

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΒΡΕΤΖΑΚΗΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΕΤΟΣ 2009-2010

**Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗΣ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΥ ΤΩΝ
ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΩΣ ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΩΝ ΥΓΡΩΝ ΣΤΟΝ ΑΡΙΘΜΟ ΤΩΝ
ΜΕΤΑΓΓΙΖΟΜΕΝΩΝ ΜΟΝΑΔΩΝ ΣΥΜΠΥΚΝΩΜΕΝΩΝ ΕΡΥΘΡΩΝ
ΣΤΙΣ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΜΕ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗ
ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ**

ΚΛΕΙΤΣΑΚΗ ΑΘΗΝΑ

ΙΑΤΡΟΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΥΠΟΒΛΗΘΗΚΕ ΣΤΟ ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΛΑΡΙΣΑ 2010

Η ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Γ. Βρετζάκης, Αναπληρωτής Καθηγητής (Επιβλέπων Καθηγητής)

Γ. Σταματίου, Επίκουρη Καθηγήτρια

Ν. Τσιλιμίγκας, Καθηγητής

Η ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Γ. Βρετζάκης, Αναπληρωτής Καθηγητής

Γ. Σταματίου, Επίκουρη Καθηγήτρια

Ν. Τσιλιμίγκας, Καθηγητής

Κ. Μαλίζος, Καθηγητής

Μ. Μελέκος, Καθηγητής

Α. Γιαννούκας, Καθηγητής

Κ. Τεπετές, Αναπληρωτής Καθηγητής

«Η έγκριση της Διδακτορικής Διατριβής υπό του Ιατρικού Τμήματος του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, δεν υποδηλοί αποδοχή των γνώμων του συγγραφέως».

(Νόμος 534/32, άρθρο 202 & 2 και ν. 1268/82, άρθρ. 50 & 8)

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ
ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΜΑΛΙΖΟΣ

Στο Θωδωρή

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Οι καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις χαρακτηρίζονται από τη συχνή χρήση μεταγγιζόμενου αίματος καθώς και προϊόντων αυτού. Διεθνώς υπάρχει ενδιαφέρον στην αναζήτηση τεχνικών για την ελάττωση του αριθμού των μεταγγιζόμενων μονάδων παραγώγων αίματος. Το ενδιαφέρον αφορά εξόχως την Καρδιοχειρουργική. Η εφαρμογή στρατηγικών διατήρησης, είναι πολυπαραγοντική, και ένας συνδυασμός τεχνικών μπορεί να χρησιμοποιηθεί. Η διαφοροποίηση στις ανάγκες για ομόλογη μετάγγιση σε επεμβάσεις αορτοστεφανιαίας παράκαμψης (CABG), σχετίζεται με παράγοντες όπως η χρήση φαρμακευτικών σκευασμάτων για μείωση της απώλειας αίματος και η εφαρμογή στρατηγικών διατήρησης και επαναχρησιμοποίησης των απωλειών, καθώς και η εφαρμογή κατευθυντήριων οδηγιών.

Γενικά, στις σε ισχύ κατευθυντήριες οδηγίες για μετάγγιση τονίζεται η ανάγκη κλινικής εκτίμησης της κατάστασης του όγκου του αίματος του ασθενή, προς αποφυγή της άσκοπης ομόλογης χρήσης του, λόγω αιμοαραίωσης. Παρόλα αυτά η απόφαση για μετάγγιση διεχειρητικά εξαρτάται κυρίως από τη συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης. Ειδικά στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, η χρήση της εξωσωματικής κυκλοφορίας, οδηγεί σε αιφνίδια αιμοαραίωση, αν και η επίδραση της στον αριθμό των κυκλοφορούντων ερυθρών δεν είναι σημαντική. Η χορήγηση υγρών πριν την εξωσωματική έχει ένα επιπλέον αποτέλεσμα στην αναμεία από αραιώση που προκαλείται από την εφαρμογή της εξωσωματικής κυκλοφορίας, και είναι αυτή η αιμοαραίωση που συνεισφέρει σημαντικά στην ανάγκη για μετάγγιση σε ασθενείς που υποβάλλονται σε επεμβάσεις CABG. Επί του παρόντος, δεδομένα που αφορούν την ομόλογη μετάγγιση αίματος σε επεμβάσεις CABG με περιορισμό της χρήσης των ενδοφλεβίως χορηγούμενων υγρών, λείπουν. Η επίδραση τεχνικών που ελαττώνουν το βαθμό της αιμοαραίωσης σε συνδυασμό με την εφαρμογή αυτομετάγγισης δεν έχει μελετηθεί κατά πόσο ελαττώνει τις μεταγγίσεις στις επεμβάσεις αυτές.

