

ANESTEZIOLOGIE

PŮVODNÍ PRÁCE

Antifibrinolytika u kardiochirurgických operací bez mimotělního oběhu – analýza krevních ztrát, bezpečnosti a efektivity nákladů

Vaněk T.¹, Jareš M.¹, Fajt R.¹, Straka Z.¹, Malý M.²

¹Kardiochirurgická klinika, Univerzita Karlova, 3. LF a FNKV, Praha

²Oddělení biostatistiky a informatiky, SZÚ, Praha

Souhrn

Cíl studie: Porovnat hemostatické účinky antifibrinolytik (tranexamové kyseliny, aprotininu) a placeba u revaskularizačních operací myokardu bez mimotělního oběhu a zhodnotit vliv této terapie na efektivitu nákladů.

Typ studie: Prospektivní, randomizovaná, dvojité slepá studie.

Název a sídlo pracoviště: 3. LF UK a FNKV, Praha.

Materiál a metoda: Do studie bylo zařazeno 100 pacientů, hodnoceno bylo 91 nemocných (skupina A, n = 32, tranexamová kyselina 1 g do kožního řezu a dále kontinuálně 200 mg/h; skupina B, n = 29, aprotinin 1000 000 m. j. do kožního řezu a dále 250 000 m. j./h; skupina C, n = 30, placebo).

Výsledky: Vysoce signifikantní rozdíly mezi skupinami byly nalezeny v kumulativních krevních ztrátách za 4 h (geometrické průměry [95% intervaly spolehlivosti] – skupina A: 89,3 ml [72,7 ml; 109,8 ml], skupina B: 72,3 ml [49,2 ml; 106,3 ml] a skupina C: 192,3 ml [151,8 ml; 243,5 ml]) ($p < 0,001$), za 8 h (skupina A: 152,1 ml [120,7 ml; 191,6 ml], skupina B: 130,3 ml [88,1 ml; 192,8 ml] a skupina C: 283,8 ml [226,0 ml; 356,3 ml]) ($p = 0,001$), a během 24 h po operaci (skupina A: 410,3 ml [337,6 ml; 498,6 ml], skupina B: 345,8 ml [256,0 ml; 398,2 ml] a skupina C: 619,8 ml [524,3 ml; 732,8 ml]) ($p < 0,001$). Ve všech časech byla skupina C (s placebem) signifikantně odlišná od skupin léčených antifibrinolytiky (skupiny A a B), přičemž nebyly nalezeny zásadní rozdíly mezi skupinami A a B. V léčených skupinách nedošlo k elevaci průměrných hodnot kardio-spezifických enzymů v porovnání se skupinou C. Nejistili jsme statisticky významnou odlišnost mezi skupinami v počtu pacientů, kterým byl během prvních 24 hodin po operaci podán krevní derivát (resuspendované erytrocyty, $p = 0,119$, nebo plazma z plné krve, $p = 0,118$), avšak počet nemocných retransfundovaných resuspendovanými erytrocyty během celé hospitalizace byl statisticky významně vyšší ve skupině C v porovnání se skupinou B ($p = 0,002$). Efektivita průměrných nákladů na antifibrinolytikum a transfuzní přípravky se jeví jako nejpriznivější ve skupině pacientů, kterým byla podávána tranexamová kyselina.

Závěr: Tranexamová kyselina a aprotinin se zdají být podobně účinné v redukci krevních ztrát u kardiochirurgických operací bez mimotělního oběhu. Tranexamová kyselina se jeví jako cenově výhodnější a bezpečná alternativa k aprotininu.

Klíčová slova: tranexamová kyselina – aprotinin – kardiochirurgické operace – aortokoronární rekonstrukce bez mimotělního oběhu

Abstract

Antifibrinolytic agents in off-pump cardiac surgery: analysis of blood loss, safety and cost-effectiveness

Objective: To compare the haemostatic effects of fibrinolytic inhibitors (tranexamic acid, aprotinin) vs. placebo in off-pump coronary artery bypass surgery and to evaluate the impact of this therapy on cost-effectiveness.

Design: Prospective, randomized, double-blind study.

Setting: University Teaching Hospital, Prague, Czech Republic.

Material and Method: 100 patients were enrolled in the study and 91 of them were assessed (group A, n = 32, tranexamic acid 1 g before skin incision followed by continuous infusion at 200 mg/h; group B, n = 29, aprotinin 1,000,000 IU before skin incision and 250,000 IU/h afterwards; group C, n = 30, placebo).

Results: Highly significant inter-group differences were found in the cumulative blood loss within 4 h (geometric means [95% confidence intervals] – group A: 89.3 [72.7, 109.8] mL, group B: 72.3 [49.2, 106.3] mL and group C: 192.3 [151.8, 243.5] mL) ($P < 0.001$), within 8 h (group A: 152.1 [120.7, 191.6] mL, group B: 130.3 [88.1, 192.8] mL and group C: 283.8 [226.0, 356.3] mL) ($P = 0.001$), and within 24 h postoperatively (group A: 410.3 [337.6, 498.6] mL, group B: 345.8 [256.0, 398.2] mL and group C: 619.8 [524.3, 732.8] mL) ($P < 0.001$). At all time points, group C (placebo) was significantly distinct from the groups treated with fibrinolytic inhibitors (groups A, B). However, no essential differences between groups A and B were found. Treated groups did not demonstrate postoperative increase in mean levels of myocardial enzymes compared with group C. No statistically significant inter-group difference was found in the number of re-transfused patients (either packed red blood cells, $P = 0.119$, or fresh-frozen plasma, $P = 0.118$) during the first 24 h postoperatively, but the number of re-transfused patients during the hospital stay was statistically significantly higher in group C compared with group B ($P = 0.002$). Cost effectiveness of

the antifibrinolytic agent and blood product treatment seems to be on average the most favourable in the tranexamic acid group.

