

Παρακολούθηση του Μηχανισμού Πήξης σε Καρδιοχειρουργικές Επεμβάσεις

TATIANA ΣΙΔΗΡΟΠΟΥΛΟΥ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η κατανόηση των παθοφυσιολογικών μεταβολών του μηχανισμού της πήξης κατά την καρδιοχειρουργική επέμβαση είναι υψίστης σημασίας για τον καλύτερο έλεγχο της αιμορραγίας και τη στοχευμένη μεταγγισιοθεραπεία αίματος και παραγώγων. Η ανάπτυξη συσκευών παρακολούθησης της πηκτικότητας στο χειρουργείο διευκολύνει τον κλινικό ιατρό στην αντιμετώπιση των διαταραχών της αιμόστασης άμεσα και αποτελεσματικά.

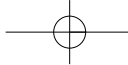
Λέξεις Κλειδιά: Αίμα, πήξη, αντιπηκτικά, ηπαρίνη, μετάγγιση, αιμοπετάλια, monitoring του πηκτικού μηχανισμού, θρομβοελαστογράφος

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε παράκαμψη των στεφανιαίων αποτελούν περίπου το 10% των 3,2 εκατομμυρίων ασθενών που λαμβάνουν μετάγγιση αίματος κάθε χρόνο.¹ Η διαχείριση της αιμόστασης στους καρδιοχειρουργικούς ασθενείς υπό καρδιοπνευμονική παράκαμψη (cardiopulmonary bypass, CPB) ή όπως συνήθως αναφέρεται ως εξωσωματική κυκλοφορία, απαιτεί λεπτή εξισορρόπηση μεταξύ της αντιπηκτικής αγωγής κατά την CPB και κατάλληλης αιμόστασης μετά από το τέλος της CPB. Ο ανταγωνισμός του "καταρράκτη" της πήξεως είναι απαραίτητος κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας για την πρόληψη της δημιουργίας μικροθρόμβων στο κύκλωμα CPB. Μετά την επέμβαση, ανωμαλίες στο μηχανισμό πήξεως, δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων και ινωδόλυση πρέπει να αντιμετωπισθούν για να αποκατασταθεί η αιμοστατική λειτουργία. Αυτοί οι ασθενείς είναι σε κίνδυνο για περιεγχειρητική αιμορραγία που χηρίζει μετάγγισης αίματος και παραγώγων. Σε αυτή την ανασκόπηση θα εξετάσουμε την παθοφυσιολογία της πήξης στους καρδιοχειρουργικούς ασθενείς, καθώς και σύγχρονες μεθόδους παρακολούθησης της αιμόστασης στο χειρουργείο (point of care, POC) σε αυτούς τους ασθενείς.

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΟΥ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥ ΠΗΞΗΣ, ΤΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΗΠΑΡΙΝΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΤΩΝ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ ΣΤΗΝ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ

Το είδος της επέμβασης, καθώς και η διάρκεια της CPB επηρεάζει τον κίνδυνο περιεγχειρητικής αιμορραγίας.²⁻⁶ Αν και σποραδικά ευθύνονται ανωμαλίες της αιμόστασης συγγενείς ή επίκτητες^{7,8} πιο συχνά η CPB προκαλεί διαταραχές της αιμόστασης που έχει ως αποτέλεσμα την αιμορραγία (Πίνακας 1). Τα κρυσταλλοειδή ή κολλοειδή διαλύματα που χρησιμοποιούνται για την πλήρωση του κυκλώματος CPB προκαλούν αραιώση των παραγόντων πήξης και των αιμοπεταλίων, ενώ η υπερβολική ενεργοποίηση της αιμόστασης τα καταναλώνει.^{3,8} Η τελευταία οφείλεται στη διέγερση τόσο της ενδογενούς όσο και της εξωγενούς οδού της πήξης από την επαφή του αίματος με το κύκλωμα της CPB και με περικαρδιακές επιφάνειες, όπως επίσης και από την υποατμοσφαιρική πίεση της αναρρόφησης.⁹⁻¹¹



Πίνακας 1. Διαταραχές πήκτικότητας που σχετίζονται με την καρδιοχειρουργική, συμπεριλαμβανομένης και της εξωσωματικής κυκλοφορίας.

Μείωση παραγόντων πήξης

Μείωση φυσιολογικών αναστολέων (AT III, πρωτεΐνη C, S)

Μείωση αναστολέων ινωδόλυσης (PAI1, α2-αντιπλασμίνη)

Διάχυτη ενδαγγειακή πήξη

Πρωτοπαθή ινωδόλυση

Σχετιζόμενες με τα αιμοπετάλια:

- Θρομβοπενία
- Ενεργοποίηση/απευαισθητοποίηση αιμοπεταλίων
- Παρατεταμένος χρόνος αιμορραγίας
- Μείωση αντιδραστικότητας αιμοπεταλίων
- Απώλεια γλυκοπρωτεϊνικών υποδοχέων αιμοπεταλίων (GpIb, GpIIb/IIIa)
- Αποκοκκίωση αιμοπεταλίων
- Αλλαγές στην έκφραση μορίων σηματοδότησης/προσκόλλησης αιμοπεταλίων
- Δυσλειτουργία λόγω υποθερμίας
- Αναστολή/ενεργοποίηση αιμοπεταλίων σχετιζόμενη με την ηπαρίνη
- Δυσλειτουργία σχετιζόμενη με την πρωταμίνη

AT III: αντιθρομβίνη III, PAI1: αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου

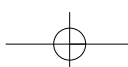
Η ινωδόλυση ενεργοποιείται από την CPB μέσω του παράγοντα XII, της καλλικρεΐνης, της θρομβίνης, της υποθερμίας και της επανέγχυσης του ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (tissue Plasminogen Activator, tPA) που έχει απελευθερωθεί στο χειρουργικό πεδίο ή ενδαγγειακά από τα τραυματισμένα ενδοθηλιακά κύτταρα.¹²⁻¹⁵ Ακόμα και μετά από πλήρη εξουδετέρωση από την πρωταμίνη, η ηπαρίνη αλλά και η περισεΐα πρωταμίνης μπορούν δυνητικά να αναστέλλουν την πήξη και τη λειτουργία των αιμοπεταλίων.¹⁶⁻²² Παράγοντες που απελευθερώνονται από τα πολυμορφόκυτταρα, όπως η ελαστάση και ο παράγοντας νέκρωσης όγκων (tumor necrosis factor, TNF) μπορεί να βλάψουν την αιμόσταση.²³⁻²⁵

