

PŘEHLEDNÝ ČLÁNEK

Fibrinolýza v kardiokirurgii a možnosti jejího ovlivnění

Vaněk T., Šnircová J.

Kardiokirurgická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

Souhrn

Práce shrnuje současné poznatky o fibrinolýze a antifibrinolytikách v kardiokirurgii. Zabývá se efektivitou a bezpečností antifibrinolytické léčby u kardiokirurgických operací s použitím mimotělního oběhu a u operací „na bijícím srdci“.

Klíčová slova: kardiokirurgie – fibrinolýza – aprotinin – tranexamová kyselina

Abstract

Fibrinolysis and its management in cardiac surgery

The article summarizes current knowledge of fibrinolysis and fibrinolytic inhibitors in cardiac surgery. It deals with the effectiveness and safety of antifibrinolytic therapy in “on-pump” and “off-pump” cardiac surgery.

Key words: cardiac surgery – fibrinolysis – aprotinin – tranexamic acid

Anest. intenziv. Med., 18, 2007, č. 5, s. 282–285.

Úvod

Zvýšené perioperační krvácení v kardiokirurgii (bez jasného zdroje krvácení) je stále v centru pozornosti anesteziologů a chirurgů na celém světě. Transfuze alogenních krevních derivátů jsou spojeny s častějším výskytem infekčních komplikací v operační ráně, zvýšenou incidencí pneumonie, renální insuficience a sepse a též s redukcí dlouhodobého přežívání nemocných po kardiokirurgické operaci [1, 2]. Farmakoterapie založená na inhibici fibrinolýzy je na kardiokirurgických pracovištích užívána od 80. let minulého století [3], avšak do současné doby nejsou všechny s ní spojené otázky jednoznačně zodpovězeny [4].

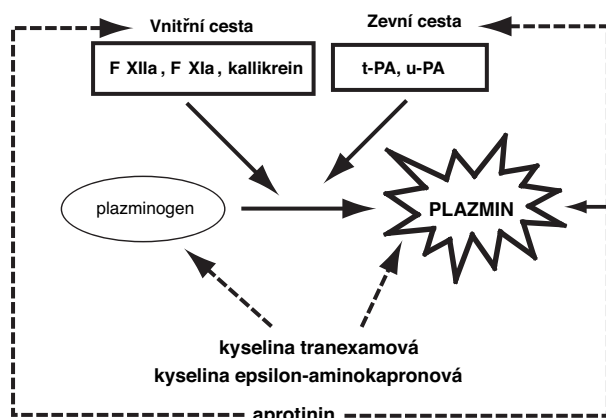
Teoreticky dochází k aktivaci fibrinolytických pochodů v kardiokirurgii dvěma způsoby: za prvé od počátku operace dochází k uvolnění tkáňového aktivátoru plazminogenu při kožním řezu, sternotomii a během chirurgických manipulací s nitrohrudními orgány a tkáněmi, za druhé je to období mimotělního oběhu (MO), ve kterém (přes užitou systémovou heparinizaci) nastává masivní aktivace prokoagulačních procesů spjatých s kontaktem krve s cizími negativně nabitými neendoteliálními povrchy MO s následnou aktivací fibrinolytických dějů. Reinfuze mediastinální krve (obsahující velká množství cytokinů, tkáňového faktoru a tkáňového aktivátoru plazminogenu) dále zesiluje tyto patologické procesy. U operací prováděných „na bijícím srdci“ bez použití MO samozřejmě odpadá vliv MO na aktivaci fibrino-

lýzy, avšak přetrvávají další výše popsané děje [5].

Laboratorním markerem proběhlé fibrinolýzy jsou elevované D-dimery nebo fibrin degradační produkty. Ukazuje se, že vhodným „point-of-care“ testem v kardiokirurgii je i metoda tromboelastografie. Cvachovec et al. v retrospektivní tromboelastografické studii našli u nemocných s hyperfibrinolýzou zvýšenou mortalitu a potřebu vyšší vazopresorické a objemově koloidní podpory [6]. Ukazuje se, že tromboelastografické známky fibrinolýzy jsou mnohem více vyjádřeny u operací s použitím MO, ve srovnání s operacemi „na bijícím“ srdci [7, 8].