Conclusion: Both tranexamic acid and aprotinin seem to be similarly effective in the reduction of postoperative blood loss in off-pump cardiac surgery. Tranexamic acid appears to be a cost-effective and safe alternative to aprotinin.

Key words: tranexamic acid – aprotinin – cardiac surgical procedures – off-pump coronary artery bypass

Anest. intenziv. Med., 2006, 17, č. 1, s. 6–13.

Úvod

Problematika zvýšeného perioperačního krvácení v kardiokirurgii je stále v centru pozornosti anesteziologů a chirurgů na celém světě. Některé literární prameny uvádějí, že incidence excesivního krvácení po operacích srdce dosahuje až 11 %, podle jiných zdrojů má 5–7 % pacientů pooperační krevní ztráty větší než 2 l během prvních 24 hodin po výkonu [1, 2].

Jedním z mechanismů, které se na zvýšeném perioperačním krvácení podílejí (při nepřítomnosti chirurgického zdroje), je nepochybně zvýšená fibrinolýza. Teoreticky dochází k aktivaci fibrinolýzy během klasické kardiokirurgické operace s použitím mimotělního oběhu (MO) ve dvou momentech: za prvé od počátku operace dochází k uvolnění tkáňového aktivátoru plazminogenu (kožní řez, sternotomie, chirurgické manipulace s nitrohrudními tkáněmi), za druhé během MO, kdy je běžně do náplně přístroje pro mimotělní oběh navracena krev z operačního pole, která obsahuje velké množství cytokinů, tkáňového faktoru a tkáňového aktivátoru plazminogenu [3]. Aktivace fibrinolýzy nevede pouze ke zvýšenému perioperačnímu krvácení, ale může mít i další negativní dopady na pacienta: Cvachovec et. al. v retrospektivní studii zahrnující 142 dospělých kardiokirurgických nemocných našli u pacientů s hyperfibrinolýzou zvýšenou mortalitu a potřebu vyšší vazopresorické a objemově-koloidní podpory [4].

Příznivý účinek peroperačně podaných antifibrinolytik (aprotinin, analoga lysinu – tranexamová kyselina, ε-aminokapronová kyselina) na krvácení u kardiokirurgických výkonů s použitím MO byl opakovaně prokázán. Levi et. al. v metaanalýze, která zahrnovala 72 randomizovaných a klinicky relevantních studií (8 409 pacientů) prokázali, že léčba aprotininem a analogy lysinu signifikantně snížila frekvenci pooperačních chirurgických revizí pro krvácení a počet krevních transfuzí a v případě podání aprotininu došlo dokonce k signifikantnímu snížení perioperační mortality [5]. Bezpečnost této terapie (ve smyslu potenciálního nebezpečí uzavěru vytvořených bypasů) byla ověřena mezinárodní multicentrickou studií IMAGE, která hodnotila pooperační katetrizační výsledky u 860 nemocných z 13 kardiocenter [6].

Počet prací, které se zabývají podáním jednotlivých antifibrinolytik u kardiokirurgických operací bez použití MO, tzv. operace na „bijícím srdci“ – Off-Pump Coronary Artery Bypass (OPCAB), je ve světovém písemnictví dosud omezený [7, 8, 9, 10]. Samotné

chirurgické trauma a agrese přitom mohou být u tohoto typu výkonů stejně důležité jako užití MO ve smyslu aktivace koagulační a fibrinolytické kaskády.

Cílem výzkumu bylo porovnat perioperační krevní ztráty u pacientů, kteří podstoupili revaskularizační operaci myokardu bez MO a bylo jim peroperačně podáváno antifibrinolytikum/placebo. Bezpečnost antifibrinolytické terapie byla ověřována klinicky, monitorováním EKG a především sledováním vývoje hladin myokardiálních enzymů v pooperačním období. Sekundárním cílem výzkumu bylo posouzení nákladů na antifibrinolytika a krevní deriváty.

Soubor pacientů a metoda

V době od 15. října 2003 do 31. července 2004 proběhla na Kardiokirurgické klinice 3. LF UK a FNKV v Praze prospektivní, randomizovaná, dvojité slepá studie TAP (tranexamová kyselina vs aprotinin vs placebo). Tato studie byla povolena Etickou komisí FNKV (EK/243/2003). Do studie bylo po získání informovaného souhlasu zařazeno 100 nemocných. Kritéria pro nezařazení byla následující: předchozí kardiokirurgická operace, akutní infarkt myokardu < 7 dnů před operací, anamnéza hematologického nebo hepatálního onemocnění, renální insuficience (kreatinin v séru > 150 μmol/l) a předoperační anémie (hemoglobin < 11 g/dl, hematokrit < 32%). Předoperační medikace antiagregancii nebo antikoagulancii (acetylsalicylová kyselina < 5 dnů před operací, nízkomolekulární heparin < 24 hodin před výkonem, kontinuální přívod nefrakcionovaného heparinu) nebyla vylučovacím kritériem, ale počet takto předoperačně léčených pacientů byl sledován. Nikdo z pacientů nebyl pod vlivem potentní protidestičkové léčby (inhibitory ADP, antagonisty receptorů GP IIb/IIIa).

Po zařazení do studie byli nemocní rozděleni nezávislým farmakologem studie do 3 skupin (A, B, C), randomizace byla prováděna obálkovou metodou. Ani personál operačních sálů, ani lékaři a sestry pooperačního oddělení nebyli informováni o typu podaného antifibrinolytika či o aplikaci placeba. Farmakolog studie připravil před operací infuzní láhve a injekční perfuzorové stříkačky s příslušným antifibrinolytikem podle randomizace, nebo s placebem. Pacientům ze skupiny A byla podána tranexamová kyselina (Exacyl, Sanofi Winthrop, Francie) 1 g do kožního řezu a dále kontinuálně v dávce 200 mg/hod.