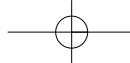
Η αύξηση της δραστηριότητας της θρομβίνης και της πλασμίνης είναι σημαντική γιατί και οι δύο παίζουν ρόλο σε διάφορες αντιδράσεις της πήξης. Εκτός από την παραγωγή ινώδους, η θρομβίνη ενεργοποιεί τους παράγοντες V, VIII, XIII και τα αιμοπετάλια. Παράλληλα, η θρομβίνη αναστέλλει την αιμόσταση απελευθερώνοντας tPA και αναστολέα της οδού του ιστικού παράγοντα (tissue factor pathway inhibitor, TFPI) και ενεργοποιώντας την πρωτεΐνη C η οποία όταν συνδέεται με τη θρομβομοδουλίνη, απομακρύνει τους ενεργοποιημένους παράγοντες V και VIII. Αυξημένη δραστηριότητα της πλασμίνης οδηγεί σε δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων λόγω των προϊόντων αποδόμησης της ινικής και της αποδόμησης των παραγόντων V, VIII, και XIII.^{17,26-28} Η υποθερμία προκαλεί αναστολή του

πήκτικού μηχανισμού λόγω μείωσης της δραστηριότητας της θρομβίνης, καθώς και της προκαλούμενης λειτουργικής διαταραχής των αιμοπεταλίων.^{29,30} (Πίνακας 1)

Η αναστολή του μηχανισμού πήξης προλαμβάνει τη δημιουργία θρόμβων και ελαχιστοποιεί την ενεργοποίηση της αιμόστασης στο κύκλωμα εξωσωματικής. Η ηπαρίνη είναι ευρέως χρησιμοποιούμενη γιατί είναι αποτελεσματική, άμεσα αναστρέψιμη, είναι καλά ανεκτή και έχει χαμηλό κόστος. Είναι μίγμα πολυσακχαριδίων χαμηλού και υψηλού μοριακού βάρους. Τα μόρια υψηλού μοριακού βάρους αναστέλλουν τη λειτουργία της θρομβίνης μέσω της σύγχρονης δέσμευσης της θρομβίνης και της αντιθρομβίνης III (AT III) από την ηπαρίνη, ενώ μόρια χαμηλότερου βάρους αναστέλλουν τον παράγοντα Xa.^{31,32} Εκτός από αυτούς τους δύο παράγοντες (θρομβίνη και Xa), το σύμπλεγμα ηπαρίνης-AT III αναστέλλει και άλλα σημεία του μηχανισμού πήξης τόσο στην ενδογενή όσο και στην εξωγενή οδό, στη δε τελευταία μέσω της απελευθέρωσης του TFPI. Η ηπαρίνη αναστέλλει ή ενεργοποιεί τα αιμοπετάλια και εκκινεί την ινωδόλυση.^{17,18}

Μόνο το ένα τρίτο περίπου των μορίων ηπαρίνης σε μια δόση ηπαρίνης περιέχουν το σημαντικό πεντασακχαρικό τμήμα που χρειάζεται για τη δέσμευση υψηλής συγγένειας με την AT III.³³ Έτσι, χρειάζονται σχετικά υψηλές δόσεις για να προκαλέσουν την αντιπηκτική δράση που απαιτείται για την CPB. Πράγματι, η δοσολογία της ηπαρίνης για την CPB είναι σε μεγάλο βαθμό





εμπειρική. Η δόση της ηπαρίνης που χρησιμοποιείται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε CPB (300 IU/ kg) βασίζεται σε μια αρχική εργασία-ορόσημο που δημοσιεύτηκε από τους Bull και συν. το 1975.³⁴ Μια μελέτη με μικρό αριθμό ασθενών που έλεγξε την ενεργοποίηση της θρομβίνης κατά την CPB στους πιθήκους και παιδιατρικούς ασθενείς βρήκε αποτελέσματα που υποστήριζαν ένα ασφαλές χαμηλότερο όριο για τον ενεργοποιημένο χρόνο πήξης (activated coagulation time, ACT) της τάξης των 400 δευτερολέπτων τουλάχιστον.³⁵ Το 1979, οι Doty και συν.³⁶ πρότειναν ένα απλοποιημένο δοσολογικό σχήμα καθοδηγούμενο από τις τιμές ACT χωρίς καμπύλες δόσης-απόκρισης. Τα δεδομένα και οι συστάσεις που πρότειναν αυτές οι λίγες μελέτες αποτελούν τις πρώτες αναφορές για τα σύγχρονα δοσολογικά πρωτόκολλα της ηπαρίνης.

Ως αντίσταση στην ηπαρίνη (heparin resistance) έχει οριστεί το επίπεδο ACT μικρότερο των 480 δευτερολέπτων μετά από ενδοφλέβια χορήγηση 500 IU/kg ηπαρίνης. Άλλοι έχουν ορίσει την αντίσταση στην ηπαρίνη ως τον ACT μικρότερο των 400 δευτερολέπτων οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της CPB και παρά τη χορήγηση ηπαρίνης. Ένας πιο ακριβής όρος που περιγράφει τα κλινικά ευρήματα είναι η "διαταραγμένη απόκριση στην ηπαρίνη" (altered heparine responsiveness).³⁷ Σε μια πρόσφατη, μικρή μελέτη καρδιοχειρουργικών ασθενών που ταξινομήθηκαν από το ιστορικό της προεγχειρητικής χρήσης ηπαρίνης, διαταραγμένη απόκριση στην ηπαρίνη βρέθηκε περίπου στο 40% των ασθενών που έλαβαν προεγχειρητική θεραπεία με ηπαρίνη.³⁸ Οι παράγοντες κινδύνου που έχουν περιγραφεί για διαταραγμένη απόκριση στην ηπαρίνη περιλαμβάνουν επίπεδα AT III μικρότερα από το 60% των φυσιολογικών, προεγχειρητική θεραπεία με ηπαρίνη, αριθμό αιμοπεταλίων μικρότερο των 300.000/mm³ και ηλικία μικρότερη των 65 ετών.³⁹ Σε μια δεύτερη, μεγαλύτερη μελέτη, ο Ranucci και συν.⁴⁰ βρήκαν αντίσταση στην ηπαρίνη στο 20% των ασθενών που μελετήθηκαν και επιβεβαίωσαν ότι τα επίπεδα δραστηριότητας της AT III, αριθμοί αιμοπεταλίων μεγαλύτεροι των 300.000/mm³ και η προθεραπεία με ηπαρίνη - αλλά όχι η ηλικία - αποτελούσαν παράγοντες κινδύνου για αντίσταση στην ηπαρίνη. Ο Ranucci και συν. βρήκαν επίσης μια μικρή ομάδα ασθενών με φυσιολογική ή υπερφυσιολογική δραστηριότητα της AT III και διαταραγμένη απόκριση στην ηπαρίνη που δεν ανταποκρίθηκαν στη χορήγηση AT III. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης μιας διαταραγμένης απόκρισης στην ηπαρίνη δεν είναι σαφής. Η συνήθης αντιμετώπιση είναι οι συμπληρωματικές δόσεις ηπαρίνης. Σε περιστατικά που ανθίστανται, η αντιμετώπιση με φρέσκο κατεψυγ-