Nejčastěji užívaná antifibrinolytika

Aprotinin (Trasylol, Bayer, Německo; Gordox, Gedeon Richter, Maďarsko) je přirozeně se vyskytující polypeptid (izolován byl z bovinních plic a pankreatu). Aprotinin je inhibitorem serinových proteáz (obsazuje vazebné místo pro serin trypsinu, chymotrypsinu, kallikreinu, plazminu, tkáňového aktivátoru plazminogenu, trombinu a aktivovaného proteinu C). Jedná se o látku s nejmohutnějšími antifibrinolytickými účinky – inhibuje „vnitřní cestu“ (via F XIIa, F XIa, kallikrein) i „zevní cestu“ (via tkáňový aktivátor plazminogenu, urokinázový aktivátor plazminogenu) fibrinolýzy (obr. 1). Jeho účinek na hemokoagulaci je však mnohem komplexnější – „multimodální“: vedle přímého ovlivnění trombinu inhibuje kallikrein a tím ovlivňuje amplifikační děje v iniciálním komplexu kontaktní fáze vnitřního systému koagulační kaskády. Má tedy i určitý antikoagulační potenciál, důležitý je i jeho vliv na funkci krevních destiček (blokáda nejdůležitěj-



Obr. 1. Schéma působení antifibrinolytik
t-PA – tkáňový aktivátor plazminogenu, u-PA – urokinázový aktivátor plazminogenu, plná čára – aktivací děje, přerušovaná čára – inhibiční děje

šího trombocytárního receptoru pro trombin – proteázami aktivovaného receptoru PAR-1, protekce receptoru CD 42b – glykoproteinu Ib), který bývá obecně označován jako ochranný [9, 10].

Je třeba zmínit i povšechně protizánětlivé kvality aprotininu, které mohou být významné při modulaci systémové zánětlivé odpovědi organismu, vyvolané MO [11]. Tyto protizánětlivé atributy aprotininu jsou značně závislé na užití dávce [12, 13]. Aprotinin snižuje uvolňování prozánětlivých cytokinů aktivovanými neutrofily a makrofágy (faktoru nekrotizujícího tumoru – TNF- α , interleukinů IL-6 a IL-8), a zároveň zvyšuje hladiny protizánětlivého IL-10 [14, 15]. Má vliv na systém komplementu – inhibuje tvorbu membránu atakujícího komplexu MAC (terminální lytický komplex) a též ovlivňuje expresi molekul zprostředkujících buněčnou adhezi (ICAM-1) a adhezních molekul vaskulárních buněk (VCAM-1), které jsou klíčové pro extravazaci neutrofilů [16]. Pozitivním klinickým důsledkem těchto dějů je např. snížení postperfuzního poškození plic [17]. Pro všechny tyto vlastnosti, jejichž současná znalost jistě není definitivní, bývá aprotinin nazýván „širokospektrým antifibrinolytikem s komplexními účinky“.

Enzymatická aktivita aprotininu je vyjadřována v jednotkách inaktivace kallikreinu – kallikrein inaktivator units (KIU). V současné době se v kardiocirurgii nejčastěji užívají dva dávkovací režimy: režim vysokého a nízkého dávkování. „High-dose“ režim zahrnuje $2 \cdot 10^6$ KIU jako úvodní „nabíjecí“ dávku, $2 \cdot 10^6$ KIU do náplně MO a kontinuální „udržovací“ dávku $5 \cdot 10^5$ KIU/hod. po celou dobu operace. „Low-dose“ režim je poloviční: $1 \cdot 10^6$ KIU jako úvodní „nabíjecí“ dávka, $1 \cdot 10^6$ KIU do náplně MO a kontinuální „udržovací“ dávka $2,5 \cdot 10^5$ KIU/hod. [18]. Dávkování aprotininu u kardiocirurgických operací „na bijícím srdci“ bývá modifikací těchto standardních dávkovacích režimů vypracovaných pro výkony s použitím MO.