Στο σημείο αυτό θα ήθελα να εκφράσω την ειλικρινή μου ευγνωμοσύνη και τις ιδιαίτερες ευχαριστίες μου στον Αναπληρωτή Καθηγητή Ανασθησιολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κ. Γεώργιο Βρετζάκη, για την εμπιστοσύνη με την οποία με περιέβαλε με την ανάθεση της παρούσης διατριβής. Το συνεχές ενδιαφέρον του, η διαρκής επίβλεψη, η ενθάρρυνση, οι εύστοχες παρατηρήσεις και η πολύτιμη εμπειρία του αποτέλεσαν καθοριστικούς παράγοντες για το σχεδιασμό, την υλοποίηση και τη συγγραφή της παρούσης μελέτης. Χωρίς την αμέριστη συμπαράσταση του κ. Βρετζάκη η ολοκλήρωση και η συγγραφή αυτής της σημαντικής μελέτης δε θα ήταν εφικτό να πραγματοποιηθεί. Αποτέλεσε για μένα έμπνευση, και με έκανε να θέλω να γίνω καλύτερος ιατρός και καλύτερος άνθρωπος. Τον ευχαριστώ πραγματικά, του οφείλω πολλά.

Ευχαριστώ επίσης θερμά, τα άλλα δύο μέλη της τριμελούς επιτροπής: την Επίκουρη Καθηγήτρια της Πανεπιστημιακής Ανασθησιολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κ. Γεωργία Σταματίου για το ενδιαφέρον και τη βοήθεια της στην πραγμάτωση της μελέτης και τον Καθηγητή της Πανεπιστημιακής Χειρουργικής Κλινικής Καρδιάς-Θώρακα του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κ. Νικόλαο Τσιλιμύγκα, που χωρίς τη δική του συμβολή, η συλλογή περιστατικών για την παρούσα διατριβή θα ήταν δύσκολο να πραγματοποιηθεί.

Ακόμη ευχαριστώ, το φίλο και συνάδερφο Επιμελητή Β' Ανασθησιολογίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Θεσσαλίας, κ. Κωνσταντίνο Σταμούλη, για την αμέριστη συμπαράσταση και την πολύτιμη βοήθεια του στη συλλογή των δεδομένων, στο διάστημα που εργάζεται ως Καρδιοανασθησιολόγος στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας, καθώς επίσης και την κ. Αικατερίνη Κυριακάκη και τον κ. Τασούδη Βασίλειο που εργάζονται επίσης ως Καρδιοανασθησιολόγοι στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας που συνέβαλλαν στη συλλογή δεδομένων και περιστατικών.

Θα ήταν παράλειψη μου αν δεν ευχαριστούσα τον Αναπληρωτή Διευθυντή της Χειρουργικής Κλινικής Καρδιάς-Θώρακα κ. Αθανάσιο Χέβα και τους ειδικευόμενους χειρουργούς Καρδιάς-Θώρακα για τη βοήθεια και την άποψη συνεργασία.

Στον Καθηγητή της Αγγειοχειρουργικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κ. Αθανάσιο Γιαννούκα εκφράζω τις ευχαριστίες μου για τη συμπαράσταση και το ενδιαφέρον του.

Επίσης ευχαριστώ το Στατιστικολόγο, κ. Γιώργο Δημακόπουλο, που βοήθησε στη στατιστική ανάλυση της παρούσης μελέτης.

Τέλος, ευχαριστώ το φίλο και τεχνικό της εξωσωματικής κυκλοφορίας κ. Βασίλειο Μίτηλη, για τη συνεργασία και την καθοριστική συμβολή του στην εκπόνηση της παρούσας μελέτης, καθώς και το νοσηλευτικό προσωπικό του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας, που ήταν δίπλα μου κατά την περίοδο της συλλογής των δεδομένων.

ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	7
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....	9

Γενικό Μέρος

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ

1.1	ΓΕΝΙΚΑ.....	15
1.1.1	ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΑΣ ΤΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ.....	16
1.1.2	ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΚΑΘΟΡΙΖΟΥΝ ΤΗΝ ΠΡΟΣΦΟΡΑ.....	17
	ΚΑΙ ΤΗΝ ΑΝΑΓΚΗ ΟΞΥΓΟΝΟΥ ΣΤΟ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟ	
1.1.3	ΝΕΑ ΙΣΧΑΙΜΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ.....	19
1.2	ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	20
1.2.1	ΓΕΝΙΚΑ ΜΕΤΡΑ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ.....	20
1.2.2	ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ.....	20
1.2.3	ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	22
1.2.3.1	Αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αρτηριών.....	23
1.2.3.2	Χειρουργική θεραπεία της στεφανιαίας νόσου.....	24

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΑΟΡΤΟΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΠΑΡΑΚΑΜΨΗΣ

2.1	ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ.....	25
2.2	ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ- ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΕΠΑΝΑΙΜΑΤΩΣΗΣ.....	26
2.3	ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΑΟΡΤΟΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΠΑΡΑΚΑΜΨΗΣ	
	ΜΕ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ.....	27
2.3.1	ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ.....	27
2.3.2	ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ.....	29

2.3.2.1	Διαλύματα καρδιοπληγίας.....	31
2.3.2.2	Τρόποι χορήγησης καρδιοπληγίας.....	32
2.3.2.3	Φάση μυοκαρδιακής επαναιμάτωσης.....	33
2.3.3	ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ.....	35
2.3.4	ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ.....	37
2.3.5	ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΗΣ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ.....	38
2.3.5.1	Συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση.....	38
2.3.5.2	Αιματολογικές διαταραχές.....	39
2.3.5.3	Μεταβολές ενδοκρινών αδένων.....	40
2.3.5.4	Διαταραχές γαστρεντερικού συστήματος.....	40
2.3.5.5	Διαταραχές νεφρικής λειτουργίας.....	41
2.3.5.6	Διαταραχές νευρικού συστήματος.....	42
2.3.5.7	Διαταραχές αναπνευστικού συστήματος.....	42
2.3.5.8	Διαταραχές καρδιαγγειακού συστήματος.....	43

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ

ΣΤΙΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΑΟΡΤΟΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΠΑΡΑΚΑΜΨΗΣ

3.1	ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ.....	44
3.2	ΔΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ.....	46
3.3	MONITORING- ΜΕΘΟΔΟΙ ΕΛΕΓΧΟΥ ΖΩΤΙΚΩΝ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΩΝ.....	48
3.4	ΑΙΤΙΑ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ ΙΣΧΑΙΜΙΑΣ.....	50
3.5	ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ	
	ΣΤΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΤΩΝ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ.....	52
3.5.1	ΡΥΘΜΙΣΗ ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ.....	52
3.5.2	ΜΗΧΑΝΙΚΑ ΜΕΣΑ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ.....	54
3.6	ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ.....	56

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΙΣ

4.1	ΓΕΝΙΚΑ.....	59
4.2	ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ-ΠΩΣ ΑΝΑΠΤΥΣΣΟΝΤΑΙ.....	61
4.3	ΚΙΝΔΥΝΟΙ ΚΑΙ ΟΦΕΛΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗΣ ΑΙΜΑΤΟΣ- ΤΟ ΔΙΛΗΜΜΑ.....	61
4.4	ΑΙΤΙΕΣ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗΣ ΑΙΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ.....	63
4.5	ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗΣ ΑΙΜΑΤΟΣ-“ΑΣΦΑΛΗ ΟΡΙΑ”.....	70
4.6	ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗΣ ΣΕ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΑΟΡΤΟΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΠΑΡΑΚΑΜΨΗΣ.....	73
4.7	ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗΣ.....	75
4.8	ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΜΕΙΩΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗΣ ΑΙΜΑΤΟΣ.....	76
4.9	ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΑΡΔΕΥΣΗΣ ΚΑΙ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΑΟΡΤΟΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΠΑΡΑΚΑΜΨΗΣ ΜΕ ΠΑΛΛΟΥΣΑ ΚΑΡΔΙΑ.....	88
4.10	ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ-ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΕΞΩ ΑΠΟ ΤΟ ΧΕΙΡΟΥΡΓΕΙΟ.....	96
4.11	ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΙ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ ΑΙΜΑΤΟΣ Η ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ.....	98
4.12	ΣΥΝΟΨΗ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ- Η ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ TQM.....	99
4.13	ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	101
5.	ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	106

Ειδικό Μέρος

6.	ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....	109
6.1	ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΙΣΟΔΟΥ ΚΑΙ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ.....	109
6.2	ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΗ ΤΕΧΝΙΚΗ.....	109
6.3	ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΠΕΜΒΑΣΗ.....	112

