθενείς με μειωμένη μάζα ερυθροκυττάρων προεγχειρητικά, σε παιδιά ή σε ασθενείς μικρού βάρους μπορεί να επιφέρει έντονη αιμοαραίωση.⁷²

Η κατασκευή και η κλινική εφαρμογή κυκλωμάτων που χρειάζονται λιγότερο Priming (mini-extracorporeal circulation system, MECC) αποτελεί πρόκληση στην καρδιοχειρουργική. Η MECC είναι ένα πλήρως ηπαρισμένο κλειστό κύκλωμα εξωσωματικής κυκλοφορίας που περιλαμβάνει μια φυγόκεντρο αντλία και απαιτεί Priming λιγότερο από 500 ml. Τυχαιοποιημένες μελέτες και μεταανάλυσεις διαπιστώνουν στην MECC μείωση της αιμοαραιώσης και της φλεγμονώδους αντίδρασης συγκριτικά με την κλασική τεχνική εξωσωματικής κυκλοφορίας με επακόλουθη μείωση της μετάγγισης και βελτίωση της νοσηρότητας και θνητότητας.^{73,74,75,76,77,78,79,80} Παρά τις επιφυλάξεις που υφίστανται,^{81, 82,83} συνιστάται η χρήση της MECC από έμπειρη ομάδα, ιδιαίτερα σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, όπως σε μάρτυρες του Ιεχωβά και σε παιδιατρικούς ασθενείς, για την αποτροπή αιμοαραιώσης και μετάγγισης

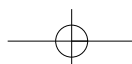
αίματος και παραγώγων.^{4,84,85} Η θετική επίδραση της MECC στη μετεγχειρητική νοσηρότητα μπορεί να συγκριθεί με αυτήν μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη χωρίς χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας.⁸⁶

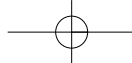
4. Φίλτρα συμπίκνωσης πλάσματος - υπερδιήθηση (Ultrafiltration)

Κατά τη μέθοδο αυτή, με τη βοήθεια ειδικών φίλτρων, απομακρύνονται υγρά και χαμηλού μοριακού βάρους ουσίες από το αίμα. Ο τρόπος αυτός αιμοσυμπύκνωσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας σαν συμβατική υπερδιήθηση (Conventional UltraFiltration, GUF) ή σαν ισοσκελισμένη υπερδιήθηση (Zero Balance Ultrafiltration, ZBUF), ή μετά τον τερματισμό της εξωσωματικής κυκλοφορίας σαν τροποποιημένη υπερδιήθηση (Modified UltraFiltration, MUF). Μια μεταανάλυση⁸⁷ και τέσσερις μελέτες^{88,89,90,91} δεν διαπίστωσαν σημαντική συμβολή της CUF στη μείωση της μετάγγισης ή της αιμορραγίας. Αντίθετα η συμβατική υπερδιήθηση (MUF) επιδρά θετικά στον περιορισμό της αιμοαραιώσης και της μετεγχειρητικής αιμορραγίας με συνέπεια τη μείωση της μετάγγισης.^{87,92,93,94,95} Για το λόγο αυτό η εφαρμογή της MUF ενδείκνυται στα πλαίσια της μετεγχειρητικής διαχείρισης αίματος σε ενήλικες καρδιοχειρουργικούς ασθενείς, Class I Level of evidence A.⁴ Κατά την ισοσκελισμένη υπερδιήθηση (ZBUF) το υπερδιήθημα (ultrafiltrate) που αφαιρείται κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας αντικαθίσταται από ίσο όγκο υγρών. Η μέθοδος αποσκοπεί στην απομάκρυνση μεσολαβητών και παραγώγων της φλεγμονώδους αντίδρασης.⁹⁶ Εφαρμογή της μεθόδου αυτής σε ενήλικες καρδιοχειρουργικούς ασθενείς δεν φαίνεται να εδραιώνει τη συμβολή της στη μείωση της μετεγχειρητικής αιμορραγίας και μετάγγισης.^{4,97,98}

B. ΟΞΕΙΑ ΝΟΡΜΟΟΓΚΑΙΜΙΚΗ ΑΙΜΟΑΡΠΑΙΩΣΗ - ACUTE NORMOVOLEMIC HEMODILUTION (ANH)

Κατά τη διαδικασία αυτή, μετά την εισαγωγή στην αναισθησία και πριν την χορήγηση ηπαρίνης, αφαιρούνται από τον ασθενή μια με δύο φιάλες αίματος. Για την διατήρηση νορμοογκαιμίας (normovolemia) χορηγούνται αντίστοιχες ποσότητες κολλοειδών ή κρυσταλλοειδών. Η μεταφορά οξυγόνου διατηρείται, καθότι η προκαλούμενη πτώση του περιεχομένου οξυγόνου του αρτηριακού αίματος αντισταθμίζεται από αύξηση της καρδιακής παροχής λόγω μείωσης της γλοιότητας του αίματος και πτώσης των περιφερικών αντιστάσεων.⁹⁹ Το αίμα αυτό είναι απομονωμένο από τις αρνητικές επιπτώσεις της εξωσωματικής κυκλοφορίας (αιμοαραι-





ωση, φλεγμονώδεις μεσολαβητές), πλούσιο σε αιμοπετάλια και πηκτικούς παράγοντες¹⁰⁰ και υπό κανονικές συνθήκες μεταγγίζεται στον ασθενή μετά τη χορήγηση της πρωταμίνης. Η μέθοδος αντενδείκνυται σε αναιμικούς ασθενείς και σε ασθενείς με ασαθρή στηθάγχη ή χαμηλή συσταλτικότητα (EF<30%).⁴⁵ Η αποτελεσματικότητα της ANH δεν είναι ξεκάθαρη. Υπάρχουν μελέτες που αποδίδουν στην ANH σημαντική, μέχρι και 45%, μείωση μετάγγισης ομολόγου αίματος και παραγώνων,^{101,102,103} ενώ άλλες έρευνες δεν βλέπουν κανένα όφελος από τη μέθοδο.^{104,105,106} Σε πιθανή σχέση της ANH στην προεγχειρητική ισχαιμική προγύμναση του μυοκαρδίου αποδίδεται η μείωση της μετεγχειρητικής υποστήριξης με ινότροπα ασθενών μετά από αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας.¹⁰⁷ Πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν περιορισμένη εφαρμογή της ANH σε επιλεγμένους ασθενείς και σε συνδυασμό με άλλες μεθόδους συντήρησης αίματος.^{3,4}