Aprotinin je z organismu odstraňován ledvinami (bifázický charakter eliminace, poločas rychlé fáze 40 minut, pomalé fáze 7 hodin). Poté, co je vyloučen glomerulární filtrací, je aktivně reabsorbován proximálními

mi tubuly a uchováván ve fagolizozomech, odkud je dále metabolizován a vylučován. Vysoké koncentrace aprotininu mohou vést k přetížení reabsorpčního mechanismu a aprotinin může přímo toxicky působit na buňky proximálních tubulů a navíc též alterací intrarenálního krevního průtoku (inhibicí reninové a kallikreinové aktivity) negativně ovlivňovat renální funkce. Zdá se, že tento mechanismus je obzvláště vyjádřen u pacientů současně léčených inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACEI) [19].

Dalším možným nežádoucím účinkem, spojeným s aplikací aprotininu, je vznik alergické reakce až anafylaktického šoku. Limitem podávání je i poměrně vysoká cena.

Tranexamová kyselina (Exacyl, Sanofi Winthrop, Francie) – 4-(aminometyl)cyclohexan-1-karboxilová kyselina – je syntetickým analogem lyzinu. Mechanismus antifibrinolytického účinku spočívá v tom, že obsazuje vazebná místa pro lyzin na molekulách plazminogenu a plazminu. Na rozdíl od aprotininu nemá tranexamová kyselina další vliv na hemokoagulaci a je tedy „čistým antifibrinolytikem“. V otázce dávkování dosud není jednoznačné shody, dávkovacím režimem analogickým s režimem vysokého dávkování aprotininu by mohlo být doporučení 1 g tranexamové kyseliny jako úvodní „nabíjecí dávka“ před kožním řezem, 500 mg do náplně MO a kontinuální „udržovací“ dávka 400 mg/hod. [20]. Tranexamová kyselina je vylučována ledvinami glomerulární filtrací bez tubulární reabsorpce, není v organismu metabolizována, eliminační poločas činí přibližně 1 hodinu. Výhodou tranexamové kyseliny je její příznivá cena.

Kyselina epsilon-aminokapronová je starším syntetickým analogem lyzinu, její antifibrinolytická potence je 5–10krát nižší ve srovnání s tranexamovou kyselinou a její užívání při operacích srdce je v současné době na ústupu.

Účinek antifibrinolytik na redukci krevních ztrát

Efektivita antifibrinolytické terapie u kardiocirurgických výkonů s použitím MO byla prokázána velkým počtem relevantních studií, které byly zahrnuty do několika často citovaných metaanalýz. Levi et al. uveřejnili metaanalýzu 72 studií (8409 pacientů) zkoumající farmakologické postupy nejčastěji užívané na redukci krevních ztrát [21]. Terapie aprotininem a analogy lyzinu signifikantně snížila frekvenci pooperačních revizí pro krvácení a potřebu převodu alogenních krevních derivátů. Podávání aprotininu též ve výsledcích této metaanalýzy redukovalo mortalitu ve srovnání s placebem téměř dvojnásobně. Sedrakyan et al. ve své metaanalýze zahrnující 35 studií (3879 pacientů) prokázali, že terapie aprotininem signifikantně snížila transfuzní nároky, avšak nebyla spojena se sníženou či zvýšenou mortalitou [22]. Účinnost aprotininu, tranexamové kyseliny a epsilon-aminokapronové kyseliny na redukci krevních ztrát byla potvrzena i v recentní metaanalýze Browna et al. (zahrnující 138 studií), která prokázala

vyšší efektivnost (menší množství ztrát, redukce frekvence pooperačních revizí) při užití vysokých dávek aprotininu [23].

Počet prospektivních randomizovaných placebem kontrolovaných studií, které prokazují příznivý vliv antifibrinolytik na snížení krevních ztrát u operací „na bijícím srdci“ bez užití MO, je doposud omezený [24–28]. V minulém roce Murphy et al. publikovali první metaanalýzu (4 studie, 153 pacientů) dokladující signifikantní redukci v použití krevních derivátů u pacientů, kterým byla podávána tranexamová kyselina [29].