Nemocným ze skupiny B byl aplikován aprotinin (Gordox, Gedeon Richter, Maďarsko) 1 000 000 m. j. do kožního řezu a dále kontinuálně 250 000 m. j./hod. Pacientům ze skupiny C byl podáván stejným způsobem fyziologický roztok jako placebo.

Kritéria pro převod transfuzních přípravků během operace a v době do 24 hodin po operaci jsme stanovili následujícím způsobem: podání resuspendovaných erytrocytů při poklesu hemoglobinu < 8,5 g/dl a/nebo hematokritu < 26, podání plazmy z plné krve ke korekci předpokládaného deficitu koagulačních faktorů při krvácení > 150 ml/h nebo > 100 ml/h po dvě následující hodiny za sebou. Pacientům byly podávány infuze krystaloidů a 5% albuminu podle potřeby; syntetické koloidní objemové náhrady nebyly používány. Po uplynutí 24 hodin od operace byly transfuzní přípravky aplikovány podle klinického stavu na základě rozhodnutí ošetřujícího lékaře.

Aktivovaný čas srážení (Activated Clotting Time – ACT) byl stanovován přímo na operačním sále před operací a na konci operace přístrojem Hemochron 401 (ITC, USA).

Krevní vzorky pro vyšetření kardiocifických enzymů (kreatinkináza – CK, MB frakce kreatinkinázy – CK-MB, troponin I) byly nabírány před operací, 8 hod. a 24 hod. po operaci. U části nemocných byla též stanovována kreatinkináza MB mass – CK-MB mass. Hladiny D-dimerů byly zjišťovány předoperačně a 24 hodin po operaci.

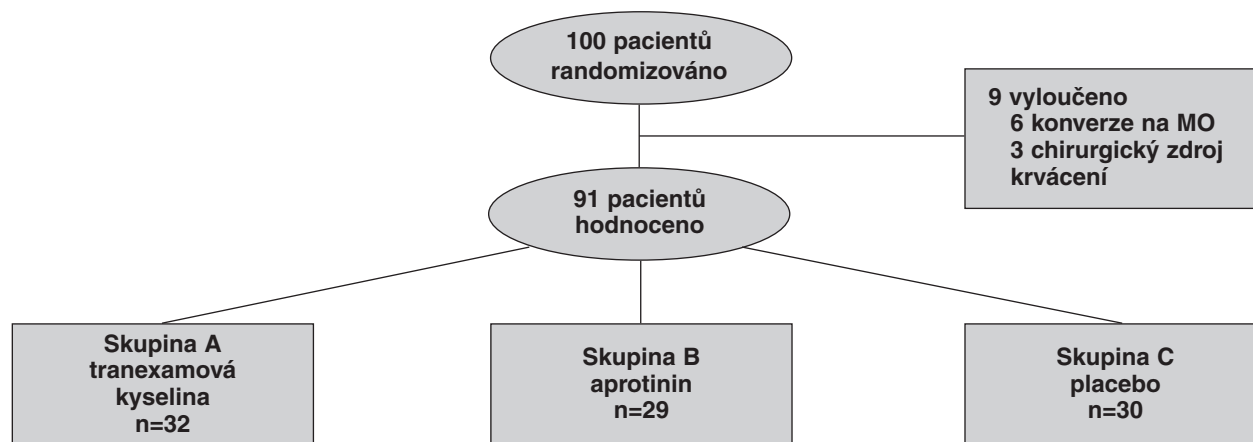
Nemocní byli operováni v celkové ultra-fast-track anestezii za použití remifentanilu, midazolamu, atakurie a inhalačně podávaného izofluranu. Tento typ anestezie, bez zavedení hrudního epidurálního katétru, je na našem pracovišti standardem pro kardiocifické operace bez MO [11]. Operačním přístupem byla ve všech případech klasická podélná sternotomie s odběrem levostranné vnitřní prsní tepny (*a. thoracica int. l. sin.*), vertikalizace bijního srdce byla uskutečněna pomocí Axius Xpose Device (Guidant, USA) a stabilizace místa anastomózy bylo dosaženo pomocí Ultima Vacuum Assist (Guidant, USA). Úvodní dávka heparinu 100 m. j./kg byla po naší anastomóze částečně neutralizována poloviční dávkou prota-

min chloridu, bez ohledu na dosaženou hodnotu aktivovaného času srážení.

Statistická analýza byla prováděna softwarem Stata verze 7.0 (Stata Corporation, USA) a SPSS verze 12.0.1 (SPSS, USA). Střední hodnoty jsou uváděny jako aritmetické, respektive geometrické průměry (pro data s normálním, respektive logaritmicko-normálním rozložením) a jejich variabilita je vyjádřena 95% intervalem spolehlivosti. Statistické hodnocení bylo založeno na různých modelech analýzy rozptylu a pokud byl nalezen statisticky signifikantní rozdíl, byly pro zjištění, které skupiny se od sebe významně liší, použity Šidákovy a Dunnettovy postupy mnohonásobného porovnávání. Kategorická data uspořádaná v kontingenčních tabulkách byla hodnocena χ^2 testem dobré shody a Fisherovým faktoriálovým testem. Statistické porovnání pooperačních krevních ztrát mezi jednotlivými skupinami bylo adjustováno vzhledem k předoperační medikaci antiagregancii nebo antikoagulancii (do výpočtu pomocí analýzy rozptylu bylo zahrnuto dichotomické rozlišení mezi pacienty s medikací a bez ní, v důsledku čehož byly s ohledem na typ medikace korigovány p-hodnoty pro porovnání krevních ztrát). Všechny statistické testy byly prováděny na 5% hladině významnosti.