Γ. ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΝΤΙΠΙΝΩΔΟΛΥΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Το 2008 η έρευνα BART διαπίστωσε αυξημένη θνητότητα σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς μετά από χρήση τρασυλόλης σε σύγκριση με τη χρήση τρανσαμίνης ή αμινοκαπροϊκού οξέως.¹⁰⁸ Κατόπιν τούτου η φαρμακευτική εταιρεία Bayer ενημέρωσε την αμερικανική FDA ότι αποσύρει από την κυκλοφορία την Τρασυλόλη (Aprotinin).¹⁰⁹ Επειδή οι κίνδυνοι από τη χρήση της τρασυλόλης στους καρδιοχειρουργικούς ασθενείς υπερτερούν από τα οφέλη, η αμερικανική Εταιρεία θωρακοχειρουργών και καρδιοαναesthesιολόγων στις πρόσφατα επικαιροποιημένες κατευθυντήριες οδηγίες της⁴ αναιρεί την σύσταση (Class I, Level of evidence A) του 2007³ για χορήγηση τρασυλόλης σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς. Τα αντινωδολυτικά που χρησιμοποιούνται σήμερα στην καρδιοχειρουργική είναι η τρανσαμίνη (tranexamic acid) και το αμινοκαπροϊκό οξύ (aminocaproic acid). Είναι ανάλογα της λυσίνης και περιορίζουν την ινωδολυση. Περιορίζουν την αιμορραγία και την ανάγκη για μετάγγιση^{110,111} και συνιστώνται⁴ στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις (Class I, level of evidence A). Στη δοσολογία της τρανσαμίνης παρατηρείται δυστυχώς μεγάλη ποικιλία². Ο Lambert και συνεργάτες¹¹² απέδειξαν ότι η χαμηλή (20mg/kg) δοσολογία τρανσαμίνης είναι το ίδιο αποτελεσματική στη μετεγχειρητική αιμορραγία και μετάγγιση με την υψηλή (100 mg/kg) δοσολογία. Για τη διασφάλιση συγκέντρωση τρανσαμίνης >20μg/mL στο πλάσμα καθ' όλη την διάρκεια της καρδιοχειρουργικής επέμβασης, οι Fiechtner και συνεργάτες¹¹³ προτείνουν δόση φόρτισης 5,4 mg/kg ακολουθούμενη από έγχυση 5mg/kg/h και πρόσθετη χορήγηση 20 mg/L στο Priming. Η τραν-

σαμίνη μπορεί επίσης να χορηγηθεί με δόση εφόδου (bolus) 1,5 g από κεντρικό φλεβικό καθετήρα κατά την έναρξη της αναισθησίας, ακολουθούμενη από συνεχή έγχυση 200mg/h μέχρι τη χορήγηση επί πλέον 1,5 g.¹¹⁴

Δ. ΔΙΑΣΩΣΗ ΑΥΤΟΛΟΓΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ- ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ-ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ

Η διεγχειρητική διάσωση ερυθροκυττάρων με τη χρήση ειδικών συσκευών (cell saver) αποτελεί σημαντικό τμήμα της διεγχειρητικής διαχείρισης αίματος σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς. Η μέθοδος συνίσταται στην επανάκτηση του αίματος του ασθενούς από το τραύμα, πλύσιμο, φυγοκέντρωση και επακόλουθη μετάγγιση. Πολλές μελέτες αποδεικνύουν την ασφάλεια^{115,116,117} και την αποτελεσματικότητα της μεθόδου στη μείωση μετάγγισης ομολόγου αίματος.^{118,119,120,121,122} Επικαιροποιημένες πρόσφατα κατευθυντήριες οδηγίες⁴ αναιρούν μάλιστα παλαιότερες³ και συνιστούν την εφαρμογή της μεθόδου αυτής ακόμη και σε υψηλού κινδύνου καρδιοχειρουργικούς ασθενείς με γνωστή κακοήθεια, καθώς δεδομένα υποδηλώνουν ότι ο κίνδυνος διασποράς της κακοήθειας μετά από μετάγγιση αυτόλογου αίματος από το cell saver είναι πολύ μικρότερος (ήμισυ) συγκριτικά με αυτόν μετά από μετάγγιση ομολόγου αίματος. Υπερβολική χρήση της μεθόδου μπορεί να οδηγήσει σε κριτική απώλεια πηκτικών παραγόντων και αιμοπεταλίων, με συνέπεια αιμορραγική διάθεση.^{3,4,45} Επανάγχυση ανακτώμενου αίματος μετά τον τερματισμό της εξωσωματικής κυκλοφορίας χωρίς επεξεργασία (φυγοκέντρωση), επιφέρει αύξηση του επιπέδου των διμερών D (D-Dimers) στο αίμα, ένδειξη αυξημένης ενδοαγγειακής αποδομής του ινώδους με αρνητικές επιπτώσεις στη μετεγχειρητική αιμορραγία και μετάγγιση.¹²³ Για το λόγο αυτό εύλογη θεωρείται η επαναχορήγηση του αίματος αυτού μόνο μετά από φυγοκέντρωση.⁴

Ε. ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΠΕΡΙΟΡΙΣΤΙΚΩΝ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΩΝ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗΣ

Η διατήρηση της διαθεσιμότητας του οξυγόνου στο κύτταρο είναι θεμελιώδης. Δυστυχώς δεν διαθέτουμε ακόμη σε κλινική εφαρμογή τον κατάλληλο εξοπλισμό για την παρακολούθηση σε πραγματικό χρόνο της προσφοράς και κατανάλωσης οξυγόνου σε επίπεδο μικροκυκλοφορίας των επιμέρους οργάνων του οργανισμού. Γνωρίζουμε ότι η συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης του αίματος καθορίζει την προσφορά οξυγόνου στο κύτταρο. Η προσφορά αυτή όμως καθορίζεται ΚΑΙ από την καρδιακή παροχή (προφορτίο, μεταφορτίο, καρδιακή συχνότητα και συσταλτικότητα) καθώς ΚΑΙ από το βαθμό κορεσμού της αιμοσφαιρίνης (ποιότητα αναπνευστικής λειτουργίας). Οι παράγοντες αυτοί πρέπει να συνεκτι-

μόνται PANTA, πριν από κάθε μετάγγιση. Η τιμή της αιμοσφαιρίνης πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σαν "δείκτης" μετάγγισης (Transfusion Trigger) μόνο όταν περαιτέρω βελτίωση των παραγόντων αυτών δεν είναι δυνατή. Πριν τη λήψη της απόφασης για μετάγγιση πρέπει να έχουμε PANTA κατά νου και τις αναφερθείσες λειτουργικές αδυναμίες (πρόσδεση και απόδοση O₂) των συντηρημένων ερυθροκυττάρων καθώς και τις βλάβες που μπορούν να επιφέρουν αυτά στη μικροκυκλοφορία των ιστών.

Δυστυχώς ο προσδιορισμός της ιδανικής τιμής της αιμοσφαιρίνης (best Hb), δηλαδή της Hb η οποία αφενός μεν να εγγυάται την ισορροπία προσφοράς και κατανάλωσης οξυγόνου στους ιστούς και αφετέρου προφυλάσσει τον ασθενή από δυσμενείς επιπτώσεις δεν είναι εύκολος. Παρά τις αποκλίσεις που υπάρχουν, τελευταία παρατηρείται σημαντική τάση ανοχής χαμηλότερων περιεγχειρητικών τιμών Hb ή Hct. Η περιοριστική αυτή στρατηγική μετάγγισης (restrictive strategy) κερδίζει έδαφος έναντι της φιλελεύθερης (liberal strategy) στρατηγικής. Η ιδιομορφία με τους καρδιοχειρουργικούς ασθενείς είναι πως πρέπει να διαπιστώσουμε τη βέλτιστη (best) Hb, τόσο κατά τη διάρκεια της CPB όσο και μετεγχειρητικά.