Bezpečnost antifibrinolytické terapie

Otázka bezpečnosti antifibrinolytické léčby v koronární chirurgii (ve smyslu potenciálního rizika uzávěru vytvořených bypassů, centrálních mozkových příhod a renální insuficience) je stále předmětem diskusí a dalšího výzkumu. Alderman et al. v mezinárodní multicentrické katetrizační studii (13 center, 796 pacientů) popsali zvýšenou incidenci uzávěru žilních bypassů (bez vlivu na počet perioperačních akutních infarktů myokardu a na mortalitu) u nemocných, kterým byl podáván aprotinin [30]. Vzhledem k velké variabilitě výsledků mezi jednotlivými centry a vzhledem k tomu, že po adjustaci na další faktory spojené s nebezpečím uzávěru štěpů vypočítané relativní riziko pokleslo, bývá vliv aprotininu na uzávěr bypassů v této studii hodnocen jako neutrální. V metaanalýze Sedrakyan et al. nebyly shledány rozdíly mezi skupinami (aprotinin vs placebo) v mortalitě, ve výskytu akutního infarktu myokardu a ledvinné nedostatečnosti, ale podání aprotininu bylo spojeno s menším rizikem vzniku centrální mozkové příhody [22]. Na zvýšené riziko renální insuficience spojené s vysokými dávkami aprotininu upozornila již zmíněná metaanalýza Browna et al. [23]. V loňském roce byly uveřejněny dvě závažné široce probírané velké observační studie podávající zprávu o zvýšeném riziku renální insuficience a ischemické události (akutní infarkt myokardu nebo iktus) u pacientů léčených aprotininem [31, 32]. Limitem těchto prací však je skutečnost, že v nich nemocní nebyli randomizováni a terapii aprotininem dostávali jako součást své standardní léčby, mohli tedy být ve zvýšeném riziku uvedených příhod již od samého počátku. Na základě výsledků těchto studií Úřad pro potraviny a léčiva při Ministerstvu zdravotnictví USA (Food and Drug Administration) vyzývá k pečlivému sledování a hlášení všech nežádoucích účinků spojených s podáváním aprotininu.

Díky celkově malému počtu studií, která se týkají operací „na bijícím srdci“, je výskyt referovaných tromboembolických příhod velmi nízký. Tento typ kardiochirurgických výkonů by teoreticky, vzhledem k předpokládanému hyperkoagulačnímu stavu po operaci, mohl být rizikovější ve srovnání s výkony s použitím MO [33, 34]. Obavy ze zvýšeného rizika tromboembolie a potenciálního nebezpečí uzávěru žilních bypassů poněkud rozptyluje prospektivní randomizovaná studie, dokládající lepší střednědobou

průchodnost štěpů v. *saphena magna* ve skupině pacientů peroperačně léčených aprotininem [35]. Autoři objasňují toto zjištění antitrombotickými účinky aprotininu spolu s protektivním vlivem na žilní endotel a ochranou senzitivity krevních destiček vůči acetylsalicylové kyselině [36]. Zajímavý je též nález signifikantně významné pooperační redukce hladin troponinu I u operací „na bijícím srdci“, při nichž byl užit aprotinin [27, 35, 37]. Tento poznatek je vysvětlitelný hypotézou, že aprotinin může mít též „kardioprotektivní účinky“ během krátkodobé regionální ischemie myokardu [38] způsobené buď přímým dosud blíže neurčeným efektem na myokard, nebo svými protizánětlivými vlastnostmi [39].

Topické použití antifibrinolytik

Vzhledem k nejednoznačnému názoru na bezpečnost systémově podávané antifibrinolytické terapie se jeví zajímavá recentně uveřejněná prospektivní randomizovaná studie, která dokazuje účinnost antifibrinolytik (aprotininu a tranexamové kyseliny) topicky aplikovaných do perikardiální dutiny před uzávěrem sternotomie. Obě antifibrinolytika srovnatelně mezi sebou, avšak statisticky významně oproti placebu, redukovala pooperační krevní ztráty [40].