Výsledky

Na základě předem daných kritérií bylo ze 100 pacientů zařazených do studie vyloučeno 9 nemocných: 6 z nich bylo vyřazeno pro peroperační konverzi na MO (z důvodů intramuskulárního průběhu věnčitých tepen či hemodynamické nestability), 3 byli vyřazeni pro pooperační chirurgickou revizi pro krevní ztráty s jasným nálezem chirurgického zdroje krvácení (ve dvou případech krvácení z odstupu levostranné vnitřní prsní tepny, v jednom případě perforace žilního bypassu okrajem hrudního drénu). Ve studii tedy bylo nakonec hodnoceno zbývajících 91 nemocných (obr. 1). Základní charakteristiku souboru podává tabulka 1. Mediány doby pobytu na jednotce



Obr. 1. Postupový diagram pacientů ve studii

Tabulka 1. Základní demografické údaje, předoperační hodnoty hematologických parametrů a hlavní peroperační údaje

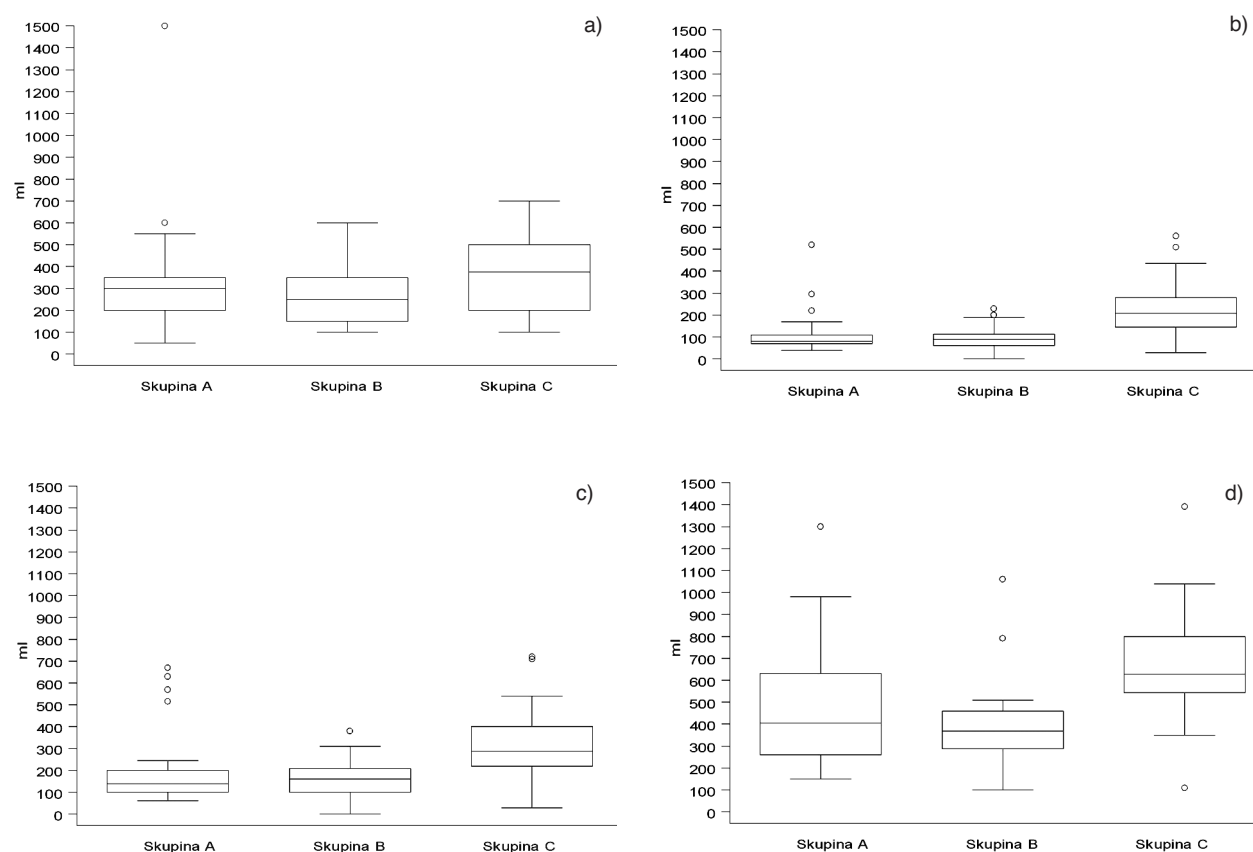
		Skupina A	Skupina B	Skupina C	Hodnota <i>P</i>
Věk (roky)	aritm.	68,4 (64,6; 72,2)	67,3 (64,2; 70,4)	68,9 (65,8; 72,0)	0,783
Pohlaví	M/Ž	16 (50,0 %)/16	20 (69,0 %)/9	22 (73,3 %)/8	0,144
Hmotnost (kg)	aritm.	80,4 (74,9; 86,0)	80,9 (77,1; 84,7)	82,6 (77,7; 87,5)	0,794
Aditivní EuroSCORE	aritm.	4,28 (3,16; 5,40)	3,66 (2,76; 4,55)	3,73 (2,85; 4,62)	0,599
Hematokrit (%)	geom.	42,00 (40,87; 43,15)	43,24 (41,66; 44,87)	42,79 (41,43; 44,20)	0,413
Hemoglobin (g/dl)	geom.	14,24 (13,81; 14,67)	14,81 (14,21; 15,43)	14,58 (14,11; 15,08)	0,261
Trombocyty ($10^9/l$)	geom.	238,8 (218,5; 260,9)	224,1 (200,8; 250,1)	230,9 (208,3; 256,0)	0,656
Fibrinogen (g/l)	geom.	3,975 (3,667; 4,308)	3,938 (3,608; 4,299)	4,309 (3,853; 4,819)	0,323
aPTT (sec.)	geom.	36,39 (30,81; 42,98)	36,36 (33,11; 39,94)	35,90 (33,89; 38,02)	0,983
INR	geom.	1,030 (1,007; 1,054)	1,045 (1,019; 1,071)	1,053 (1,029; 1,077)	0,408
Acetylsalicylová kyselina (před operací)	ano/ne	13 (40,6 %)/19	11 (37,9 %)/18	10 (33,3 %)/20	0,836
LMWH před operací	ano/ne	2 (6,3 %)/30	4 (13,8 %)/25	7 (23,3 %)/23	0,157
UFH před operací	ano/ne	12 (37,5 %)/20	11 (37,9 %)/18	16 (53,3 %)/14	0,367
ACT před operací (sec.)	geom.	156,7 (146,3; 167,8)	156,2 (142,2; 171,5)	170,7 (155,0; 188,1)	0,295
ACT po operaci (sec.)	geom.	151,2 (143,4; 159,4)	166,3 (151,4; 182,7)	167,2 (150,5; 185,6)	0,173
Čas operace (min.)	geom.	141,7 (129,8; 154,7)	139,6 (127,5; 152,8)	152,1 (137,7; 168,1)	0,370
Počet bypassů	aritm.	1,88 (1,59; 2,16)	1,76 (1,50; 2,02)	1,87 (1,61; 2,12)	0,789