1. Ιδανική αιμοσφαιρίνη κατά την CPB

Ο Fang και η ομάδα του¹²⁴ παρατήρησαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο θνητότητας σε ασθενείς με τιμές αιματοκρίτη κατά τη φάση της εξωσωματικής κυκλοφορίας Hct ≤ 14% (Hb ca 4,2 gr/dL). Σε ασθενείς μάλιστα υψηλού κινδύνου διαπίστωσαν ότι Hct ≤ 17% (Hb ca 5 gr/dL) αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου θνητότητας. Σημαντικά αυξημένη νοσηρότητα (έμφραγμα του μυοκαρδίου, νεφρική ανεπάρκεια, πνευμονικό οίδημα κλπ.) παρατηρείται από τον Habib και συνεργάτες¹²⁵ σε ασθενείς με τιμή αιματοκρίτη κατά τη διάρκεια της CPB μικρότερη 22%. Ο DeFoe και συνεργάτες¹²⁶ διαπίστωσαν τάση προς αυξημένη θνητότητα σε ασθενείς με Hct < 23% κατά τη διάρκεια της CPB. Η θνητότητα μάλιστα ήταν διπλάσια σε ασθενείς με Hct < 19 συγκριτικά με αυτούς με Hct ≥ 25%.¹²⁶ Η χαμηλότερη τιμή αιματοκρίτη κατά την CPB θεωρείται ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας περιεγχειρητικού εγκεφαλικού επεισοδίου.¹²⁷ Τέλος μια πρόσφατη μελέτη υποστηρίζει πως χαμηλές διεγχειρητικές τιμές αιματοκρίτη (< 21%) δεν σχετίζονται με δυσμενείς επιπτώσεις σε ασθενείς με αορτοστεφανιαία παράκαμψη.¹²⁸

Βασισμένοι στις υπάρχουσες δημοσιεύσεις η Εταιρεία Θωρακοχειρουργών και η Εταιρεία Καρδιοανααισθησιολόγων της Αμερικής εξέδωσαν από κοινού κατευθυντή-

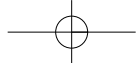
ριες οδηγίες σχετικά με τις ενδείξεις για μετάγγιση κατά τη διάρκεια της CPB υπό μέτρια υποθερμία. Σύμφωνα με τις οδηγίες αυτές μετάγγιση ενδείκνυται όταν η Hb < = 6gr/dL. Εξαιρέση αποτελούν ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο μειωμένης εγκεφαλικής παροχής οξυγόνου (στένωση καρωτίδας, ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου). Στους ασθενείς αυτούς είναι αποδεκτές υψηλότερες τιμές Hb. Σε περίπτωση Hb > 6gr/dL, καθοριστικό παράγοντα για την απόφαση μετάγγισης πρέπει να αποτελούν παράγοντες όπως η ηλικία του ασθενούς, η βαρύτητα της ασθένειας, ο κίνδυνος σοβαρής ισχαιμίας οργάνων και μαζική ή ενεργός αιμορραγία, τέλος σε ασθενείς με κίνδυνο σοβαρής ισχαιμίας οργάνων, επίπεδα Hb > 7gr/dL κατά την CPB θεωρούνται εύλογα.³ Οι ανωτέρω κατευθυντήριες οδηγίες επικαιροποιήθηκαν το 2011,⁴ αλλά οι βασικοί παράγοντες για μετάγγιση διατηρήθηκαν πρακτικά αμετάβλητοι.

2. Ιδανική μετεγχειρητική αιμοσφαιρίνη

Υπάρχει πληθώρα δημοσιεύσεων που αναφέρουν δυσμενέστερη έκβαση σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς που μεταγγίζονται, συγκριτικά με αυτούς που δεν μεταγγίζονται. Επίπλέον η ικανότητα ανοχής χαμηλότερου επιπέδου αιμοσφαιρίνης έχει τεκμηριωθεί καλύτερα, με συνέπεια να παρατηρείται και μετεγχειρητικά τάση για ανοχή χαμηλότερου επιπέδου αιμοσφαιρίνης. Οι Spiess και συνεργάτες¹²⁹ διαπίστωσαν υψηλότερο κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου και σοβαρότερη δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς με τιμές αιματοκρίτη > 34%, κατά την είσοδο στην εντατική μονάδα, συγκριτικά με μέτριες (25% to 33%) η χαμηλές τιμές (24%), αμφισβητώντας έτσι την προσήλωση σε αυθαίρετες τιμές μετεγχειρητικού αιματοκρίτη σαν δείκτη μετάγγισης (transfusion trigger). Ο Bracey και συνεργάτες¹³⁰ διαπίστωσαν ότι μετεγχειρητική Hb στα 8mg/dL ήταν το ίδιο καλά ανεκτή από καρδιοχειρουργικούς ασθενείς όπως και υψηλότερες τιμές.

Μια από τις λίγες προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες, η μελέτη TRICC¹³¹ διαπίστωσε αιτιολογική σχέση μεταξύ μετάγγισης και δυσμενούς έκβασης βαρέως πασχόντων ασθενών. Στη περιοριστική στρατηγική (restrictive strategy) η μετάγγιση πραγματοποιείται σε ασθενείς με Hb < 7 gr/dL με στόχο αιμοσφαιρίνη 7 με 9 gr/dL. Αντιθέτως στη φιλελεύθερη στρατηγική (liberal strategy) η μετάγγιση πραγματοποιείται σε ασθενείς με Hb < 10 gr/dL με στόχο αιμοσφαιρίνη 10 με 12 gr/dL. Διαπιστώθηκε μικρότερο ποσοστό νοσοκομειακής νοσηρότητας και θνητότητας στην ομάδα της περιοριστικής στρατηγικής.

Η περιοριστική στρατηγική αποδείχθηκε ασφαλής και



σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο, με εξαίρεση ασθενείς με ασταθή στηθάγχη ή οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.¹³² Ο Klass και συνεργάτες¹³³ όμως δεν διέγνωσαν στατιστική διαφορά στη συχνότητα εμφράγματος ή θνητότητας σχετιζόμενη με χαμηλές (27%), μέσες (28%-32%) ή υψηλές ($\geq 32\%$) τιμές αιματοκρίτη κατά την είσοδο του ασθενούς στην εντατική μονάδα, δεν μπόρεσαν δηλαδή να επιβεβαιώσουν, ότι οι χαμηλές τιμές αιματοκρίτη προστατεύουν από έμφραγμα.