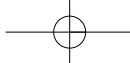
μένο πλάσμα (FFP), συμπυκνωμένη AT III, ή ανασυνδυασμένη AT III αποκαθιστά συνήθως την απόκριση στην ηπαρίνη.^{41,42}

Οι ασθενείς που λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα για περιφερική ή εγκεφαλική αγγειοπάθεια μπορεί να υποβληθούν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση έχοντας διαταραγμένο πηκτικό μηχανισμό ή λειτουργία αιμοπεταλίων.⁴³ Ο αριθμός των αιμοπεταλίων μπορεί να μειωθεί μετά από έκθεση σε ηπαρίνη. Η CPB έχει πολλές ανεπιθύμητες δράσεις στα αιμοπετάλια, όπως η προς τα κάτω ρύθμιση των υποδοχέων των γλυκοπρωτεϊνών GPIIb και GPIIb/IIIa και η μειωμένη απόκριση των αιμοπεταλίων στη θρομβίνη και στη διφωσφορική αδενοσίνη (adenosine diphosphate, ADP), διάρκειας τουλάχιστον 24 ωρών.^{44,45} Εάν συνυπάρχει λήψη αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων προεγχειρητικά, καθίσταται εμφανές γιατί είναι τόσο σημαντική η παρακολούθηση της λειτουργίας των αιμοπεταλίων στην καρδιοχειρουργική.^{46,47}

Ο σύνθετος μηχανισμός της δράσης της ηπαρίνης, της αναστροφής της με πρωταμίνη (δημιουργία συμπλόκου ηπαρίνης-πρωταμίνης) και η μετεγχειρητική αιμόσταση απαιτούν σαφή και ενδεδεγμένη παρακολούθηση. Η εμπειρική μετάγγιση με παράγωγα αίματος συχνά εκθέτει τους ασθενείς σε ακατάλληλη θεραπεία, η οποία αυξάνει τη νοσηρότητα, τη θνητότητα και το κόστος νοσηλείας.⁴⁸⁻⁵⁰ Σήμερα, υπάρχουν συσκευές παρακολούθησης POC που βοηθούν τον κλινικό ιατρό και κατευθύνουν τη θεραπεία. Η πλειονότητα αυτών των συσκευών παρέχουν πολλαπλά test πηκτικότητας και έχει δείχθει ότι η χρήση τους μαζί με αλγόριθμους μετάγγισης μειώνουν την ανάγκη για μετάγγιση και την αιμορραγία στη καρδιοχειρουργική.^{51,52}

ΣΥΣΚΕΥΕΣ POC ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΤΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ

Ο "χρυσός κανόνας" (gold standard) παρακολούθησης της λειτουργίας των αιμοπεταλίων είναι η δοκιμασία συσσώρευσης αιμοπεταλίων (platelet aggregometry) χρησιμοποιώντας πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια. Η τεχνική αυτή όμως είναι χρονοβόρα και επίπονη και συνεπώς δεν μπορεί να εφαρμοσθεί στο χειρουργικό ασθενή. Σήμερα, έχουν αναπτυχθεί τεχνικές POC πιο ευέλικτες και εύχρηστες. Το είδος της αιμοπεταλιακής δυσλειτουργίας επιβάλλει το είδος του test που θα χρησιμοποιηθεί. Μετά από CPB, η καλύτερη παρακολούθηση της λειτουργίας των αιμοπεταλίων γίνεται με την χρήση test ιξωδοελαστικού ολικού αίματος, όπως στη μη τροποποιημένη θρομβοελαστογραφία (thromboelastography, TEG). Η λειτουργία των αιμοπεταλίων μπορεί να μετρηθεί σε στατική φάση, σε δυναμική



φάση και ως απάντηση σε έναν αγωνιστή. Τα δυναμικά test, όπως τα ιξωδοελαστικά test και η απάντηση σε έναν αγωνιστή αντιπροσωπεύουν καλύτερα τη λειτουργία των αιμοπεταλίων στο χρόνο. Ο ειδικός αγωνιστής μπορεί να είναι η θρομβίνη ή το κολλαγόνο που μετράνε την αιμοπεταλιακή απόκριση στην βλάβη του ενδοθηλίου και συνεπώς, την ικανότητά της να ενεργοποιεί την αιμόσταση in vivo.

Ο **Platelet Function Analyzer (PFA-100w)** εκτελεί έναν τροποποιημένο χρόνο αιμορραγίας in vitro κάτω από τεχνητές συνθήκες υψηλής διάτμησης. Χρησιμοποιείται ένας αγωνιστής (ADP ή/και επινεφρίνη). Ο χρόνος που απαιτείται για να δημιουργηθεί θρόμβος μέσα στο γυάλινο δοκιμαστικό σωλήνα (χρόνος σύγκλεισης) εξαρτάται από τη λειτουργικότητα των GPIIb και GPIIb/IIIa, τον παράγοντα von Willebrand, τον αριθμό των αιμοπεταλίων και τον αιματοκρίτη.⁵³ Η απάντηση στην επινεφρίνη ανιχνεύει δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων που επάγεται από την ασπιρίνη. Η επινεφρίνη και η ADP ανιχνεύουν δυσλειτουργία που μπορεί να οφείλεται σε νόσο von Willebrand ή ουραιμία. Έχει βρεθεί ότι σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς έχει υψηλό αρνητικό προγνωστικό δείκτη (σε ασθενείς που δεν θα χρειασθούν μετάγγιση αιμοπεταλίων)⁵⁴, ενώ είναι κατώτερο από τη θρομβοελαστογραφία στην πρόγνωση της αιμορραγίας μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση. Παρολανά ενισχύει την προγνωστική ακρίβεια της θρομβοελαστογραφίας.⁵⁵

Το σύστημα **Verify Now** είναι ένα θολωσιμετρικό σύστημα οπτικής ανίχνευσης που μετράει την συγκόλληση ολικού αίματος επαγόμενη από αγωνιστή (πεπτιδίο που ενεργοποιεί τον υποδοχέα της θρομβίνης [TRAP], αραχιδονικό οξύ ή ADP και σφαιρίδια επικαλυμμένα με ινωδογόνο). Ανιχνεύει με μεγάλη ακρίβεια ανταγωνιστές των υποδοχέων GPIIb/IIIa (με αγωνιστή το TRAP), της ασπιρίνης (με το αραχιδονικό οξύ) και της κλοπιδρογέλης (με αγωνιστή το ADP).⁵⁶