Literatura

- Engoren, M. C., Habib, R. H., Zacharias, A., Schwann, T. A., Riordan, Ch. J., Durham, S. J. Effect of blood transfusion on long-term survival after cardiac operation. *Ann. Thorac. Surg.*, 2002, 74, 4, p. 1180–1186.
- Koch, C. G., Li, L., Duncan, A. I., Mihaljevic, T., Cosgrove, D. M., Loop, F. D., Starr, N. J., Blackstone, E. H. Morbidity and mortality risk associated with red blood cell and blood-component transfusion in isolated coronary artery bypass grafting. *Crit. Care Med.*, 2006, 34, 6, p. 1608–1616.
- Royston, D., Bidstrup, B. P., Taylor, K. M., Sapsford, R. N. Effect of aprotinin on need for blood transfusion after repeat open-heart surgery. *Lancet*, 1987, 2, 8571, p. 1289–1291.
- Royston, D., Van Haaften, N., De Vooght, P. Aprotinin; friend or foe? A review of recent medical literature. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 2007, 24, 1, p. 6–14.
- Biglioli, P., Cannata, A., Almanni, F., Naliato, M., Porqueddu, M., Zanolini, M., Tremoli, E., Parolari, A. Biological effects of off-pump vs. on-pump coronary artery surgery: focus on inflammation, hemostasis and oxidative stress. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2003, 24, 2, p. 160–269.
- Cvachovec, K., Horáček, M., Vislocký, I. A retrospective survey of fibrinolysis as an indicator of poor outcome after cardiopulmonary bypass and a possible early sign of systemic inflammatory syndrome. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 2000, 17, 3, p. 173–176.
- Jareš, M., Vaněk, T., Bednář, F., Malý, M., Šnircová, J., Straka, Z. Off-pump versus on-pump coronary artery surgery – Identification of fibrinolysis using rotation thromboelastography; a preliminary, prospective, randomized study. *Int. Heart J.*, 2007, 48, 1, p. 57–67.
- Vaněk, T., Jareš, M., Šnircová, J., Malý, M. Fibrinolysis in coronary artery surgery: detection by thromboelastography. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* (in press), Epub ahead of print – dostupné na www.icvts.org.
- Landis, R. C., Haskard, D. O., Taylor, K. M. New antiinflammatory and platelet-preseving effects of aprotinin. *Ann.*