Το 2007 η Εταιρεία θωρακοχειρουργών και καρδιοαναισθησιολογών της Αμερικής βασισμένη στην υπάρχουσα βιβλιογραφία εξέδωσαν από κοινού κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με περιεγχειρητικές στρατηγικές μετάγγισης και συντήρησης αίματος για καρδιοχειρουργικούς ασθενείς.³ Σύμφωνα με τις συστάσεις αυτές η μετάγγιση ενδείκνυται για επίπεδα αιμοσφαιρίνης $< 6\text{gr/dL}$ (Class IIa, level of evidence A) καθότι μπορεί να είναι σωτήρια. Επίσης θεωρείται εύλογη στους περισσότερους μετεγχειρητικούς ασθενείς με επίπεδα αιμοσφαιρίνης $< 7\text{gr/dL}$, χωρίς ωστόσο να υπάρχει υψηλού επιπέδου τεκμηρίωση που να υποστηρίζει την σύσταση αυτή. Τέλος η μετάγγιση αίματος σε ασθενείς με αιμοσφαιρίνη $> 10\text{gr/dL}$ δεν φαίνεται να επιφέρει βελτίωση της μεταφοράς οξυγόνου και δεν συνιστάται. Στην απόφαση όμως για μετάγγιση πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η κλινική συμπτωματολογία (υπόταση, ταχυκαρδία και ολιγουρία), οι καρδιοπνευμονικές εφεδρείες, νευρολογική κατάσταση του ασθενούς, η βαρύτητα και έκταση της επέμβασης, ο δυνητικός κίνδυνος απώλειας αίματος και αιμορραγίας, η χρονιότητα της αναιμίας και η κατάσταση του ενδοαγγειακού όγκου. Ενδεικτική της διαταραχής της προσφοράς και κατανάλωσης οξυγόνου είναι η πτώση του SvO_2 κάτω του 55% ή της μερικής πίεσης οξυγόνου του μεικτού φλεβικού αίματος κάτω των 30 mmHg. Οι συντηρητικές αυτές κατευθυντήριες οδηγίες επικαιροποιήθηκαν το 2011⁴ αλλά οι βασικοί παράγοντες για μετάγγιση διατηρήθηκαν πρακτικά αμετάβλητοι.

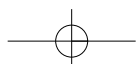
3.Μετάγγιση πρόσφατα κατεψυγμένου πλάσματος (FFP).

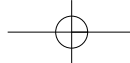
Η μετάγγιση πρόσφατα κατεψυγμένου πλάσματος (FFP) εμπεριέχει πολλούς από τους κινδύνους και επιπλοκές της μετάγγισης αίματος. Μάλιστα η συνδεόμενη με την μετάγγιση οξεία βλάβη των πνευμόνων (TRALI) αποδίδεται κυρίως στις μεταγγίσεις πλάσματος.^{4,134,135} Για το λόγο αυτό, η μείωση ή αποφυγή μετάγγισης FFP αποτελεί αναπόσπαστο τμήμα της διεγχειρητικής διαχείρισης αίματος και παραγώγων του. Παρά τις υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες στη μετάγγιση FFP^{4,136,137} εξακολουθούν να υφίστανται σημα-

ντικές διακυμάνσεις στις πρακτικές μετάγγισης FFP σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς.^{138,139} Σε ασθενή που αιμορραγεί συνιστάται εργαστηριακός έλεγχος της πηκτικότητας, χορήγηση FFP ενδείκνυται μόνο αν οι χρόνοι προθρομβίνης (PT), της ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) και το INR είναι παρατεταμένοι ($\text{PT} > 1,5$, $\text{aPTT} > 2$, ή $\text{INR} > 2$). Δεν χορηγούνται FFP για διόρθωση υποογακαμίας ή υποπροτεϊναιμίας.¹⁴⁰ Η μετάγγιση FFP ενδείκνυται σε σοβαρή, μη χειρουργική, αιμορραγία, ιδιαίτερα μετά από μαζική μετάγγιση ομολόγου αίματος ενώ για επείγουσα αντιστροφή του Sintrom®, πρέπει να προτιμάται, εφόσον υπάρχει, η χορήγηση συμπλέγματος προθρομβίνης (Class IIa, Level of B).⁴ Για αποτελεσματική δράση στην πηκτικότητα του αίματος συνιστάται χορήγηση του FFP σε ποσότητα 10-15 ml/kg, ώστε να επέλθει μια αύξηση 30% της συγκέντρωσης των παραγόντων πήξης στο αίμα.^{140,141}

3. ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΕΣ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ

Και μετεγχειρητικά απαιτείται επισταμένη και ομαδική προσπάθεια. Η εφαρμογή αξιόπιστων point-of-care tests διευκολύνουν τη διαφοροδιάγνωση υφιστάμενης αιμορραγίας και συμβάλουν στην έγκαιρη και αιτιολογική αντιμετώπιση της. Θεραπεύουμε ενεργή αιμορραγία και όχι μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές. Σε απουσία μετεγχειρητικής αιμορραγίας, ελαφρά παρατεταμένο INR, ελαφρά αυξημένος χρόνος aPTT και ελαφρά θρομβοπενία δεν χρήζουν θεραπείας.⁴⁵ Η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης σαν αποκλειστικός δείκτης μετάγγισης (transfusion trigger) πρέπει να αποφεύγεται. Πρέπει να συνεκτιμώνται οι απώλειες αίματος, οι καρδιοαναπνευστικές εφεδρείες του ασθενούς, ο ενδοαγγειακός του όγκος και η εν δυνάμει ιστική ισχαιμία. Η βελτιστοποίηση της παροχής οξυγόνου στους ιστούς, η παρακολούθηση του κορεσμού του μεικτού φλεβικού αίματος (SvO_2), της κεντρικής φλεβικής πίεσης και της πίεσης ενσφίνωσης (αξιολόγηση προφορτίου), της μέσης αρτηριακής πίεσης και της διούρησης, είναι απαραίτητη για την επιλεκτική χρήση κατεχολαμινών και την αποφυγή περιττής αιμοαραίωσης.^{45,114} Απαιτείται συνεχής ενημέρωση της αρμόδιας για την μετάγγιση διεπιστημονικής ομάδος στις επικαιροποιημένες κατευθυντήριες οδηγίες μετάγγισης. Η υλοποίηση αυτών με τη δημιουργία κατάλληλων αλγορίθμων συμβάλλουν τα μέγιστα στην ελαχιστοποίηση έκθεσης του ασθενούς σε αίμα και παράγωγα του και στη βελτίωση της κλινικής έκβασης.^{45,114,142,143,144} Ευρεία εφαρμογή της περιοριστικής στρατηγικής μετάγγισης αντί της φιλελεύθερης στρατηγικής θα επέφερε μέχρι και 40% μείωση έκθεσης των ασθενών στη μετάγγιση





ομολόγων ερυθροκυττάρων.¹⁴⁴ Δυστυχώς σε μια πρόσφατη έρευνα μεταξύ των μελών της Society of Cardiovascular Anesthesiologists, American Academy of Cardiovascular Perfusion, the Canadian Society of ExtraCorporeal Technology, μόνο 22% των αναισθησιολόγων και 33% των Perfusionists ανέφεραν ότι διάβασαν τις κατευθυντήριες οδηγίες μετάγγισης. Το 80%

μάλιστα των αναισθησιολόγων ανέφερε ότι καμία επίσημη συζήτηση σχετικά με αυτές δεν έλαβε χώρα στην κλινική τους, με αποτέλεσμα 76% των αναισθησιολόγων και 77% των Perfusionist δεν τροποποίησαν τη κλινική τους συμπεριφορά παρά της δημοσιευμένες κατευθυντήριες οδηγίες.⁴⁵

ABSTRACT

Perioperative blood management in patients undergoing cardiac surgery

Savvas Eleftheriadis, Vasilios Tasoudis, Christos Iatrou, Georgios Vretzakis

Transfusion of blood and blood products is common in patients undergoing cardiac surgery. A minority (15% to 20%) of these patients consumes more than 80% of the blood products transfused at operation with a considerable variability worldwide. Biochemical and morphological changes of red blood cell (RBC) during storage restricts their ability to deliver and offload oxygen at the cellular level. This in conjunction with the immunomodulatory effects of transfusion contribute to the increased risk of postoperative morbidity and mortality after cardiac surgery. Reducing bleeding and blood transfusion during cardiac procedures are an important process improvement that enhances (patient) safety and clinical outcomes in this specific high risk population.