Data jsou uváděna jako aritmetické (aritm.) či geometrické (geom.) průměry a 95% intervaly spolehlivosti nebo počet pacientů (relativní četnost).

Vysvětlivky: LMWH – nízkomolekulární heparin; UFH – nefrakcionovaný heparin; ACT – aktivovaný čas srážení.

intenzivní péče byly podobné ve všech skupinách ($p = 0,691$): 23 hod. (min.-max. 6–84 hod.) ve skupině A, 22 hod. (15–72 hod.) ve skupině B a 24 hod. (3,5–69 hod.) ve skupině C. Stejně tak mediány cel-

kové doby hospitalizace byly 6 dnů pro všechny skupiny a rozdíly v době celkové hospitalizace mezi skupinami nebyly významné ($p = 0,824$).

**Obr. 2.** Peroperační (a) a pooperační kumulativní krevní ztráty za 4 hod. (b), 8 hod. (c) a 24 hod. (d)

Rozdíly mezi skupinami: (a) NS, (b), $p < 0,001$; (c) $p = 0,001$, (d) $p < 0,001$.

Peroperační a pooperační krevní ztráty, intraoperační aktivované časy srážení

Rozdíly v peroperačních krevních ztrátách mezi skupinami nebyly statisticky významné (geometrické průměry [95% intervaly spolehlivosti] – skupina A: 267,2 ml [215,8 ml; 330,8 ml], skupina B: 241,9 ml [198,4 ml; 294,8 ml] a skupina C: 319,3 ml [256,0 ml; 398,2 ml] ($p = 0,134$), i když nejvyšší průměrné ztráty byly zaznamenány ve skupině C (obr. 2).

Nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v hodnotách aktivovaného času srážení mezi skupinami před operací ($p = 0,295$) a na konci operace ($p = 0,173$), i když v tomto odběrovém čase jsou průměrné hodnoty ACT poněkud kratší ve skupině A oproti skupinám B a C a skupina C vykazuje větší variabilitu hodnot (viz tab. 1).

Pooperační krevní ztráty během prvních 4 hodin byly mezi skupinami vysoce signifikantně odlišné (geometrické průměry [95% intervaly spolehlivosti] – skupina A: 89,3 ml [72,7 ml; 109,8 ml], skupina B: 72,3 ml [49,2 ml; 106,3 ml] a skupina C: 192,3 ml [151,8 ml; 243,5 ml] ($p < 0,001$). Značně signifikantní rozdíly mezi skupinami byly též nalezeny v kumulativních krevních ztrátách za 8 hodin (skupina A: 152,1 ml [120,7 ml; 191,6 ml], skupina B: 130,3 ml [88,1 ml; 192,8 ml] a skupina C: 283,8 ml [226,0 ml; 356,3 ml] ($p = 0,001$) a za 24 hodin po operaci (skupina A: 410,3 ml [337,6 ml; 498,6 ml], skupina B: 345,8 ml [256,0 ml; 398,2 ml] a skupina C: 619,8 ml [524,3 ml; 732,8 ml] ($p < 0,001$). V žádném čase nebyla shledána odlišnost mezi skupinami A a B, avšak ve všech sledovaných časech byla skupina C rozdílná od skupin A a B. Síla statistického testu byla vyšší než 0,95 ve všech sledovaných pooperačních časech.

Pooperační ischemie myokardu, vývoj hladin kardiospecifických enzymů a D-dimerů

Elektrokardiografické známky ischemie myokardu (elevace úseků S-T) v časném pooperačním období se objevily u dvou pacientů (nemocný č. 64 ze skupiny B a nemocný č. 94 ze skupiny C). Pacientovi č. 64 byl našíť jednonásobný bypass do distálního povodí extrémně sklerotického *r. interventricularis anterior*, štěp *a. thoracica interna l. sin.* musel být z důvodu nedostatečné délky použit jako free-graft. Pacient č. 94 podstoupil revaskularizaci myokardu 2násobným aortokoronárním bypassesem, technicky byla operace bez jakýchkoliv komplikací. U obou hemodynamicky stabilních pacientů bylo provedeno urgentní echokardiografické vyšetření, které neprokázalo novou poruchu kinetiky myokardu a další postup byl v obou případech konzervativní (koronarodilatační terapie). Po několika hodinách léčby elektrokardiografické známky ischemie myokardu v obou případech ustoupily a další klinický průběh nemocných byl již bez komplikací.

Na základě vývoje kardiospecifických enzymů (hodnoty maxima: CK-MB 2,02 $\mu\text{kat/l}$, CK-MB mass 136,0 $\mu\text{g/l}$, troponin I 27,8 $\mu\text{g/l}$) hodnotíme myokardiální ischemii u pacienta č. 64 jako perioperační infarkt myokardu, který byl pravděpodobně způsoben vlastním kardiochirurgickým výkonem při hraničně revaskularizovatelném nálezu na věnčitých tepnách. Maximální hodnoty kardiospecifických enzymů u pacienta č. 94 byly mnohem nižší (CK-MB 0,59 $\mu\text{kat/l}$, CK-MB mass 15,5 $\mu\text{g/l}$, troponin I 2,4 $\mu\text{g/l}$) a událost u tohoto nemocného tedy posuzujeme jako přechodnou myokardiální ischemii.