- Thorac. Surg.*, 2001, 72, 5, p. S1808–S1813.
10. **Poullis, M., Manning, R., Laffan, M., Haskard, D. O., Taylor, K. M., Landis, R. C.** The antithrombotic effect of aprotinin: actions mediated via the protease-activated receptor 1. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2000, 120, 2, p. 370–378.
 11. **McEvoy, M. D., Reeves, S. T., Reeves, J. G., Spinale, F. G.** Aprotinin in cardiac surgery: a review of conventional and novel mechanisms of action. *Anesth. Analg.*, 2007, 105, 4, p. 949–962.
 12. **Ashraf, S., Tian, Y., Cowan, D., Nair, U., Chatrath, R., Saunders, N. R., Watterson, K. G., Martin, P. G.** “Low-dose” aprotinin modifies hemostasis but not proinflammatory cytokine release. *Ann. Thorac. Surg.*, 1997, 63, 1, p. 68–73.
 13. **Lei, Y., Haider, H. Kh., Chusnsheng, W., Zhigiang, C., Hao, C., Kejian, H., Qiang, Z.** Dose-dependent effect of aprotinin on aggravated pro-inflammatory cytokines in patients with pulmonary hypertension following cardiopulmonary bypass. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 2003, 17, 4, p. 343–348.
 14. **Hill, G. E., Diego, R. P., Stammers, A. H., Huffman, S. M., Pohorecki, R.** Aprotinin enhances the endogenous release of interleukin-10 after cardiac operations. *Ann. Thorac. Surg.*, 1998, 65, 1, p. 66–69.
 15. **Harig, F., Feyer, R., Mahmoud, F. O., Blum, U., von der Emde, J.** Reducing the post-pump syndrome by using heparin coated circuits, steroids, or aprotinin. *Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1999, 47, 2, p. 111–118.
 16. **Landis, R. C., Asimakopoulos, G., Poullis, M., Haskard, D. O., Taylor, K. M.** The antithrombotic and antiinflammatory mechanisms of action of aprotinin. *Ann. Thorac. Surg.*, 2001, 72, 6, p. 2169–2175.
 17. **Clark, S. C.** Lung injury after cardiopulmonary bypass. *Perfusion*, 2006, 21, 4, p. 225–228.
 18. **Sodha, N. R., Boodhwani, M., Bianchi, C., Ramalawi, B., Sellke, F. W.** Aprotinin in cardiac surgery. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.*, 2006, 4, 2, p. 151–160.
 19. **Kincaid, E. H., Ashburn, D. A., Hoyle, J. R., Reichert, M. G., Hammon, J. W., Kon, N. D.** Does the combination of aprotinin and angiotensin-converting enzyme inhibitor cause renal failure after cardiac surgery? *Ann. Thorac. Surg.*, 2005, 80, 4, p. 1388–1393.
 20. **Casati, V., Guzzon, D., Oppizzi, M., Bellotti, F., Franco, A., Gerli, C., Cossolini, M., Torri, G., Calori, G., Benussi, S., Alfieri, O.** Tranexamic acid compared with high-dose aprotinin in elective heart operations: effects on perioperative bleeding and allogeneic transfusions. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2000, 120, 3, p. 520–527.
 21. **Levi, M., Cromheecke, M. E., de Jonge, E., Prins, M. H., de Mol, B. J. M., Briët, E., Büller, H. R.** Pharmacological strategies to decrease excessive blood loss in cardiac surgery: a meta-analysis of clinically relevant endpoints. *Lancet*, 1999, 354, 9194, p. 1940–1947.
 22. **Sedrakyan, A., Treasure, T., Eleftheriades, J. A.** Effect of aprotinin on clinical outcomes in coronary artery bypass surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2004, 128, 3, p. 442–448.
 23. **Brown, J. R., Birkmeyer, N. J., O'Connor, G. T.** Meta-analysis comparing the effectiveness and adverse outcomes of antifibrinolytic agents in cardiac surgery. *Circulation*, 2007, 115, 22, p. 2801–2813.
 24. **Casati, V., Gerli, C., Franco, A., Torri, G., D'Angelo, A., Benussi, S., Alfieri, O.** Tranexamic acid in off-pump coronary surgery: a preliminary, randomized, double-blind, placebo controlled study. *Ann. Thorac. Surg.*, 2001, 72, 2, p. 470–475.
 25. **Jareš, M., Vaněk, T., Straka, Z., Brůček, P.** Tranexamic acid reduces bleeding after off-pump coronary artery bypass grafting. *J. Cardiovasc. Surg.*, 2003, 44, 2, p. 205–208.
 26. **Casati, V., Della Vale, P., Benussi, S., Franco, A., Gerli, C., Baili, P., Alfieri, O., D'Angelo, A.** Effects of tranexamic acid on postoperative bleeding and related hematological variables in coronary surgery; Comparison between on-pump and off-pump techniques. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2004, 128, 1, p. 83–91.