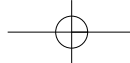
Η **Platelet Works** είναι μια δοκιμασία ολικού αίματος που χρησιμοποιεί το λόγο του αριθμού αιμοπεταλίων μεταξύ δύο σωληναρίων, το ένα με αιθυλαίνο-διαμινοτετρα-οξικό οξύ [EDTA] και το άλλο με κιτρικό οξύ, μετά από συσσώρευση αιμοπεταλίων με ADP ή κολλαγόνο. Ο λόγος του ενεργοποιημένου (συσσωρευμένου) αριθμού αιμοπεταλίων με το μη ενεργοποιημένο είναι συνάρτηση της αντιδραστικότητας των αιμοπεταλίων. Αρχικές μελέτες δείχνουν ότι αυτή η δοκιμασία μπορεί να μετρήσει τη δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων, την επαγόμενη από ανταγωνιστές των GPIIb/IIIa, της κλοπιδρογέλης, αλλά και αυτή που συνοδεύει την CPB.⁵⁷

ΙΞΩΔΟΕΛΑΣΤΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑΣ ΘΡΟΜΒΟΥ

Οι δοκιμασίες που αναφέρθηκαν προηγουμένως χρησιμοποιούν μικρές δόσεις ανταγωνιστή που είναι ευαίσθητος στη λήψη φαρμάκων, αλλά όχι στην παρακολούθηση της σοβαρής δυσλειτουργίας των αιμοπεταλίων που συνοδεύει την CPB. Σε αυτή την περίπτωση, απαιτείται ένας ισχυρός αγωνιστής όπως η θρομβίνη για να προσδιορίσει την απάντηση των αιμοπεταλίων. Η θρομβίνη χρησιμοποιείται στις ιξωδοελαστικές δοκιμασίες δημιουργίας θρόμβου όπως η θρομβοελαστογραφία και η θρομβοελαστομετρία τα οποία είναι καταλληλότερα για τους αλγόριθμους μετάγγισης σε αιμορραγικούς ασθενείς μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση.

Ο αναλυτής **Sonoclot** δοκιμάζει τις ιξωδοελαστικές ιδιότητες του αίματος και παρέχει πληροφορίες όλου του μηχανισμού της αιμόστασης συμπεριλαμβανομένων των παραγόντων πήξης, τη δημιουργία δικτύου ινικής, την ανάκληση του θρόμβου (λειτουργία αιμοπεταλίων) και την ινωδολύση. Ο αναλυτής εκθέτει τη δυναμική της δημιουργίας θρόμβου γραφικά, ενώ χορηγεί και ποσοτικά αποτελέσματα. Συνεπώς, μπορεί να ανιχνεύσει την έλλειψη παραγόντων πήξης, τη δράση των αντιπηκτικών, την αιμοπεταλιακή δυσλειτουργία, την υπερिनωδολύση, καθώς και υπερπηκτικές καταστάσεις.⁵⁸ Έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία σε ασθενείς με αιμορραγία μετά από CPB.⁵⁹

Η **θρομβοελαστογραφία** ανακαλύφθηκε το 1948 και έχει μελετηθεί εκτενώς. Μικρή ποσότητα αίματος (0,36 ml) τοποθετείται σε κυβέτες που ταλαντεύονται υπό γωνία. Σήμερα, χρησιμοποιείται ενεργοποιητής για να επιταχύνει τη δημιουργία του θρόμβου, έτσι ώστε το μηχάνημα να είναι χρήσιμο ως μέθοδος παρακολούθησης στο χειρουργείο (POC). Ενώ δημιουργείται ο θρόμβος, η ελαστική δύναμη που ασκείται στο πιστόνι που βρίσκεται μέσα στο δείγμα μεταφράζεται σε γράφημα που δίνει πληροφορίες για την δημιουργία ινικής καθώς και την αλληλεπίδραση αιμοπεταλίων - ινικής, την δύναμη του θρόμβου και την ινωδολύση. Υπάρχουν πέντε παράμετροι στο TEG που μετράνε διαφορετικά στάδια της δημιουργίας του θρόμβου: r (χρόνος μέχρι την δημιουργία ινώδους), K (χρόνος από το τέλος του r μέχρι ένα συγκεκριμένο επίπεδο ισχύς θρόμβου που αντιστοιχεί σε εύρος 20mm), γωνία α (αντιπροσωπεύει την επιτάχυνση της συσσωμάτωσης του ινώδους και την δημιουργία πολύμερων), μέγιστο εύρος (MA) (αντιπροσωπεύει την τελική ισχύ του θρόμβου που εξαρτάται από την αλληλεπίδραση δικτύου ινικής-αιμοπεταλίων) και MA60. Επιπρόσθετα, η λύση του θρόμβου μετρείται 30 και 60 λεπτά μετά το MA (LY30 και LY60,



Πίνακας 2. Αλγόριθμος βασισμένος στο TEG (από Royston και von Kier 61)		
Παράμετρος TEG	Ερμηνεία	Θεραπεία
r > 14mm και < 21 mm	↓ παράγοντες πήξης	1 μονάδα FFP
r > 21mm και < 28 mm	↓↓ παράγοντες πήξης	2 μονάδες FFP
r > 28mm	↓↓↓ παράγοντες πήξης	3 μονάδες FFP
MA < 48 mm	↓↓ αριθμός αιμοπεταλίων/λειτουργία	1 ασκός αιμοπεταλίων
MA < 40 mm	↓↓↓ αριθμός αιμοπεταλίων/λειτουργία	2 ασκοί αιμοπεταλίων
LY 30 > 7,5%	Αυξημένη ινωδόλυση	Απρωτινίνη
TEG (thromboelastography) θρομβοελαστογραφία, r: χρόνος μέχρι την δημιουργία ινώδους, μέγιστο εύρος (MA): αντιπροσωπεύει την τελική ισχύ του θρόμβου που εξαρτάται από την αλληλεπίδραση δικτύου ινικής-αιμοπεταλίων και LY : ινωδόλυση. FFP (fresh frozen plasma): φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα		

δείκτες ινωδόλυσης). Το MA είναι η πιο συχνά μετρούμενη παράμετρος γιατί συσχετίζεται με την αιμοπεταλιακή δυσλειτουργία στην καρδιοχειρουργική. Έχει ενσωματωθεί σε αλγόριθμους μετάγγισης για να μειώσει την μετάγγιση αιμοπεταλίων και άλλων παραγώγων αίματος μετά από CPB. Πολλές αναδρομικές και προοπτικές μελέτες έχουν αναδείξει την χρησιμότητα του TEG στη μείωση της μετεγχειρητικής αιμορραγίας και των μεταγγίσεων.⁶⁰⁻⁶³ (Πίνακας 2)