Multimodal interventions by a multidisciplinary team including anaesthesiologists, cardiologists, hematologists, surgeons, perfusionists and intensivists and hematologists all committed to minimizing the incidence of perioperative transfusions, is paramount to implementing a broad-based approach. This involves a variety of preoperative, intraoperative, and postoperative strategies to minimize blood loss and maximize blood conservation.

Preoperative strategies: include screening patients for bleeding disorders, stopping antiplatelet and anticoagulant agents at appropriate intervals in advance of surgery, using erythropoiesis stimulating agents and preoperative autologous blood donation.

Intraoperative strategies: Selecting ideal priming solution, retrograde autologous priming, use of mini-extracorporeal circulation system and ultrafiltration aim to decrease intraoperative hemodilution. Acute normovolemic hemodilution (ANH), proper attention to intraoperative meticulous hemostasis, use of antifibrinolytics, autologous blood cell salvage and reinfusion represent additional important modules to minimize blood transfusion.

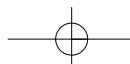
Postoperative strategies: revolve around minimizing further bleeding, avoiding unnecessary hemodilution and using conservative transfusion triggers. Decision to transfuse should be based not on numerical value of Hb, Hct or INR but pathophysiology and clinical circumstances will determine whether transfusion is appropriate.

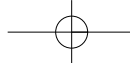
A multidisciplinary and multimodal approach to management, physician's continuous education regarding the potential deleterious effects of transfusion and the implementation of a specific transfusion algorithm based on recent transfusion guidelines, can significantly decrease perioperative blood transfusion in cardiac surgery and improve clinical outcomes of the patients.

Key words: blood management, cardiac surgery, hemodilution, transfusion.

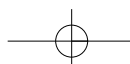
BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

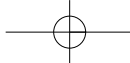
1. Society for the Advancement of Blood Management (SABM). Available at <http://www.sabm.org/>. Accessed January 18, 2013.
2. Nalla BP, Freedman J, Hare G, et al.: Update on blood conservation for cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2012; 26:117-33.
3. Ferraris VA, Ferraris SP, Saha SP, et al.: Perioperative blood transfusion and blood conservation in cardiac surgery: The society of thoracic surgeons and the society of cardiovascular anesthesiologists conservation clinical practice guidelines. *Ann Thorac Surg* 2007; 83:S27-S86.
4. Ferraris VA, Brown JR, Despotis GJ, et al.: 2011 update to the society of thoracic surgeons and the society of cardiovascular anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines. Society of thoracic surgeons blood conservation guidelines task force. *Ann Thorac Surg* 2011; 91:944-82.
5. Whitson BA, Huddleston SJ, Savik K et al.: Risk of adverse outcomes with blood transfusion after cardiac surgery depends on the amount of transfusion. *J Surg Res* 2010; 158: 20-7.
6. Surgenor SD, Kramer RS, Olmstead EM, et al.: The association of perioperative red blood cell transfusions and decreased long-term survival after cardiac surgery. *Anesth Analg* 2009; 108:1741-6.
7. Andreasen JJ, Dethlefsen C, Modrau IS, et al.: Storage time of allogeneic red blood cells is associated with risk of severe postoperative infection after coronary artery bypass grafting *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 39:329-34.
8. Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, et al.: Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery. *Circulation* 2007; 116:2544-52.
9. Speiss BD: Transfusion and outcome in heart surgery. *Ann Thorac Surg* 2002; 74:986-7.
10. Stover EP, Siegel LC, Parks R, et al.: Variability in transfusion practice for coronary artery bypass surgery persists despite national consensus