6.4	ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	114
6.5	ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΓΙΑ ΔΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΣΥΜΠΥΚΝΩΜΕΝΩΝ ΕΡΥΘΡΩΝ.....	115
6.6	ΣΥΛΛΟΓΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΚΑΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	115
7.	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	118
8.	ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	131
9.	SUMMARY.....	135
10.	ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ.....	136
11.	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	139

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ

1.1. ΓΕΝΙΚΑ

Η στεφανιαία νόσος αποτελεί τεράστιο κλινικό, επιδημιολογικό και οικονομοτεχνικό πρόβλημα, τόσο στη χώρα μας όσο και στις άλλες ανεπτυγμένες χώρες [1]. Η νόσος αποτελεί την πιο συχνή μορφή καρδιοπάθειας καθώς και την πρώτη αιτία νοσηρότητας και θνητότητας στις Η.Π.Α τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες [1,2]. Από τα στοιχεία της ίδιας χώρας φαίνεται ότι σε κάθε χρόνο τεκμηριώνεται η διάγνωση της σε 5,4 εκατομμύρια κατοίκους και ευθύνεται για περισσότερους από 550.000 θανάτους, με ανάλογο κοινωνικό και οικονομικό κόστος. Παρά τη μείωση κατά 25% των θανάτων που παρατηρήθηκε τα τελευταία χρόνια στις Η.Π.Α, η νόσος παραμένει ένα σοβαρό πρόβλημα, ενώ στόχος της Αμερικάνικης Εταιρείας Καρδιολογίας είναι η περαιτέρω μείωση στο 20% μέχρι το 2020 [3]. Η μείωση των θανάτων αποδίδεται στην τροποποίηση των αναστρέψιμων παραγόντων κινδύνου (υπερλιπιδαιμία, κάπνισμα, κ.α) και στη βελτίωση τόσο της συντηρητικής όσο και της επεμβατικής θεραπείας της νόσου. Η χειρουργική θεραπεία (τεχνικές CABG), αποτελεί ακόμα και σήμερα βασικό κομμάτι στη θεραπευτική διαχείριση της νόσου.

Ως γνωστό, η στεφανιαία νόσος, λόγω εναπόθεσης αθηρωματικού υλικού εντός του αυλού των στεφανιαίων αρτηριών, προκαλεί ελάττωση της παροχής αίματος στο μυοκάρδιο με αποτέλεσμα την εμφάνιση της στηθάγχης στην κόπωση αρχικά και στη συνέχεια της στηθάγχης ηρεμίας. Το κλινικό σύνδρομο της στεφανιαίας νόσου στις πιο σοβαρές μορφές καταλήγει σε έμφραγμα του μυοκαρδίου ή και αιφνίδιο θάνατο, που είναι δυνατόν να είναι και πρώτη εκδήλωση της νόσου, σε ποσοστό μέχρι και 20%.

Οι πρώτες αναφορές στην κλινική εικόνα της στεφανιαίας νόσου συναντώνται ήδη από τον 18^ο αιώνα, όταν το 1772 ο Βρετανός ιατρός William Heberden περιέγραψε ένα αίσθημα συσφικτικού άλγους οπισθοστερνικά, το οποίο χαρακτηριστικά υφίετο με την ανάπαυση, ενώ επιδεινωνόταν σημαντικά με την κόπωση. Την κατάσταση αυτή την ονόμασε "στηθάγχη" (angina pectoris). Αν και ο Heberden ομολογεί την άγνοια της αιτίας του χαρακτηριστικού αυτού πόνου, ονομάζει αυτή την κατάσταση "στηθάγχη" (angina pectoris). Η στηθάγχη αποδίδεται σε παροδική ισχαιμία του μυοκαρδίου που προκαλείται από διαταραχή του ισοζυγίου προσφοράς και ζήτησης σε οξυγόνο. Το στηθαγχικό άλγος αποδίδεται στον ερεθισμό των αισθητικών απολήξεων του καρδιαγγειακού νευρικού πλέγματος από τα μεταβολικά προϊόντα της πλημμελούς οξυγόνωσης του μυοκαρδίου. Κλινικά, η στηθάγχη περιγράφεται με μια ποικιλία εκδηλώσεων όπως οπισθοστερνικό άλγος, αίσθημα πύεσης, κάψιμο ή συσφικτικό αίσθημα με αντανάκλαση στον τράχηλο, στην άνω γνάθο, στον αριστερό ώμο, στη μεσοπλάτια χώρα ή και στο επιγάστριο. Σπανιότερα εκδηλώνεται άτυπα με άλγος σε άλλες περιοχές. Οι συνηθέστερες μορφές της είναι η σταθερή στηθάγχη (εμφανίζεται μετά από ορισμένη προσπάθεια και χαρακτηρίζεται από επαναληπτικότητα), η ασταθής στηθάγχη ή στηθάγχη ηρεμίας (εκδηλώνεται σε ηρεμία χωρίς την ύπαρξη συγκεκριμένου ερεθίσματος), η στηθάγχη Prinzmetal ή αγγειοσπαστική στηθάγχη (συνιστάται σε σπασμό στεφανιαίας αρτηρίας, ο οποίος προκαλεί διατοχωματική ισχαιμία με ανύψωση του ST διαστήματος στο ηλεκτροκαρδιογράφημα και συνήθως εκδηλώνεται επί εδάφους φυσιολογικών στεφανιαίων αρτηριών ή αρτηριών με παρουσία μικρών αθηροσκληρωτικών βλαβών) και το σύνδρομο X (αποτελεί την εκδήλωση στηθάγχης προσπαθείας με τα χαρακτηριστικά της σταθερής στηθάγχης χωρίς την ύπαρξη αποφρακτικών αλλοιώσεων στις στεφανιαίες αρτηρίες και αποδίδεται σε λειτουργικές διαταραχές της μικροκυκλοφορίας των στεφανιαίων αρτηριών).