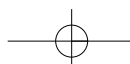
Η ανάπτυξη του **Platelet Mapping Assay** ως τροποποίηση του TEG επέτρεψε τη θρομβοελαστογραφική μέτρηση της αιμοπεταλιακής λειτουργίας σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Η ικανότητα του MA να αυξάνεται ως απάντηση στο ADP (λόγω κλοπιδρογέλης) ή στο αραχιδονικό οξύ (λόγω ασπιρίνης) είναι μια μέτρηση της αναστολής της επαγόμενης από το φάρμακο. Αυτό το test συσχετίζεται καλά με την οπτική δοκιμασία συσσώρευσης αιμοπεταλίων (optical aggregometry).⁶³

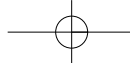
Η **θρομβοελαστομετρία** (rotational thromboelastometry, ROTEM) είναι μια τροποποιημένη συσκευή, ανάλογη του TEG, η οποία παρέχει ιξωδοελαστική μέτρηση της δύναμης του θρόμβου και χορηγεί παρόμοιες πληροφορίες με το TEG. Οι παράμετροι που αντιστοιχούν είναι: CT (ανάλογο του r), CFT (ανάλογο του K), γωνία α (ανάλογο της γωνίας α) και MCF (ανάλογο του MA). Σε μία πρόσφατη μελέτη ο Nielsen και συν⁶⁴ έδειξαν ότι ενώ οι μετρήσεις είναι ανάλογες μεταξύ των δύο συσκευών, οι τιμές αναφοράς είναι διαφορετικές. Συνεπώς, συνιστάται προσοχή όταν χρη-

σιμοποιείται η μία συσκευή, ακολουθώντας όμως κατευθυντήριες οδηγίες με οδηγό τις παραμέτρους της άλλης.

Μέτρηση της δράσης της ηπαρίνης με συσκευές POC

Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η χρήση μέσων παρακολούθησης της δράσης της ηπαρίνης μειώνει την περιεγχειρητική αιμορραγία σε σχέση με την εμπειρική της χρήση. Η πιο συχνή συσκευή παρακολούθησης POC της δράσης της ηπαρίνης είναι ο ενεργοποιημένος χρόνος πήξης (ACT). Η συσκευή ACT χρησιμοποιεί έναν ενεργοποιητή όπως τη διατομική γαία (celite) ή καολίνη για να επιταχύνει την δημιουργία θρόμβου σε δοκιμαστικό σωλήνα. Σήμερα, οι δύο ευρύτερα διαδεδομένες συσκευές είναι η Hemochron (International Technidyne Inc., Edison, NJ, USA) και η Hemotec (Medtronic Hemotec, Parker, CO, USA). Καθεμία από αυτές έχει εγγενείς αποκλίσεις, αλλά η δυνατότητά της να αναπαράγει το ίδιο αποτέλεσμα είναι υψηλή.⁶⁵ Η παρακολούθηση της δράσης της ηπαρίνης μέσω ACT έχει υποστεί κριτική λόγω της μεταβλητότητάς της.⁶⁶ Ο κυριότερος περιοριστικός παράγοντας είναι ότι συσχετίζεται πτωχά με αντί-Χα μετρήσεις της δράσης της ηπαρίνης ή με τη συγκέντρωση της ηπαρίνης κατά την CPB ως αποτέλεσμα της υποθερμίας και της αιμοραϊωσης, ιδίως σε παιδιατρικούς ασθενείς που έχουν αυξημένη κατανάλωση ηπαρίνης.⁶⁷ Άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν το ACT περιλαμβάνουν τη θρομβοκυτταροπενία, την παρουσία αναστολέων των αιμοπεταλίων, ανταγωνιστές των υποδοχέων των μεμβρανών των αιμοπεταλίων και τη χρήση της απρωτινίνης (για το





celite ACT). Σήμερα, έχουν αναπτυχθεί πιο ακριβείς μέθοδοι παρακολούθησης της αντιπηκτικής αγωγής με ηπαρίνη και την αναστροφή της.

Το **Cascade POC System** (Helena), διαφορετικής τεχνολογίας, χρησιμοποιεί αναλώσιμες κάρτες με ενεργοποιητή celite για τη μέτρηση της δράσης της ηπαρίνης. Αυτή η παραλλαγή του ACT ονομάζεται test διαχείρισης ηπαρίνης (heparin management test, HMT). Το σύστημα αυτό μετράει εκτός από το ACT, το χρόνο προθρομβίνης (PT) και το χρόνο ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT). Η καταλληλότητα αυτής της συσκευής για τη παρακολούθηση του ACT κατά τη διάρκεια της καρδιοχειρουργικής επέμβασης έχει δειχθεί σε αρκετές μελέτες.⁶⁶ Το HMT συσχετίζεται καλά με την αντί-Χα δραστηριότητα της ηπαρίνης στην CPB και έχει μικρότερη μεταβλητότητα από τις συσκευές ACT που αναφέρθηκαν παραπάνω.⁶⁸

Σήμερα, νέες τεχνικές *in vitro* καθιστούν δυνατή την εξατομικευμένη μέτρηση της καμπύλης δόσης-απάντησης στην ηπαρίνη (heparin dose-response curve). Αυτές οι δοκιμασίες μετρούν την ευαισθησία μιας γνωστής δόσης ηπαρίνης και δημιουργούν μια καμπύλη δόσης-απόκρισης, η οποία επιτρέπει τον υπολογισμό της δόσης της ηπαρίνης που απαιτείται για να επιτευχθούν τα επιθυμητά επίπεδα ανταγωνισμού πήξης. Η αιμορραγία και οι απαιτήσεις για μετάγγιση μειώνονται με καλύτερο έλεγχο της αντιπηκτικής αγωγής.⁶⁹ Με τον ίδιο τρόπο μπορεί να δημιουργηθεί μια καμπύλη δόσης-απόκρισης της πρωταμίνης, καθιστώντας δυνατή την τιτλοποίηση της πρωταμίνης με βάση τη συγκέντρωση της ηπαρίνης στο αίμα. Το σύστημα **Hemochron RxDX** (International Technidyne Corp.) είναι μια δοκιμασία δόσης-απόκρισης ηπαρίνης που βασίζεται στο ACT. Οι απαιτήσεις σε ηπαρίνη υπολογίζονται με test απόκρισης στην ηπαρίνη, ενώ η απαιτούμενη δόση πρωταμίνης υπολογίζεται μέσω καμπύλης δόσης-απόκρισης στην πρωταμίνη.⁷⁰ Ένα διαφορετικό test, η δοκιμασία δόσης πρωταμίνης υπολογίζει την ελεύθερη υπολείμματος ηπαρίνη στο αίμα. Με αυτό το σύστημα πολλοί ερευνητές κατάφεραν τη μείωση της δόσης της πρωταμίνης, ενώ άλλοι αναφέρουν μείωση των μεταγγίσεων και της ποσότητας αίματος που παροχετεύεται από τους θωρακικούς σωλήνες.