Tabulka 2 ukazuje vývoj kardiospecifických enzymů u pacientů ve skupinách A, B, C (před operací, v čase 8 hod. a 24 hod. po operaci). V časovém vývo-

Tabulka 2. Časový vývoj kardiospecifických enzymů a hladin D-dimerů

		Skupina A	Skupina B	Skupina C	Hodnota <i>P</i>
CK ($\mu\text{kat/l}$)					
Před operací	geom.	0,94 (0,77; 1,16)	1,07 (0,83; 1,38)	1,17 (0,93; 1,48)	0,394
8 hod. po operaci	geom.	5,62 (4,73; 6,68)	5,57 (4,48; 6,92)	5,30 (4,46; 6,30)	0,888
24 hod. po operaci	geom.	10,77 (8,67; 13,37)	10,93 (8,89; 13,44)	9,85 (7,58; 12,80)	0,779
CK-MB ($\mu\text{kat/l}$)					
Před operací	geom.	0,114 (0,083; 0,157)	0,121 (0,090; 0,162)	0,106 (0,077; 0,147)	0,838
8 hod. po operaci	geom.	0,051 (0,033; 0,079)	0,053 (0,033; 0,084)	0,052 (0,032; 0,084)	0,996
24 hod. po operaci	geom.	0,254 (0,183; 0,354)	0,256 (0,167; 0,393)	0,245 (0,165; 0,365)	0,985
CK-MB/CK					
Před operací	geom.	0,121 (0,093; 0,157)	0,113 (0,082; 0,156)	0,091 (0,063; 0,130)	0,375
8 hod. po operaci	geom.	0,009 (0,006; 0,013)	0,009 (0,006; 0,014)	0,010 (0,007; 0,015)	0,966
24 hod. po operaci	geom.	0,024 (0,019; 0,030)	0,023 (0,017; 0,032)	0,025 (0,019; 0,032)	0,937
Troponin I ($\mu\text{kat/l}$)					
Před operací	geom.	0,240 (0,128; 0,450)	0,166 (0,071; 0,388)	0,159 (0,068; 0,388)	0,391
8 hod. po operaci	geom.	0,841 (0,513; 1,376)	0,380 (0,214; 0,674)	1,084 (0,671; 1,753)	0,015
24 hod. po operaci	geom.	0,631 (0,344; 1,155)	0,604 (0,321; 1,138)	0,961 (0,535; 1,726)	0,490
D-dimery (ng/ml)					
Před operací	geom.	387,5 (263,7; 469,4)	283,1 (193,5; 414,3)	473,8 (332,8; 674,7)	0,147
24 hod. po operaci	geom.	627,8 (494,2; 797,5)	871,8 (690,8; 1100,3)	1537,4 (1106,6; 2136,0)	<0,001

Data jsou uváděna jako geometrické (geom.) průměry a 95% intervaly spolehlivosti.

Vysvětlivky: CK – kreatinkináza; CK-MB – MB frakce kreatinkinázy; CK-MB / CK – podíl CK-MB na celkové aktivitě CK.

Tabulka 3. Hematologické parametry 24 hodin po operaci, počet retransfundovaných pacientů za prvních 24 hodin a za celkovou dobu hospitalizace

		Skupina A	Skupina B	Skupina C	Hodnota P
Hematokrit	geom.	33,12 (31,47; 34,85)	35,00 (33,34; 36,73)	32,00 (29,94; 34,21)	0,077
Hemoglobin (g/dl)	geom.	11,17 (10,56; 11,82)	11,85 (11,30; 12,42)	10,70 (10,24; 11,18)	0,018
Trombocyty (10 ⁹ /l)	geom.	199,2 (177,9; 223,0)	190,0 (169,3; 213,3)	184,8 (163,1; 209,5)	0,645
Fibrinogen (g/l)	geom.	4,430 (4,102; 4,784)	4,724 (4,424; 5,044)	4,593 (4,208; 5,013)	0,489
aPTT (sec.)	geom.	35,61 (32,73; 38,75)	34,36 (32,49; 36,35)	37,60 (34,43; 41,06)	0,266
INR	geom.	1,278 (1,229; 1,329)	1,270 (1,228; 1,314)	1,314 (1,261; 1,369)	0,412
EBR za 24 hod.	ano/ne	3 (9,4 %)/29	1 (3,4 %)/28	6 (20,0 %)/24	0,119
P za 24 hod.	ano/ne	2 (6,3 %)/30	0 (0,0 %)/29	4 (13,3 %)/26	0,118
EBR celkem	ano/ne	10 (31,3 %)/22	3 (10,3 %)/26	14 (46,7 %)/16	0,009
P celkem	ano/ne	4 (12,5 %)/28	2 (6,9 %)/27	4 (13,3 %)/26	0,691

Data jsou uváděna jako geometrické (geom.) průměry a 95% intervaly spolehlivosti, anebo počet pacientů (relativní četnost).

Vysvětlivky: EBR – resuspendované erytrocyty; P – plasma z plné krve

ji CK a CK-MB nebyly shledány žádné statisticky významné rozdíly mezi skupinami. Hladiny troponinu I byly odlišné mezi skupinami 8 hodin po operaci ($p = 0,015$), a ani 24 hodin po operaci nebyl rozdíl prokázán ($p = 0,490$), avšak v obou těchto časech byly geometrické průměry hladin troponinu I evidentně nejvyšší ve skupině C (placebo).

Tabulka 2 též obsahuje časový vývoj D-dimerů (před operací, 24 hodin po operaci). Předoperační hladiny D-dimerů byly srovnatelné ve všech skupinách ($p = 0,147$). Vzestup průměrných hodnot D-dimerů po operaci byl nejvyšší a statisticky významný ve skupině C ($p < 0,001$), zatímco rozdíl mezi skupinami A a B byl po operaci statisticky nerozlišitelný.