Ως έμφραγμα του μυοκαρδίου θεωρείται η αιφνίδια θρόμβωση και απόφραξη του αυλού στεφανιαίας αρτηρίας που προκαλεί νέκρωση της αρδευόμενης περιοχής. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO) αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου στις ηλικίες 40-82 ετών, τόσο στις ανεπτυγμένες όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες. Η οξεία θρόμβωση των στεφανιαίων αρτηριών από ρήξη αθηροσκληρωτικής πλάκας ή πιο σπάνια διάβρωση του ενδοθηλίου της θεωρούνται βασικές αιτίες του εμφράγματος. Βασικό ρόλο στην αντιμετώπιση του οξέος εμφράγματος έχει η αποκατάσταση της αιμάτωσης στις περιοχές του μυοκαρδίου που αρδεύονται από την αποφραχθείσα αρτηρία.

1.1.1. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΑΣ ΤΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΑΡΤΗΡΙΑΣ

Η άρδευση του μυοκαρδίου προέρχεται από την αορτή μέσω των δυο κύριων στεφανιαίων αρτηριών, της αριστερής και της δεξιάς, οι οποίες εκφύονται από τους αντίστοιχους κόλπους του Valsava και αποτελούνται από μεγάλα κεντρικά επικαρδιακά και μικρότερα περιφερικά τμήματα. Τα επικαρδιακά τμήματα αποτελούν το συνήθη στόχο της νόσου δεδομένου ότι αναπτύσσουν αθηροσκλήρωση με συνέπεια στενωτικές και αποφρακτικές βλάβες. Στα περιφερικά τμήματα στεφανιαίων αγγείων αναπτύσσονται σπανιότερα πλάκες. Επιπλέον, έχουν την ικανότητα να προσαρμόζουν τον αγγειοκινητικό τους τόνο, για να ικανοποιούν τις μυοκαρδιακές μεταβολικές ανάγκες και να αυξάνουν τη διάμετρο τους σε αυξημένες απαιτήσεις οξυγόνου λόγω άσκησης ή σημαντικής στένωσης του επικαρδιακού τμήματος του αγγείου. Οι αιμοδυναμικές συνέπειες των στενώσεων στη στεφανιαία κυκλοφορία και οι μεταβολικές τους επιπτώσεις στο μυοκαρδιακό ιστό εξαρτώνται από το βαθμό στένωσης του επικαρδιακού τμήματος του συγκεκριμένου αγγείου σε συνδυασμό με το βαθμό της αντισταθμιστικής διάταξης που το περιφερικότερο τμήμα του αγγείου μπορεί να παρέχει.

Το στέλεχος της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας διχάζεται πρώιμα στον πρόσθιο κατιόντα κλάδο και στην περισπώμενη αρτηρία.

Πρόσθιος κατιόν κλάδος (LAD). Είναι ίσως το σημαντικότερο αγγείο αρδευοντας το 70% της μυϊκής μάζας της αριστερής κοιλίας και γι' αυτό η βατότητα των μοσχευμάτων, που χρησιμοποιούνται στην παράκαμψη του (συνηθέστερα η αριστερή έσω μαστική αρτηρία), είναι ζωτικής σημασίας για την επιβίωση των στεφανιαίων ασθενών. Κύριοι κλάδοι του πρόσθιου κατιόντα είναι οι διαγώνιοι (αιματώνουν το ελεύθερο πρόσθιο τοίχωμα της αριστερής κοιλίας) και οι διαφραγματικοί (αρδεύουν τα 2/3 του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και το ερεθισματογωγό σύστημα).