Μια άλλη μέθοδος *in vitro* είναι η **Hepcon (Medtronic) HDR**, η οποία σχηματίζει μια καμπύλη δόσης-απόκρι-

σης στην ηπαρίνη τριών σημείων (αρχική, με 1,5 και με 2,5 IU/ml ηπαρίνη). Από την καμπύλη αυτή εκτιμάται η προτεινόμενη δόση ηπαρίνης.

Η χρήση των δοκιμασιών αυτών είναι λιγότερο διαδομένη σε σχέση με τη χορήγηση ηπαρίνης με βάση το βάρος και την παρακολούθηση της δράσης της. Δεν είναι ακόμα σαφές εάν η χρήση της εξατομικευμένης καμπύλης δόσης-απόκρισης της ηπαρίνης χωρίς τη χρήση εξατομικευμένης καμπύλης δόσης-απόκρισης στην πρωταμίνη επηρεάζει την περιεγχειρητική αιμορραγία και την ανάγκη μεταγγίσεων στην καρδιοχειρουργική.

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΗΣ ΠΗΚΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΜΕ ΣΥΣΚΕΥΕΣ POC

Σήμερα, οι κατευθυντήριες οδηγίες για τη μετάγγιση παραγώγων αίματος υποδεικνύουν την παρακολούθηση της πήκτικότητας (PT, aPTT) για την στοχευμένη μετάγγιση φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος ή κρυοκαθιζήματος (cryoprecipitate). Δυστυχώς, τα αποτελέσματα από το κεντρικό εργαστήριο είναι συνήθως χρονοβόρα και σπάνια βοηθούν στη λήψη αποφάσεων σχετικά με τη μετάγγιση παραγώγων αίματος.

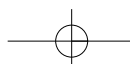
Η ανάπτυξη συσκευών POC, όπως η Cascade POC (Helena) που αναφέρθηκε προηγουμένως, βοηθάει στην ταχεία ανάλυση των αποτελεσμάτων. Μια άλλη συσκευή είναι η **CoaguChekProDM monitor** (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). Η τελευταία έχει χρησιμοποιηθεί επιτυχώς σε αλγόριθμους μετάγγισης μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση για να κατευθύνει τη μετάγγιση φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος και αιμοπεταλίων.^{49,71}

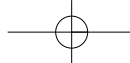
Συμπερασματικά, η διαχείριση της πήκτικότητας στην καρδιοχειρουργική παρουσιάζει προκλήσεις καθότι βασίζεται στην εξισορρόπηση μεταξύ αντιπηκτικής αγωγής κατά την CPB και καλής αιμόστασης μετεγχειρητικά. Η ανάπτυξη συσκευών POC για την παρακολούθηση της πήκτικότητας βοηθούν τη στοχευμένη μετάγγιση αίματος και παραγώγων, μειώνοντας ταυτόχρονα τη μετεγχειρητική αιμορραγία. Στο μέλλον οι συσκευές POC παρακολούθησης της αιμοπεταλιακής λειτουργίας θα διαδοθούν περισσότερο, καθότι ολοένα και περισσότεροι ασθενείς θα υποβάλλονται σε σύνθετες χειρουργικές επεμβάσεις υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή.

ABSTRACT

Blood Coagulation Monitoring during cardiac surgery Sidiropoulou Tatiana

Understanding the pathophysiology of coagulation disturbances during cardiac surgery is of high importance since it may help to better control bleeding and to perform targeted transfusion of red blood cells and other blood products. The development



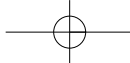


of blood coagulation monitoring devices, which can be used in the operating theatre, allows the physician to manage hemostasis disorders immediately and with even more efficiency.

Key words: Blood, coagulation, anticoagulants, heparin, transfusion, platelets, monitoring of coagulation, thrombelastograph