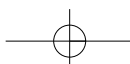


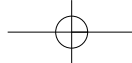
- guidelines: A 24-institution study. Institutions of multicenter study of perioperative ischemia research group. *Anesthesiology* 1998; 88:327-33.
11. Bennet-Guerrero E, Zhao Y, O'Brien SM, et al.: Variation in use of blood transfusion in coronary artery bypass graft surgery. *JAMA* 2010; 304:1568-75.
 12. Brevig J, McDonald J, Zelinka ES, et al.: Blood transfusion reduction in cardiac surgery: multidisciplinary approach at a community hospital. *Ann Thorac Surg* 2009; 87:532-9.
 13. Reddy SM, Talwar S, Velayoudam D et al.: Multi-modality blood conservation strategy in open-heart surgery: an audit. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009; 9:480-3.
 14. Madjdpour C, Spahn DR. Allogeneic red blood cell transfusion: Physiology of oxygen transport. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2007; 21:163-71.
 15. Vallet B, Adamczyk S, Barreau O, et al.: Physiologic transfusion triggers. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2007; 21:173-81.
 16. Pape A, Stein P, Horn O, et al.: Clinical evidence of blood transfusion effectiveness *Blood Transfus* 2009; 7:250-8.
 17. Hebert PC, Hu LQ, Biro GP. Review of physiologic mechanisms in response to anemia *Can Med Assoc* 1997; 156:S27-S40.
 18. Van der Linden P. Acute normovolemic anemia: Physiological and practical concerns. *Journalul de Chirurgie, Iasi*, 2007; 3:230-4.
 19. Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. *Anesthesiology* 2006; 105:198-208.
 20. Gerber DR. Risks of packed red blood cell transfusion in patients undergoing cardiac surgery. *J Crit Care* 2012; 27:737e1-9.
 21. Yoshida T, Shevkopyas S. Anaerobic storage of red blood cells. *Blood Transfus* 2010; 8:220-36.
 22. Bennet-Guerreo E, Veldman TH, Doctor A, et al.: Evolution of adverse changes in stored RBCs. *Proc Natl Acad Sci* 2007; 104:17063-8.
 23. Doyle BJ, Rihal CS, Gastneau DA, et al.: Bleeding, Blood transfusion, and increased mortality after percutaneous coronary intervention *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53:2019-27.
 24. D'Almeida MS, Jagger J, Duggan M, et al.: A comparison of biochemical and functional alterations of rat and human erythrocytes stored in CPDA-1 for 29 days: implications for animal models of transfusion. *Transfus Med* 2000;10:291-303.
 25. Almac E., Ince C. The impact of storage on red cell function in blood transfusion. *Best Pract Res. Clin. Anaesthesiol*. 2007; 21:195-208.
 26. Zimrin AB, Hess JR.: Current issues relating to the transfusion of stored red blood cells. *Vox Sang* 2009; 96:93-103.
 27. Valtis DJ. Defective gas-transport function of stored blood-cells. *Lancet* 1954; 266:119-24.
 28. Reynolds JD, Ahearn GS, Angelo M, et al. S-nitrosohemoglobin deficiency: a mechanism for loss of physiological activity in banked blood. *Proc Natl Acad Sci* 2007; 104:17058-62.
 29. Hendrickson JE, Hillyer CD.: Noninfectious serious hazards of transfusion. *Anesth Analg* 2009; 108:759-69.
 30. D'Almeida MS, Gray D, Martin C, et al.: Effect of prophylactic transfusion of stored RBCs on oxygen reserve in response to acute isovolemic hemorrhage in a rodent model. *Transfusion* 2001; 41:950-6.
 31. Raat NJ, Verhoeven AJ, Mik EG, et al.: The effect of storage time of human red cells on intestinal microcirculatory oxygenation in a rat isovolemic exchange model. *Crit Care Med* 2005; 33:39-45, discussion 238-39b.
 32. Isbell TS, Sun CW, Wu LC, et al. SNO-hemoglobin is not essential for red blood cell-dependent hypoxic vasodilation. *Nat Med* 2008; 14: 773-7.
 33. Berezina TL, Zaets SB, Morgan C, et al.: Influence of storage on red blood cell rheological properties. *J Surg Res* 2002; 102:6-12.
 34. Tinmouth A, Fergusson D, Yee IC, et al.: Clinical consequences of red cell storage in the critically ill. *Transfusion* 2006; 46:2014-27.
 35. Almac E, Ince C.: The impact of storage on red cell function. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2007; 21:195-208.
 36. Tsai AG, Cabrales P, Intaglietta M. Microvascular perfusion upon exchange transfusion with stored red blood cells in normovolemic anemic conditions. *Transfusion* 2004; 44:1626-34.
 37. Gonzales AM, Yazici I, Kusza K, et al.: Effects of fresh versus banked blood transfusions on microcirculatory hemodynamics and tissue oxygenation in the rat cremaster model. *Surgery* 2007; 141:630-9.
 38. Berger JS, Frye CB, Harshaw Q, et al.: Impact of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes requiring coronary artery bypass surgery: a multicenter analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1693-701.
 39. Hongo RH, Ley J, Dick SE, et al.: The effect of clopidogrel in combination with aspirin when given before coronary artery bypass grafting. *J J Am Coll Cardiol* 2002; 40:231-7.
 40. Vaccarino GN, Thierer J, Albertal M, et al.: Impact of preoperative clopidogrel in off pump coronary artery bypass surgery: a propensity score analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137:309-13.
 41. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al.: ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction-summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1366-74.
 42. Cannon CP, MD, Mehta SR, Aranki SF.: Balancing the benefit and risk of oral antiplatelet agents in coronary artery bypass surgery *Ann Thorac Surg* 2005; 80:768-79.
 43. Dunning J, Versteegh M, Fabbri A, et al.: Guideline on antiplatelet and anticoagulation management in cardiac surgery *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 34: 73-92.
 44. Grines CL, Bonow RO, Casey DE jr, et al.:Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *Circulation* 2007; 115:813-8.
 45. Varghese R, Myers ML.: Blood conservation in cardiac surgery: Let's get restrictive. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2010; 22:121-6.
 46. Medalion B, Frenkel G, Patachenko P, et al: Preoperative use of enoxaparin is not a risk for postoperative bleeding after coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126:1875-9.
 47. Monk TG, Preoperative recombinant human erythropoietin in anemic surgical patients *Crit Care* 2004; 8:45-8.
 48. Gaudiani VA, Mason HD. Preoperative erythropoietin in Jehovah's Witnesses who require cardiac procedures. *Ann Thorac Surg* 1998; 51:823-4.
 49. Weltert L, D'Alessandro S, Nardella S, et al.: Preoperative very short term, high- dose erythropoietin administration diminishes blood transfusion rate in off-pump coronary artery bypass: a randomized blind control study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 139:621-7.
 50. Yazicioglu I, Eryilmaz S, Sirlak M, et al.: Recombinant human erythropoietin administration in cardiac surgery *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122:741-5.
 51. Dietrich W, Thuermel K, Heyde S, et al.: Autologous blood donation in cardiac surgery: Reduction of allogeneic blood transfusion and cost-effectiveness. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005; 19:589-96.
 52. Bouchard D, Marcheix B, Al-Shamary S, et al.: Preoperative autologous blood donation reduces the need for allogeneic blood products: A prospective randomized study. *Can J Surg* 2008; 51:422-7.
 53. Martin K, Keller E, Gertler R, et al.: Efficiency and safety of preoperative autologous blood donation in cardiac surgery: a matched-pair in 432 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2010; 37:1396-401.
 54. Tretiak R, Laupacis A, Riviere M, et al.: Cost of allogeneic and autologous blood transfusion in Canada. *Canadian Cost Transfusion Study Group CMAJ* 1996; 154:1501-8.
 55. Carless P., Moxey A, O'Connell D, et al.: Autologous transfusion techniques: a systematic review of their efficacy. *Transfus Med* 2004; 14:123-44.
 56. Niemeyer M. Einfluss verschiedener Fullungsmethoden der Herz-Lungen-Maschine auf das extravasale Lungenwasser und den postoperativen Verlauf bei koronaren Bypasspatienten. Dissertation bei der Technischen Universitat Munchen Fakultat fur Medizin 17.11.2004.
 57. Goto R, Tearle H, Steward DJ, et al.: Myocardial edema and ventricular function after cardioplegia with added mannitol. *Can J Anaesth* 1991; 38:7-14