Περισπώμενη αρτηρία (CRX). Εκφύεται από το στέλεχος της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας και δίνει αμβλείς επιχειλιους κλάδους (1-3), οι οποίοι αιματώνουν το υπόλοιπο ελεύθερο τοίχωμα της αριστερής κοιλίας.

Δεξιά στεφανιαία αρτηρία (RCA). Δίνει αμβλείς επιχειλιους κλάδους, που αρδεύουν το πρόσθιο τοίχωμα της δεξιάς κοιλίας. Σε ποσοστό 85% των ανθρώπων δίνει την οπίσθια κατιούσα αρτηρία (PDA), η οποία αιματώνει το οπίσθιο τοίχωμα της αριστερής κοιλίας. Στην περίπτωση αυτή το δεξιό σύστημα θεωρείται επικρατές. Στο υπόλοιπο 15% το οπίσθιο τοίχωμα της αριστερής κοιλίας αιματώνεται είτε από την περισπώμενη αρτηρία (αριστερό επικρατές) είτε και από τη δεξιά και από την περισπώμενη (ισοεπικρατές).

1.1.2. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΚΑΘΟΡΙΖΟΥΝ ΤΗΝ ΠΡΟΣΦΟΡΑ ΚΑΙ ΤΗΝ ΑΝΑΓΚΗ ΟΞΥΓΟΝΟΥ ΣΤΟ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟ

Στο φυσιολογικό μυοκάρδιο υπάρχει μια διαρκής σύζευξη και ισορροπία ανάμεσα στις ανάγκες σε οξυγόνο και στην άρδευση του μυοκαρδίου από τις στεφανιαίες αρτηρίες. Η σύζευξη προσφοράς/ανάγκης σε O₂ αντανάκλαται στις δυναμικές διαφοροποιήσεις της στεφανιαίας αιματικής ροής. Η προσφορά οξυγόνου στο μυοκάρδιο εξαρτάται από την περιεκτικότητα (Content O₂) σε οξυγόνο του αίματος ($CaO_2 = [\text{αιμοσφαιρίνη} \times 1,34 \times \% \text{ κορεσμός}] + 0,003 \times PaO_2$) και από τη στεφανιαία αιματική ροή. Αν δεν υπάρχει αναιμία ή πνευμονική νόσος, η περιεκτικότητα σε O₂ του αίματος θεωρείται σταθερή, ενώ η στεφανιαία αιματική ροή είναι περισσότερο δυναμική κατάσταση και ρύθμιση της είναι βασικά υπεύθυνη για τη σύζευξη προσφοράς/ανάγκης σε O₂. Όπως σε όλα τα αγγειακά δίκτυα, η ροή στη στεφανιαία κυκλοφορία (CBF) είναι ευθέως ανάλογη με την πίεση διήθησης (CPP) και αντιστρόφως ανάλογη προς τις αντιστάσεις της στεφανιαίας κυκλοφορίας (CVR) ($CBF = CPP/CVR$). Η πίεση διήθησης της στεφανιαίας κυκλοφορίας (coronary perfusion pressure) επηρεάζεται από "υδραυλικούς" κυρίως παράγοντες, ενώ το σύστημα των αντιστάσεων της στεφανιαίας κυκλοφορίας μπορεί να μεταβληθεί από μεταβολικές, ορμονικές και ανατομικές παραμέτρους αλλά και από επιδράσεις του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Η πίεση διήθησης μπορεί να εκφραστεί σαν διαφορά πίεσης μεταξύ της αορτής (θέση έκφυσης των στεφανιαίων αρτηριών) και των κοιλιών (θέση εκβολής των στεφανιαίων αρτηριών). Η πίεση διήθησης της δεξιάς κοιλίας είναι η μέση αρτηριακή πίεση μείον την τελοδιαστολική πίεση της δεξιάς κοιλίας, όπως φαίνεται στην εξίσωση 1. Η κεντρική φλεβική πίεση εκφράζει προσεγγιστικά, αλλά αρκετά ικανοποιητικά την τελοδιαστολική πίεση της δεξιάς κοιλίας. Για την αριστερή κοιλία, η πίεση διήθησης είναι η διαφορά της διαστολικής πίεσης της αορτής και της τελοδιαστολικής πίεσης της κοιλίας (LVEDP) (εξίσωση 2). Αδρά, η LVEDP μπορεί να αντικατασταθεί με την πίεση αποκλεισμού των πνευμονικών τριχοειδών (PCWP ή Wedge Pressure) η οποία μετράται με τον καθετήρα της πνευμονικής αρτηρίας. Ευνόητα, προϋπόθεση για την αντικατάσταση αυτή αποτελεί η φυσιολογική λειτουργία της μιτροειδούς βαλβίδας.