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Lawrence L. Detailed diagnoses and procedures for patients discharged from short stay hospitals: United States, 1984. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics, 1986: 169.
- Hardy JF, Perrault J, Tremblay N, Robitaille D, Blain R, Carrier M. The stratification of cardiac surgical procedures according to use of blood products: A retrospective analysis of 1480 cases. *Can J Anaesth* 1991; 38:511-7
- Despotis GJ, Santoro SA, Spitznagel E, Kater KM, Cox JL, Barnes P, Lappas DG. Prospective evaluation and clinical utility of on-site monitoring of coagulation in patients undergoing cardiac operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107:271-9
- Khuri SF, Wolfe JA, Josa M, Axford TC, Szymanski I, Assouza S, Ragno G, Patel M, Silverman A, Park M. Hematologic changes during and after cardiopulmonary bypass and their relationship to the bleeding time and nonsurgical blood loss. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104:94-107
- Despotis GJ, Filos KS, Zoys TN, Hogue CWJ, Spitznagel E, Lappas DG. Factors associated with excessive postoperative blood loss and hemostatic transfusion requirements: A multivariate analysis in cardiac surgical patients. *Anesth Analg* 1996; 82:13-21
- Woodman RC, Harker LA. Bleeding complications associated with cardiopulmonary bypass. *Blood* 1990; 76:1680-97
- Gammie JS, Zenati M, Kormos RL, Hattler BG, Wei LM, Pellegrini RV, Griffith BP, Dyke CM. Abciximab and excessive bleeding in patients undergoing emergency cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1998; 65:465-9
- Kalter RD, Saul CM, Wetstein L, Soriano C, Reiss RF. Cardiopulmonary bypass. Associated hemostatic abnormalities. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979; 77:427-35
- Heimark RL, Kurachi K, Fujikawa K, Davie EW. Surface activation of blood coagulation, fibrinolysis and kinin formation. *Nature* 1980; 286:456-60
- Boisclair MD, Lane DA, Philippou H, Esnouf MP, Sheikh S, Hunt B, Smith KJ. Mechanisms of thrombin generation during surgery and cardiopulmonary bypass. *Blood* 1993; 82:3350-7
- De Haan J, Boonstra PW, Monnink SH, Ebels T, van Oeveren W. Retransfusion of suctioned blood during cardiopulmonary bypass impairs hemostasis. *Ann Thorac Surg* 1995; 59:901-7
- Holloway DS, Summari L, Sandesara J, Vagher JP, Alexander JC, Caprini JA. Decreased platelet number and function and increased fibrinolysis contribute to postoperative bleeding in cardiopulmonary bypass patients. *Thromb Haemost* 1988; 59:62-7
- Yoshihara H, Yamamoto T, Mihara H. Changes in coagulation and fibrinolysis occurring in dogs during hypothermia. *Thromb Res* 1985; 37:503-12
- 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; 106:828-33
- Stibbe J, Klufft C, Brommer EJ, Gomes M, de Jong DS, Nauta J. Enhanced fibrinolytic activity during cardiopulmonary bypass in open heart surgery in man is caused by extrinsic (tissue-type) plasminogen activator. *Eur J Clin Invest* 1984; 14:375-82
- Hirsh J. Heparin. *N Engl J Med* 1991; 324:1565-74
- Khuri SF, Valeri CR, Loscalzo J, Weinstein MJ, Birjiniuk V, Healey NA, MacGregor H, Doursounian M, Zolkewitz MA. Heparin causes platelet dysfunction and induces fibrinolysis before cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1995; 60:1008-14
- John LC, Rees GM, Kovacs IB. Inhibition of platelet function by heparin. An etiologic factor in postbypass hemorrhage. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105:816-22
- Cobel-Geard RJ, Hassouna HI. Interaction of protamine sulfate with thrombin. *Am J Hematol* 1983; 14:227-33
- Shigeta O, Kojima H, Hiramatsu Y, Jijuya T, Terarad Y, Atsumi N, Sakakibara Y, Nagasawa T, Mitsui T. Low dose protamine based on heparin-protamine titration method reduces platelet dysfunction after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118:354-60
- Mochizuki T, Olson PJ, Ramsay JG, Szlam F, Levy JH. Does protamine reversal of heparin affect platelet function (abstract)? *Anesth Analg* 1997; 84:SCA35
- Ammar T, Fisher CF. The effects of heparinase 1 and protamine on platelet reactivity. *Anesthesiology* 1997; 86:1382-6
- Wachtfogel YT, Kucich U, Greenplate J, Glusko P, Abrams W, Weinbaum G, Wenger RK, Rucinski B, Niewiarowski S, Edmunds LH Jr. Human neutrophil degranulation during extracorporeal circulation. *Blood* 1987; 69:324-30
- Clauss M, Grell M, Fangmann C, Fiers W, Scheurich P, Risau W. Synergistic induction of endothelial tissue factor by tumor necrosis factor and vascular endothelial growth factor: Functional analysis of the tumor necrosis factor receptors. *FEBS Lett* 1996; 390:334-8
- Van der Poll T, Jansen PM, Van Zee KJ, Welborn MB, de Jong I, Hack CE, Loetscher H, Lesslauer W, Lowry SF, Moldawer LL. Tumor necrosis factor-alpha induces activation of coagulation and fibrinolysis in baboons through an exclusive effect on the p55 receptor. *Blood* 1996; 88:922-7
- Gralnick HR, Fischer RD. The hemostatic response to openheart operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1971; 61:909-15
- Harker LA, Malpass TW, Branson HE, Hessel EA II, Slichter SJ. Mechanism of abnormal bleeding in patients undergoing cardiopulmonary bypass: Acquired transient platelet dysfunction associated with selective alpha-granule release. *Blood* 1980; 56:824-34
- Milam JD, Austin SF, Martin RF, Keats AS, Cooley DA. Alteration of coagulation and selected clinical chemistry parameters in patients undergoing open heart surgery without transfusions. *Am J Clin Pathol* 1981; 76:155-62
- Gravlee GP, Haddon WS, Rothberger HK, Mills SA, Rogers AT, Bean VE, Buss DH, Prough DS, Cordell AR. Heparin dosing and monitoring for cardiopulmonary bypass. A comparison of techniques with measurement of subclinical plasma coagulation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99:518-27
- Faraday N, Rosenfeld BA. In vitro hypothermia enhances platelet GPIIb-IIIa activation and P-selectin expression. *ANESTHESIOLOGY* 1998;88:1579-85
- Bray B, Lane DA, Freyssinet JM, Pejler G, Lindahl U. Anti-thrombin activities of heparin. Effect of saccharide chain length on thrombin inhibition by heparin cofactor II and by antithrombin. *Biochem J* 1989; 262:225-32
- Hirsh J, Raschke R, Warkentin TE, Dalen JE, Deykin D, Poller L. Heparin: Mechanism of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 1995; 108:258S-75S
- Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, Fuster V. Guide to anticoagulant therapy: Heparin: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001; 103:2994-3018.
- Bull BS, Huse WM, Brauer FS, Korpman RA. Heparin therapy during extracorporeal circulation II. The use of a dose-response curve to individualize heparin and protamine dosage. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975; 69:685-689
- Young JA, Kisker CT, Doty DB. Adequate anticoagulation during car-