58. Dongaonkar RM, Stewart RH, Geissler HJ, et al.: Myocardial microvascular permeability, interstitial oedema, and compromised cardiac function. *Cardiovasc Res* 2010; 87:331-9.
59. Utley JR. Pathophysiology of cardiopulmonary bypass: current issues. *J Card Surg* 1990; 5:177-89.
60. Lindberg H, Svennevig LJ, Vatne K, et al.: Early postoperative changes with different priming solutions in open-heart surgery. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 19:39-44.
61. Sade RM, Stroud MR, Crawford FA Jr, et al.: A prospective randomized study of hydroxyethyl starch, albumin, and lactated Ringer's solution as priming fluid for cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89:713-22.
62. Jansen PG, Velthuis H, Wildevuur WR, et al.: Cardiopulmonary bypass with modified fluid gelatin and heparin-coated circuits. *Br J Anaesth* 1996; 76:13-19.
63. Eising GP, Niemeyer M, Gunther T, et al.: Does a hyperoncotic cardiopulmonary bypass prime affect extravascular lung water and cardiopulmonary function in patients undergoing coronary artery bypass surgery? *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20:282-9.
64. Gu YJ, Boonstra PW.: Selection of priming solutions for cardiopulmonary bypass in adults. *MMCTS* 2006; doi: 10.1510/mmcts.2005.001198, available 01-18-2013.
65. Parrot D, Lancon JP, Merle JP, et al.: Blood salvage in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1991; 5:454-6.
66. Panico FG, Neptune WB. A mechanism to eliminate the donor blood prime from the pump-oxygenator. *Surg Forum* 1960; 10:605-9.
67. Rosengart TK, DeBois W, O'Hara M, et al.: Retrograde autologous priming for cardiopulmonary bypass: a safe and effective means of decreasing hemodilution and transfusion requirements. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115:426-38.
68. Shapira OM, Aldea GS, Treanor PR, et al.: Reduction of allogeneic blood transfusion after open heart operations by lowering cardiopulmonary bypass prime volume. *Ann Thorac Surg* 1998; 65:724-30.
69. Balachandran S, Cross MH, Karthikeyan S, et al.: Retrograde autologous priming of the cardiopulmonary bypass circuit reduces blood transfusion after coronary artery surgery. *Ann Thorac Surg* 2002; 73:1912-8.
70. Eising GP, Pfauder M, Niemeyer M, et al.: Retrograde autologous priming: is it useful in elective on-pump coronary artery bypass surgery? *Ann Thorac Surg* 2003; 75:23-7.
71. Murphy GS, Szokol JW, Nitsun M, et al.: The failure of retrograde autologous priming of the cardiopulmonary bypass circuit to reduce blood use after cardiac surgical procedures. *Anesth Analg* 2004; 98:1201-7.
72. Ranucci M, Conti D, Castelveccchio S, et al.: Hemato-crit on cardiopulmonary bypass and outcome after coronary surgery in nontransfused patients. *Ann Thorac Surg* 2010; 89:11-7.
73. Folliguet TA, Villa E, Vandeneden F, et al.: Coronary artery bypass graft with minimal extracorporeal circulation. *Heart Surg Forum*, 2003; 6:297-301.
74. Beholz S, Zheng I, Kessler M, et al.: A new PRECiSe (priming reduced extracorporeal circulation setup) minimizes the need for blood transfusions: first clinical results in coronary artery bypass grafting. *Heart Surg Forum* 2005; 8:E132-5.
75. Beghi C, V, Nicolini F, Agostinelli A et al.: Mini-Cardiopulmonary Bypass System: Results of a prospective randomized study. *Ann Thorac Surg* 2006; 81:1396-400.
76. Kofidis T, Baraki H, Singh H, et al.: The minimized extracorporeal circulation system causes less inflammation and organ damage *Perfusion* 2008; 23:147-51.
77. Ohata T, Mitsuno M, Yamamura M, et al.: Beneficial effects of mini-cardiopulmonary bypass on hemostasis in coronary artery bypass grafting: Analysis of inflammatory response and hemodilution *ASAIO J* 2008; 54:207-9.
78. Svitek V, Lonsky V, Mandak J, et al.: No clear clinical benefit of using mini-invasive extracorporeal circulation in coronary artery bypass grafting in low-risk patients. *Perfusion* 2009; 24:389-95.
79. Benedetto U, Luciani R, Goracci M, et al.: Miniaturized cardiopulmonary bypass and acute kidney injury in coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg* 2009; 88:529-35.
80. Curtis N, Vohra HA, Ohri SK.: Mini extracorporeal circuit cardiopulmonary bypass system: a review. *Perfusion* 2010; 25:115-24.
81. Nollert G, Schwabenland I, Maktav D, et al.: Miniaturized cardiopulmonary bypass in coronary artery bypass surgery: marginal impact on inflammation and coagulation but loss of safety margins *Ann Thorac Surg* 2005; 80:2326-32.
82. Schottler J, Lutter G, B'ning A, et al.: Is there really a clinical benefit of using minimized extracorporeal circulation for coronary artery bypass grafting? *Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 56:65-70.
83. Biancari F, Rimpilainen R.: Meta-analysis of randomised trials comparing the effectiveness of miniaturised versus conventional cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery. *Heart* 2009; 95:964-9.
84. Liu Y, Tao L, Wang X, et al.: Beneficial effects of using a minimal extracorporeal circulation system during coronary artery bypass grafting. *Perfusion* 2012; 27:83-89.
85. El-Essawi A, Breitenbach I, Ali K, et al.: Minimized perfusion circuits: an alternative in the surgical treatment of Jehovah's Witnesses. *Perfusion* 2013; 28:47-53.
86. Mazzei V, Nasso G, Salamone G, et al.: A prospective randomized comparison of coronary bypass grafting with minimal extracorporeal circulation system (MECC) versus off-pump coronary surgery. *Circulation* 2007; 116:1761-1767.
87. Boodhwani M, Williams K, Babaev A, et al.: Ultrafiltration reduces blood transfusion following cardiac surgery: a meta-analysis. *Eur. J Cardiothorac Surg* 2006; 30:892-7.
88. Van Norman GA, Patel MA, Chandler W, et al.: Effects of hemofiltration on serum aprotinin levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000; 14:253-6.
89. Kuntz RA, Holt DW, Turner S, et al.: Effects of conventional ultrafiltration on renal performance during adult cardiopulmonary bypass procedures. *J ExtraCorp Technol* 2006; 38:144-53.
90. Babka RM, Petress J, Briggs R, et al.: Conventional haemofiltration during routine coronary bypass surgery. *Perfusion* 1997; 12:187-92.
91. Tirilomis T, Friedrich M, Sirbu H, et al.: Intraoperative hemofiltration in adults: Prevention of hypercirculatory syndrome? *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2005; 13:17-9.
92. Boodhwani M, Hamilton A, de Varennes B, et al.: A multicenter randomized controlled trial to assess the feasibility of testing modified ultrafiltration as a blood conservation technology in cardiac surgery *J. Thorac. Cardiovasc. Surg* 2010; 139: 701 - 6.
93. Zahoor M, Abbass S, Khan AA, et al.: Modified ultrafiltration; role in adult cardiac surgical haemostasis *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2007; 19:49-54.
94. Luciani GB, Menon T, Vecchi B, et al.: Modified ultrafiltration reduces morbidity after adult cardiac operations: a prospective, randomized clinical trial. *Circulation* 2001; 104:1253-9.
95. Anali G, Torina AG, Silveira-Filho LM, Vilarinho KAS, et al.: Use of modified ultrafiltration in adults undergoing coronary artery bypass grafting is associated with inflammatory modulation and less postoperative blood loss: A randomized and controlled study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 144: 663-70.
96. Tallman RD, Dumond M, Brown D.: Inflammatory mediator removal by zero-balance ultrafiltration during cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 2002; 17:111-5.
97. Tassani P, Richter JA, Eising GP, et al.: Influence of combined zero-balanced and modified ultrafiltration on the systemic inflammatory response during coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1999; 13:285-91.
98. Sirbu H, Busch T, Buhre W, et al.: Influence of venous drainage and hemofiltration on hypercirculatory instability after high volume crystalloid cardioplegia during coronary artery bypass surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2005; 46:539-49.
99. Cardone D, Klein AA.: Perioperative blood conservation. *Eur J Anaesthesiol* 2009; 26:722-9.
100. Reents W, Babin-Ebell J, Misoph MR, et al.: Influence of different autotransfusion devices on the quality of salvaged blood. *Ann Thorac Surg* 1999; 68:58-62.
101. Kochamba GS, Pfeffer TA, Sintek CF, et al.: Intraoperative autotransfusion reduces blood loss after cardiopulmonary bypass *Ann Thorac Surg* 1996; 61:900-3.