$$CBF \text{ δεξιάς κοιλίας} = CPP/CVR = [MAP - RVEDP]/CVR = [MAP - CVP]/CVR \quad (1)$$

$$CBF \text{ αριστερής κοιλίας} = CPP/CVR = [Dp \text{ aorta} - LVEDP]/CVR \quad (2)$$

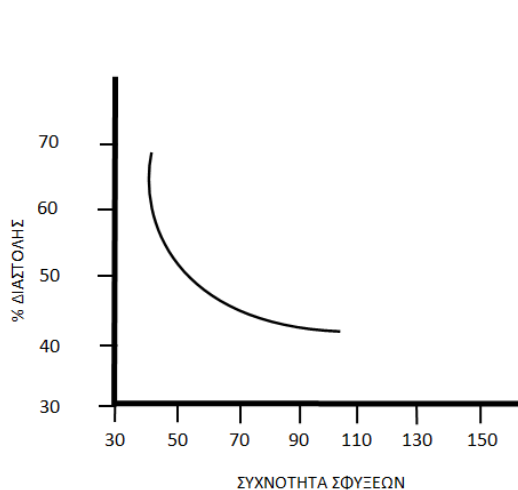
Καθώς η καρδιακή συχνότητα αυξάνεται, η διαστολική φάση του καρδιακού κύκλου βραχύνεται με τελικό αποτέλεσμα τη μείωση της υπενδοκάρδιας αιματικής ροής. Καταστάσεις που προκαλούν αύξηση της τελοδιαστολικής πίεσης της αριστερής κοιλίας, όπως καρδιακή ανεπάρκεια και ισχαιμία, μπορούν επίσης να παρεμποδίσουν την υπενδοκάρδια αιματική ροή. Συνθήκες, που βελτιστοποιούν την πίεση διήθησης στη στεφανιαία κυκλοφορία, είναι η διατήρηση ικανοποιητικής διαστολικής πίεσης στη ρίζα της αορτής, χαμηλής τελοδιαστολικής πίεσης της αριστερής κοιλίας και χαμηλής καρδιακής συχνότητας.

Σε αντίθεση με άλλους ιστούς, η ικανοποίηση των βασικών μόνο αναγκών του μυοκαρδίου ισοδυναμεί με μέγιστο αποκορεσμό του αρτηριακού αίματος χωρίς να αφήνει επιπλέον περιθώρια (extraction reserve). Σε καταστάσεις αυξημένων απαιτήσεων, η ανάγκη οξυγόνου μπορεί να ικανοποιηθεί μόνο με αύξηση αιματικής ροής (flow reserve) [4,5,6]. Η δυνατότητα αυτορρύθμισης του αγγειακού τόνου της στεφανιαίας κυκλοφορίας είναι η σημαντικότερη παράμετρος στη διαμόρφωση της συνολικής αντίστασης του συστήματος. Παράγοντες, που συμμετέχουν στη ρύθμιση των στεφανιαίων αντιστάσεων είναι η άθροιση τοπικών μεταβολιτών, παράγοντες του ενδοθηλίου αλλά και του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Σε καταστάσεις αυξημένης απαίτησης σε οξυγόνο, ο αερόβιος μεταβολισμός αναστέλλεται με τελικό αποτέλεσμα τη διάσπαση ενώσεων φωσφόρου υψηλής ενέργειας, όπως των ADP και AMP σε αδενοσίνη. Η αδενοσίνη είναι ένας ισχυρός αγγειοδιασταλτικός παράγοντας, ο οποίος, έχει συνδεθεί με υποδοχείς στις λείες μυϊκές

ίνες του τοιχώματος των αγγείων μειώνει την είσοδο ιόντων ασβεστίου στα κύτταρα με τελικό αποτέλεσμα την αγγειοδιαστολή και την αύξηση της στεφανιαίας ροής.