Pooperační výsledky hematologických vyšetření a převody transfuzních přípravků

Výsledky hematologických vyšetření 24 hodin po operaci ukazuje tabulka 3. Průměrná hodnota hemoglobinu byla mezi skupinami signifikantně odlišná ($p = 0,018$), zatímco odlišnosti v průměrné hodnotě hematokritu byly na hranici statistické významnosti ($p = 0,077$). Rozdíly mezi skupinami v ostatních hematologických parametrech byly statisticky neprokazatelné.

Žádnému z pacientů nemusel být převeden během operace krevní derivát (resuspendované erytrocyty, plasma z plné krve). Relativní četnost pacientů, kteří byli retransfundováni v prvních 24 hodinách po operaci, nebyla mezi skupinami A, B, C statisticky odlišná ($p = 0,119$ pro resuspendované erytrocyty, $p = 0,118$ pro plasmu z plné krve), ačkoliv pro oba krevní deriváty platí, že absolutní počet retransfundovaných pacientů byl nejvyšší ve skupině C (placebo).

Procentuální zastoupení pacientů, kterým byly podány resuspendované erytrocyty během celkové doby hospitalizace, bylo signifikantně odlišné mezi skupinami ($p = 0,009$). Statisticky významně vyšší bylo ve skupině C (placebo) v porovnání se skupinou B (aprotinin) ($p = 0,002$). V případě skupiny A (tranexamová kyselina) se nepodařilo prokázat statisticky významnou odlišnost ve srovnání se skupinou C ($p = 0,213$). Počty pacientů, kterým byla podána plasma, se nelišily v žádné z porovnávaných skupin ($p = 0,691$).

Náklady na transfuzní přípravky a antifibrinolytika

Signifikantně nižší počet pacientů ve skupině B, kteří byli retransfundováni resuspendovanými erytrocyty během celkové doby hospitalizace v porovnání se skupinou C, se promítl i do signifikantně nižších nákladů na resuspendované erytrocyty ($p = 0,018$) (tab. 4). Analogicky, statisticky nevýznamná odlišnost v počtu pacientů ze skupin A a C, kterým byly podány erytrocyty během hospitalizace, koresponduje s nevýznamnou odlišností v cenách erytrocytů ($p = 0,200$). Pro průměrné náklady v případě plasmy nebyla prokázána statisticky významná odlišnost mezi jednotlivými skupinami (A, B, C) ($p = 0,413$, skupina C vs skupina B, respektive $p = 0,922$, skupina C vs skupina A), i když průměrné náklady ve skupině C byly více než dvojnásobné oproti skupině A i B. Průměrná cena podaných antifibrinolytik byla 48 Kč (tranexamová kyselina) ve skupině A a 2 720 Kč (aprotinin) ve skupině B.

Tabulka 4. Průměrné ceny krevních derivátů podaných pacientům ve studii za celou dobu hospitalizace

	Resuspendované erytrocyty	Plasma z plné krve	Celkem
Skupina A	1154	208	1362
Skupina B	364	172	536
Skupina C	2051	443	2494

Ceny jsou uvedeny v Kč.

Diskuse

Základní výstupy z uváděné studie TAP již byly uveřejněny [12]; cílem tohoto sdělení je podat rovněž poněkud detailnější analýzu efektivity nákladů na jednotlivá antifibrinolytika, respektive podané krevní deriváty.

Práce, která by srovnávala vliv tranexamové kyseliny a aprotininu na redukci krevních ztrát u kardiochirurgických operací bez MO, dosud ve světovém písemnictví chyběla. V naší studii prokazujeme, že ve srovnání s placebem jsou jak tranexamová kyselina, tak aprotinin stejně účinné ve snižování pooperačního

krvácení, Tento závěr je ve shodě s oddělenými pozorováními pro tranexamovou kyselinu [7, 9, 10] a aprotinin [8] u výkonů bez MO. Podle recentních údajů pro kardiochirurgické operace s použitím MO jsou krevní ztráty u pacientů léčených tranexamovou kyselinou o něco vyšší v porovnání s nemocnými léčenými aprotininem ($p = 0,030$), avšak s podobnými nároky na podání krevních derivátů [13].

Zdá se, že terapie antifibrinolytiky je bezpečná (z pohledu tendence k trombogenicitě a potenciálnímu nebezpečí uzávěru vytvořených bypassů) i u kardiochirurgických operací bez užití MO. V naší studii jsme zaznamenali 1 perioperační infarkt myokardu ve skupině B léčené aprotininem a 1 přechodnou ischemii myokardu ve skupině C s placebem. V klinickém průběhu nemocných jsme nezaznamenali žádnou embolizační příhodu (cerebrovaskulární, ani pulmonální). Ve skupinách pacientů léčených antifibrinolytikem nedošlo pooperačně k elevaci kardiospecifických enzymů, oproti skupině s placebem.

V naší studii jsme pozorovali, že 24 hodin po operaci byly průměrné hodnoty hemoglobinu významně nižší ve skupině C (placebo) a že rozdíly v průměrech hematokritů mezi skupinami byly na hranici statistické významnosti. Nejistili jsme statisticky významnou odlišnost v použití krevních derivátů během prvních 24 hodin po operaci (kdy byla kritéria pro podání těchto transfuzních přípravků pevně stanovena), i když celkový podíl nemocných, kteří dostali v této době krevní derivát, byl nejvyšší ve skupině C. Počet pacientů, kterým byly převedeny erytrocyty během celkové doby hospitalizace, byl statisticky významně vyšší ve skupině C (placebo) v porovnání se skupinou B (aprotinin), což se promítlo i do významně vyšších nákladů na tento krevní derivát ve skupině C. Sečteme-li průměrnou cenu aplikovaných antifibrinolytik a podaných krevních přípravků (jak resuspendovaných erytrocytů, tak plasmy z plné krve), dojdeme k průměrným celkovým nákladům 1410 Kč ve skupině A, 3256 Kč ve skupině B a 2494 Kč ve skupině C. Efektivita nákladů na antifibrinolytika a krevní deriváty se tedy ukazuje být v cenách existujících t. č. v České republice nejprůběžnější pro tranexamovou kyselinu. Je však pravděpodobné, že v odlišném systému zdravotnictví s jinou strukturou cen a nákladů (zvláště na transfuzní přípravky) by tato cost-effectiveness analýza vyšla výhodněji pro antifibrinolytickou léčbu aprotininem [14, 15]. Důkladnější statistické šetření nákladů nebylo možné provést z důvodu nedostatečného vzorku dat (malý celkový počet retransfundovaných nemocných i celkový počet podaných krevních derivátů).