102. Segal JB, Blasco-Colmenares E, Norris EJ, et al.: Preoperative acute normovolemic hemodilution: a meta-analysis. *Transfusion* 2004; 44:632-44.
103. Jalali A, Naseri MH, Chalian M, et al.: Acute normovolemic haemodilution with crystalloids in coronary artery bypass graft surgery: a preliminary survey of haemostatic markers. *Acta Cardiol* 2008; 63:335-9.
104. Casati V, Speziali G, D'Alessandro C, et al.: Intraoperative low-volume acute normovolemic hemodilution in adult open-heart surgery. *Anesthesiology* 2002; 97:367-73.
105. Hoehn L, Schweizer A, Licker M, et al.: Absence of beneficial effect of acute normovolemic hemodilution combined with aprotinin on allogeneic blood transfusion in cardiac surgery. *Anesthesiology* 2002; 96: 276-82.
106. Ramnath AN, Naber HR, de Boer A, et al.: No benefit of intraoperative whole blood sequestration and autotransfusion during coronary artery bypass grafting: Results of randomized clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125:1432-7.
107. Licker M, Sierra J, Kalangos, et al.: Cardioprotective effects of acute normovolemic hemodilution in patients with severe aortic stenosis undergoing valve replacement. *Transfusion* 2007; 47:341-50.
108. Fergusson DA, Hebert PC, Mazer CD, et al.: A Comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. *N Engl J Med* 2008; 358:2319-31.
109. Manufacturer removes remaining stocks of trasylol: access limited to investigational use. In: U.S. Food and Drug Administration, 2008.
110. Brown JR, Birkmeyer NJ, O'Connor GT. Meta-analysis comparing the effectiveness and adverse outcomes of antifibrinolytic agents in cardiac surgery. *Circulation* 2007; 115:2801-13.
111. 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; 37:1375-83.
112. Lambert W, Brisebois FJ, Wharton TJ, et al.: The effectiveness of low dose tranexamic acid in primary cardiac surgery. *Can J Anaesth* 1998; 45:571-4.
113. Fiechtner BK, Nuttal GA, Johnson ME, et al.: Plasma tranexamic acid concentrations during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2001; 92:1131-6.
114. Andreassen JJ, Sindby JE, Brocki BC, et al.: Efforts to change transfusion practice and reduce transfusion rates are effective in coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2012; 26:545-9.
115. Perttola J, Leino L, Poyhonen M, et al.: Leucocyte content in blood processed by autotransfusion devices during open heart surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 39:445-8.
116. Jewell AE, Akowuah EF, Suvama SK, et al.: A prospective randomised comparison of cardiotomy function and cell saver for recycling shed blood during cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 23:633-6.
117. Svenmarker S, Engstrom KG.: The inflammatory response pericardial suction blood and the influence of cell saving. *Scand Cardiovasc J* 2003; 37:158-64.
118. Hall RI, Schweiger IM, Finayson, et al.: The benefit of the Hemonetics cell saver apparatus during cardiac surgery *Can J Anaesth* 1990; 37: 618-23.
119. Lee J, Ikeda S, Johnston MF, et al.: Efficacy of intraoperative blood salvage during coronary artery bypass grafting. *Minerva Cardioangiol* 1997; 45:395-400.
120. Tempe DK, Banerjee A, Virmani S, et al.: Comparison of the effects of cell saver and low-dose aprotinin on blood loss and homologous blood usage in patients undergoing valve surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001; 15:326-30.
121. Wang G, Bainbridge D, Martin J, et al.: The efficacy of an intraoperative cell saver during cardiac surgery: a meta-analysis of randomized trials. *Anesth Analg* 2009; 109:320-30.
122. Carless PA, Henry DA, Moxey AJ, et al.: Cell salvage for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD001888, 2010.
123. Wierferink BH, Weerwind PW, van Heerde W, et al.: Autotransfusion management during and after cardiopulmonary bypass alters fibrin degradation and transfusion requirements. *J Extracorp Technol* 2007; 29:66-70.
124. Fang WC, Helm RE, Krieger KH, et al.: Impact of minimum hematocrit during cardiopulmonary bypass on mortality in patients undergoing coronary artery surgery. *Circulation* 1997; 96 (SII):194-9.
125. Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, et al.: Adverse effects of low hematocrit during cardiopulmonary bypass in the adult: should current praxis be changed? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125:1438-50.
126. DeFoe GR, Ross CS, Olmstead EM, et al.: Lowest hematocrit on bypass and adverse outcomes associated with coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2001; 71:769-76.
127. Karkouti K, Djaiani G, MD, Borger MA, et al.: Low hematocrit during cardiopulmonary bypass is associated with increased risk of perioperative stroke in cardiac surgery *Ann Thorac Surg* 2005; 80:1381-7.
128. Senay S, Toraman F, Karabulut H, et al.: Is it the patient or the physician who cannot tolerate anemia? A prospective analysis in 1854 non-transfused coronary artery surgery patients. *Perfusion* 2009; 24:373-80.
129. Spiess BD, Ley C, Body SC, et al.: Hematocrit value on intensive care unit entry influence the frequency of Q-wave myocardial infarction after coronary artery bypass grafting. The institutions of the multicenter study of perioperative ischemia (McSPI) research group. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116:460-7.
130. Bracey AW, Radovancevic R, Riggs SA, et al.: Lowering the hemoglobin threshold for transfusion in coronary artery bypass procedures: effect on patient outcome. *Transfusion* 1999; 39:1070-77.
131. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al.: A multicenter randomized controlled clinical trial on transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med* 1999; 340:409-17.
132. Hebert PC, Yetisir E, Martin C, et al.: Is a low transfusion threshold safe in critically ill patients with cardiovascular diseases? *Crit Care Med* 2001; 29:227-34.
133. Klass O, Mehlhorn U, Zilkens K, et al.: Impact of hematocrit values after coronary artery surgery on perioperative myocardial infarction rate. *Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 50:259-65.
134. Murad MH, Stubbs JR, Gandhi MJ, et al.: The effect of plasma transfusion on morbidity and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion* 2010; 50:1370-83.
135. Shaz BH, Stowell SR, Hillyer CD.: Transfusion-related acute lung injury: from bedside to bench and back. *Blood* 2011; 117:1463-71.
136. O'Shaughnessy DF, Atterbury C, P. Bolton Maggs CP, et al.: Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol* 2004; 126:11-28.
137. Roback JD, Caldwell S, Carson J et al.: Evidence-based practice guidelines for plasma transfusion. *Transfusion* 2010; 50:1227-39.
138. Snyder-Ramos SA, M?hne P, Weng YS, et al.: The ongoing variability in blood transfusion practices in cardiac surgery. *Transfusion* 2008; 48:1284-99.
139. Taneja R, Fernandes P, Marwaha G, et al.: Perioperative Coagulation Management and Blood Conservation in Cardiac Surgery: A Canadian survey. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2008; 22:662-9.
140. Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on perioperative blood transfusion and adjuvant therapies. *Anesthesiology* 2006; 105:198-208.
141. Liubruno MG, Bennardello F, Lattanzio A, et al.: Recommendations for the transfusion management of patients in the perioperative period. III. The post-operative period. *Blood Transfus* 2011; 9:320-35.
142. Goodnough LT, Shander A.: Patient blood management. *Anesthesiology* 2012; 116:1367-76.
143. Shander A, Javidroozi M.: Strategies to reduce the use of blood products: a US perspective. *Curr Opin Anesthesiol* 2012; 25:50-8.
144. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, et al.: Red blood cell transfusion: A clinical practice guideline from AABB. *Ann Intern Med* 2012; 157:49-58.