 27. **Vaněk, T., Jareš, M., Fajt, R., Straka, Z., Jirásek, K., Kolesár, M., Brůček, P., Malý, M.** Fibrinolytic inhibitors in off-pump coronary surgery: a prospective, randomized, double-blind TAP study (tranexamic acid, aprotinin, placebo). *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2005, 28, 4, p. 563–568.
 28. **Wei, M., Jian, K., Guo, Z., Li, P., Han, J., Cai, Z., Tarkka, M.** Effect of half-dose aprotinin in off-pump coronary artery bypass grafting. *World J. Surg.*, 2006, 30, 6, p. 1108–1114.
 29. **Murphy, G. J., Mango, E., Lucchetti, V., Battaglia, F., Catapano, D., Rogers, C. A., Angelini, G. D.** A randomized trial of tranexamic acid in combination with cell salvage plus a meta-analysis of randomized trials evaluating tranexamic acid in off-pump coronary artery bypass grafting. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2006, 132, 3, p. 475–480.
 30. **Alderman, E. L., Levy, J. H., Rich, J. B., Nili, M., Vidine, B., Schaff, H., Uretzky, G., Petterson, G., Thiis, J. J., Hantler, Ch. B., Chaitman, B., Nadel, A.** Analyses of coronary graft patency after aprotinin use: results from the International Multicenter Aprotinin Graft Patency Experience (IMAGE) trial. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1998, 116, 5, p. 716–730.
 31. **Karkouti, K., Beattie, W. S., Dattilo, M. D., McCluskey, S. A., Ghannam, M., Hamdy, A., Wijeyesundera, D. N., Fedorko, L., Yau, T. M.** A propensity score case-control comparison of aprotinin and tranexamic acid in high-transfusion-risk cardiac surgery. *Transfusion*, 2006, 46, 3, p. 327–338.
 32. **Mangano, D. T., Tudor, I. C., Dietzel, C., Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group; Ischemia Research and Education Foundation.** The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 354, 4, p. 353–365.
 33. **Mariani, M., Gu, Y. J., Boonstra, P. W., Grandjean, J. G., van Oeveren, W., Ebels, T.** Procoagulant activity after off-pump coronary operation: is the current anticoagulation adequate? *Ann. Thorac. Surg.*, 1999, 67, 5, p. 1370–1375.
 34. **Bednář, F., Vaněk, T., Osmančík, P., Móciková, H., Jareš, M., Straka, Z., Widimský, P.** Does platelet hyperactivity exist after off-pump compared to on-pump coronary artery surgery? *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2006, 47, 4, Suppl. A, p. 190A.
 35. **Poston, R. S., White, C., Gu, J., Brown, J., Gammie, J., Pierson, R. N., Lee, A., Connerney, I., Avari, T., Christenson, R., Tandry, U., Griffith, B. P.** Aprotinin shows both hemostatic and antithrombotic effects during off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann. Thorac. Surg.*, 2006, 81, 1, p. 104–111.
 36. **Poston, R. S., Gu, J., Brown, J. M., Gammie, J. S., White, C., Nie, L., Pierson, R. N., Griffith, B. P.** Endothelial injury and acquired aspirin resistance as promoters of regional thrombin formation and early vein graft failure after coronary artery bypass grafting. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2006, 131, 1, p. 122–130.
 37. **Vaněk, T., Jareš, M., Straka, Z., MSM0021620817 Study Group.** Aprotinin reduces troponin I levels in OPCABG. *Ann. Thorac. Surg.*, 2006, 82, 5, p. 1950–1951.
 38. **Poston, R., Toshinaga, O.** Reply. *Ann. Thorac. Surg.*, 2006, 82, 5, p. 1951–1952.
 39. **Hendriks, M., Rega, F., Jamaer, L., Valkenborgh, T., Gutermann, H., Mees, U.** Na(+)/H(+) – exchange inhibition and aprotinin administration: promising tools for myocardial protection during minimally invasive CABG. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2001, 19, 5, p. 633–639.
 40. **Baric, D., Biocina, B., Unic, D., Sutlic, Z., Rudez, I., Bacic Vrca, V., Brkic, K., Ivkovic, M.** Topical use of antifibrinolytic agents reduces postoperative bleeding: a double blind, prospective, randomized study. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2007, 31, 3, p. 366–371.

Podpořeno Kardiiovaskulárním výzkumným záměrem
Univerzity Karlovy v Praze č. MSM0021620817.

Došlo 31. 7. 2007.
Přijato 7. 10. 2007.