V prospektivní, randomizované, dvojité slepé studii TAP jsme prokázali stejnou účinnost tranexamové kyseliny a aprotininu na redukci krevních ztrát u kardiochirurgických operací bez extrakorporální cirkulace. V léčených skupinách nedošlo k elevaci kardiospecifických enzymů v porovnání se skupinou placeba. Nejistili jsme statisticky významnou odlišnost mezi skupinami v počtu pacientů, kterým byl během

prvních 24 hodin po operaci podán krevní derivát, avšak počet nemocných retransfundovaných resuspendovanými erytrocyty během celé hospitalizace byl statisticky významně vyšší ve skupině placeba, v porovnání se skupinou léčenou aprotininem. Efektivita nákladů na antifibrinolytikum a transfuzní přípravky se jeví jako nejprůběžnější ve skupině pacientů, kterým byla podávána tranexamová kyselina.

Literatura

1. Nuttall, G. A., Oliver, W. C., Santrach, P. J. et. al. Efficacy of a simple intraoperative transfusion algorithm for non-erythrocyte component utilization after cardiopulmonary bypass. *Anaesthesiology*, 2001, 94, p. 773–781.
2. Despotis, G. J., Filos, K. S., Zoys, T. N., Hogue, C. W., Jr., Spitznagel, E., Lappas, D. G. Factors associated with excessive postoperative blood loss and hemostatic transfusion requirements: a multivariate analysis in cardiac surgical patients. *Anesth. Analg.*, 1996, 82, p. 13–21.
3. Biglioli, P., Cannata, A., Alamanni, F. et. al. Biological effects of off-pump vs. on-pump coronary artery surgery: focus on inflammation, hemostasis and oxidative stress. *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, 2003, 24, p. 260–269.
4. 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 inflammation syndrome. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 2000, 17, p. 173–176.
5. Levi, M., Cromheecke, M. E., de Jonge, E. et. al. Pharmacological strategies to decrease blood loss in cardiac surgery: a meta-analysis of clinically relevant endpoints. *Lancet*, 1999, 354, p. 1940–1947.
6. Alderman, E. L., Levy, J. H., Rich, J. B. et. al. 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, p. 716–730.
7. Casati, V., Gerly, Ch., Franco, A. et. al. Tranexamic acid in off-pump coronary surgery: a preliminary, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann. Thorac. Surg.*, 2001, 72, p. 470–475.
8. Englberger, L., Markart, P., Eckstein, F. S., Immer, F. F., Berdat, P. A., Carrel, T. P. Aprotinin reduces blood loss in off-pump coronary artery bypass (OPCAB) surgery. *Eur. J. Cardio-thorac. Surg.*, 2002, 22, p. 545–551.
9. Jareš, M., Vaněk, T., Straka, Z., Brůček, P. Tranexamic acid reduces bleeding after off-pump coronary artery bypass grafting. *J. Cardiovasc. Surg. (Torino)*, 2003, 44, p. 205–208.
10. Casati, V., Della Valle, P., Benussi, S. et. al. Effects of tranexamic acid in postoperative bleeding and related hematological variables in coronary surgery: a comparison between on-pump and off-pump techniques. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2004, 128, p. 83–91.
11. Vaněk, T., Brůček, P., Straka, Z. Fast track as a routine for open-heart surgery. *Eur. J. Cardio-thorac. Surg.*, 2001, 21, p. 369–370.
12. Vaněk, T., Jareš, M., Fajt R. et. al. Fibrinolytic inhibitors in off-pump coronary surgery: a prospective, randomized, double-blind TAP study (tranexamic acid, aprotinin, placebo). *Eur. J. Cardio-thorac. Surg.*, 2005, 28, p. 563–568.
13. Hekmat, K., Zimmermann, T., Kampe, S. et. al. Impact of tranexamic acid vs. aprotinin on blood loss and transfusion requirements after cardiopulmonary bypass: a prospective,

randomized, double-blind trial. *Curr. Med. Res. Opin.*, 2004, 20, p. 121–126.

14. **Green, J. A., Reynolds, P. S., Makhoul, K. et. al.** Potential financial savings of a “bloodless” cardiac surgery initiative. *Anesth. Analg.*, 2003, 96, Abstracts SCA 17.
15. **Robinson, D., Bliss, E.** A model of direct and indirect effects of aprotinin administration on the overall costs of coronary revascularization surgery in a university teaching hospital cardiothoracic unit. *Clin. Ther.*, 2002, 24, p. 1677–1689.

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

Došlo 26. 9. 2005.

Přijato 25. 11. 2005.

*Adresa pro korespondenci:
Doc. MUDr. Tomáš Vaněk, CSc.
Holandská 11, 101 00 Praha 10
e-mail: vanek@fnkv.cz*

Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny

Generální partneři:

ARROW
INTERNATIONAL CR, a.s.

Abbott
A Promise for Life

Cheirón®
... dýcháme za Vás.

B | BRAUN
SHARING EXPERTISE

Pfizer
“Život je naším
životním posláním”

Hlavní partner:

Lilly