- diopulmonary bypass determined by activated clotting time and the appearance of fibrin monomer. *Ann Thorac Surg* 1978; 26:231-240.
36. Doty DB, Knott HW, Hoyt JL, Koepke JA. Heparin dose for accurate anticoagulation in cardiac surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1979; 20:597-604.
 37. Spiess BD, Horrow J, Kaplan JA. Transfusion medicine and coagulation disorders. In: Kaplan JA, Reich DL, Lake CL, et al ed. *Kaplan's Cardiac Anesthesia*, 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006:937-985.
 38. Linden MD, Schneider M, Baker S, Erber WN. Decreased concentration of antithrombin after preoperative therapeutic heparin does not cause heparin resistance during cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; 18:131-135.
 39. Ranucci M, Isgro G, Cazzaniga A, Soro G, Menicanti L, Frigiola A. Predictors for heparin resistance in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Perfusion* 1999; 14:437-442.
 40. Ranucci M, Isgro G, Cazzaniga A, Ditta A, Boncilli A, Cotza M, Carboni G, Brozzi S. Different patterns of heparin resistance: Therapeutic implications. *Perfusion* 2002; 17:199-204.
 41. Avidan MS, Levy JH, Scholz J, Delphin E, Rosseel PM, Howie MB, Gratz I, Bush CR, Skubas N, Aldea GS, Licina M, Bonfiglio LJ, Kajdasz DK, Ott E, Despotis GJ. A phase III, double-blind, placebo-controlled, multicenter study on the efficacy of recombinant human antithrombin in heparin-resistant patients scheduled to undergo cardiac surgery necessitating cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 2005; 102:276-284.
 42. Lemmer Jr JH, Despotis GJ. Antithrombin III concentrate to treat heparin resistance in patients undergoing cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123:213-217.
 43. Gurbel PA, Bliden KP, DiChiara J, Newcomer J, Weng W, Neerchal NK, Gesheff T, Chaganti SK, Etherington A, Tantry US. Evaluation of dose-related effects of aspirin on platelet function: results from the Aspirin-Induced Platelet Effect (ASPECT) study. *Circulation* 2007; 115: 3156-64
 44. Tanaka K, Takao M, Yada I, Yuasa H, Kusagawa M, Deguchi K. Alterations in coagulation and fibrinolysis associated with cardiopulmonary bypass during open heart surgery. *J Cardiothorac Anesth* 1989; 3:181-8
 45. Gelb AB, Roth RI, Levin J, London MJ, Noall RA, Hauck WW, Cloutier M, Verrier E, Mangano DT. Changes in blood coagulation during and following cardiopulmonary bypass. *Am J Clin Pathol* 1996; 106: 87-99
 46. Gorlinger K, Jambor C, Hanke AA, Dirkmann D, Adamzik M, Hartmann M, Rahe-Meyer N. Perioperative coagulation management and control of platelet transfusion by point-of-care platelet function analysis. *Transfus Med Hemother* 2007; 34: 396-411
 47. Enriquez LJ, Shore-Lesserson L. Point-of-care coagulation testing and transfusion algorithms. *Br J Anaesth* 2009; 103 (Suppl. 1): i14-i22
 48. Avidan MS, Alcock EL, Da Fonseca J, Ponte J, Desai JB, Despotis GJ, Hunt BJ. Comparison of structured used of routine laboratory tests or near-patient assessment with clinical judgement in the management of bleeding after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2004; 92: 178-86
 49. Despotis GJ, Renna M, Eby C. Risks associated with bleeding and transfusion: rationale for the optimal management of bleeding after cardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2007; 24: 15-36
 50. Spiess BD. Transfusion of blood products affects outcome in cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; 8: 267-81
 51. Rochon AG, Shore-Lesserson L. Coagulation monitoring. *Anesthesiol Clin North Am* 2006; 24: 839-56
 52. Steiner ME, Despotis GJ. Transfusion algorithms and how they apply to blood conservation: The high-risk cardiac surgical patient. *Hematol Oncol Clin North Am* 2007; 21: 177-84
 53. Lasne D, Fiemeyer A, Chatellier G, Chammas C, Baron JF, Aiach M. A study of platelet function with a new analyzer using high shear stress (PFA 100) in patients undergoing coronary artery bypass graft. *Thromb Haemost* 2000; 84: 794-9
 54. Slaughter TF, Sreeram G, Sharma AD, El-Moalem H, East CJ, Greenberg CS. Reversible shear-mediated platelet dysfunction during cardiac surgery as assessed by the PFA-100 platelet function analyzer. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001; 12: 85-93
 55. Cammerer U, Dietrich W, Rampf T, Braun SL, Richter JA. The predictive value of modified computerized thromboelastography and platelet function analysis for postoperative blood loss in routine cardiac surgery. *Anesth Analg* 2003; 96: 51-7
 56. Van Werkum JW, Harmsze AM, Elsenberg EH, Bouman HJ, ten Berg JM, Hackeng CM. The use of the VerifyNow system to monitor antiplatelet therapy: a review of the current evidence. *Platelets* 2008; 19: 479-88
 57. Ostrowsky J, Foes J, Warchol M, Tsarovsky G, Blay J. Plateletworks platelet function test compared to the thromboelastograph for prediction of postoperative outcomes. *J Extra Corpor Technol* 2004; 36: 149-52
 58. Forestier F, Belisle S, Contant CH, Harel F, Janvier G, Hardy JF. Reproducibility and interchangeability of the Thromboelastograph, Sonoclot, and Hemochron activated coagulation time in cardiac surgery. *Can J Anaesth* 2001; 48: 902-10
 59. Paniccia R, Antonucci E, Gori AM, Marcucci R, Poli S, Romano E, Valente S, Giglioli C, Fedi S, Gensini GF, Abbate R, Prisco D. Comparison of different methods to evaluate the effect of aspirin on platelet function in high-risk patients with ischemic heart disease receiving dual antiplatelet treatment. *Am J Clin Pathol* 2007; 128: 143-9
 60. Shore-Lesserson L, Manspeizer HE, DePerio M, Francis S, Vela-Cantos F, Ergin MA. Thromboelastography-guided transfusion algorithm reduces transfusion in complex cardiac surgery. *Anesth Analg* 1999; 88: 312-9
 61. Royston D, von Kier S. Reduced haemostatic factor transfusion using heparinase-modified thromboelastography during cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* 2001; 86: 575-8
 62. Spiess BD, Tuman KJ, McCarthy RJ, DeLaria GA, Schillo R, Ivankovich AD. Thromboelastography as an indicator of postcardiopulmonary bypass coagulopathies. *J Clin Monit* 1987; 3:25-30
 63. Craft RM, Chavez JJ, Breese SJ, Wortham DC, Cohen E, Carroll RC. A novel modification of the Thromboelastograph assay, isolating platelet function, correlates with optical platelet aggregation. *J Lab Clin Med* 2004; 143: 301-9
 64. Nielsen VG. A comparison of the thromboelastograph and the ROTEM. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2007; 18:247-52
 65. Akl BF, Vargas GM, Neal J, Robillard J, Kelly P. Clinical experience with the activated clotting time for the control of heparin and protamine therapy during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 79: 97-102
 66. Papaconstantinou C, Radegran K. Use of the activated coagulation time in cardiac surgery. Effects on heparin-protamine dosages and bleeding. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1981; 15: 213-5
 67. Miller BE, Mochizuki T, Levy JH, Bailey JM, Tosone SR, Tam VK, Kanter KR. Predicting and treating coagulopathies after cardiopulmonary bypass in children. *Anesth Analg* 1997; 85: 1196-202
 68. Flom-Halvorsen HI, Ovrum E, Abdelnoor M, Bjørnsen S, Brosstad F. Assessment of heparin anticoagulation: comparison of two commercially available methods. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 1012-7
 69. Jobes DR, Aitken GL, Shaffer GW. Increased accuracy and precision of heparin and protamine dosing reduces blood loss and transfusion in patients undergoing primary cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 36-45
 70. Jobes DR, Schwartz AJ, Ellison N, Andrews R, Ruffini RA, Ruffini JJ. Monitoring heparin anticoagulation and its neutralization. *Ann Thorac Surg* 1981; 31: 161-6
 71. Ferring M, Reber G, de Moerloose P, Merlani P, Diby M, Ricou B. Point of care and central laboratory determinations of the aPTT are not interchangeable in surgical intensive care patients. *Can J Anaesth* 2001; 48: 1155-60