Κύτταρα ενδοθηλίου στο τοίχωμα των αρτηριών παράγουν ουσίες που συμβάλλουν στη ρύθμιση του αγγειακού τόνου. Σημαντικότερη αγγειοδιασταλτική ουσία θεωρείται το νιτρικό οξείδιο (NO) η έκλυση του οποίου αυξάνεται όταν το ενδοθήλιο εκτίθεται σε ακετυλοχολίνη, θρομβίνη, προϊόντα ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων κ.α. Είναι εξαιρετικά ενδιαφέρον ότι η έκλυση NO και η αγγειοδιασταλτική απάντηση μετά από την έκθεση του ενδοθηλίου σε ακετυλοχολίνη διαταράσσονται σε άτομα με παράγοντες καρδιακού κινδύνου (υπέρταση, κάπνισμα, υπερχοληστεριναίμια), πριν από την εμφάνιση αθηρωματικής πλάκας. Υποστηρίζεται ότι διαταραχές στην έκλυση και στην απάντηση στο NO μπορούν να θεωρηθούν ευαίσθητοι και πρώιμοι δείκτες για μεταγενέστερη δημιουργία αθηρωματικών βλαβών. Άλλες ουσίες, που παράγονται από το ενδοθήλιο και έχουν αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες, είναι η προστακυκλίνη και ο παράγοντας EDHF (endothelium derived hyperpolarizing factor), ενώ η ενδοθηλίνη-1 είναι ισχυρή αγγειοσυσπαστική ουσία. Το φυσιολογικό ενδοθήλιο, μέσω της έκλυσης αγγειοδιασταλτικών ουσιών προάγει την αγγειοδιαστολή, σε αντίθεση με το ενδοθήλιο των αθηρωματικών αγγείων, στα οποία υπερτερεί η έκλυση αγγειοσυσπαστικών ουσιών.

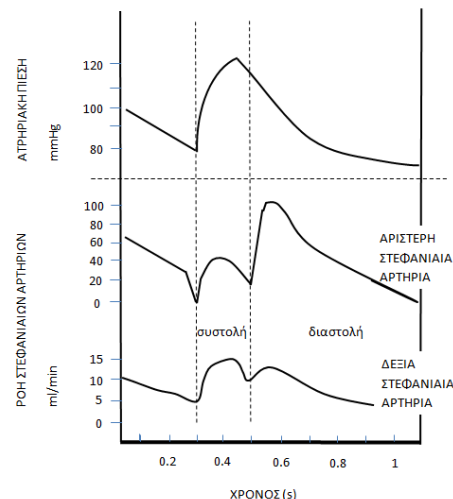
Οι στεφανιαίες αρτηρίες και τα αρτηρίδια διαθέτουν α - και β_2 -αδρενεργικούς υποδοχείς. Η διέγερση των α -υποδοχέων προκαλεί αγγειοσυστολή, ενώ των β_2 αγγειοδιαστολή. Σε άτομα με φυσιολογικά στεφανιαία, ένας αυξημένος πληθυσμός ενεργοποιημένων α -υποδοχέων μπορεί να προκαλέσει στηθαγικό πόνο. Σε συνθήκες ηρεμίας η μέσω των α -υποδοχέων προκαλούμενη αγγειοσυστολή μπορεί να αντιρροπήσει εν μέρει την αγγειοδιαστολή που προκαλούν οι ουσίες που συνθέτει το ενδοθήλιο. Σε συνθήκες όμως αυξημένων απαιτήσεων ή stress, ο μεταβολικός έλεγχος του αγγειακού τόνου υπερτερεί. Ωστόσο, μια λεπτή ισορροπία και μια διαρκής αλληλεπίδραση μεταξύ μεταβολικών, ενδοθηλιακών και παραγόντων του αυτόνομου νευρικού συστήματος τελικά καθορίζουν τον αγγειακό τόνο στα στεφανιαία αγγεία.



Σχήμα 1. [7]

Σχέση ταχυκαρδίας και χρόνου διαστολής

Παρατηρείται ελάττωση του διαστολικού χρόνου (που είναι ο χρόνος πλήρωσης των κοιλιών) με την αύξηση της συχνότητας σφύξεων. Η σχέση δεν είναι γραμμική. Ιδιαίτερα στις περιοχές χαμηλών συχνοτήτων σφύξεων, η αύξηση προκαλεί μεγάλη ελάττωση του διαστολικού χρόνου.



Σχήμα 2. [8]

Οι ροές στην αριστερή και δεξιά στεφανιαία αρτηρία

Στη δεξιά παρατηρείται ροή σε όλη τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου ενώ στην αριστερή η ροή ελαττώνεται σημαντικά στη συστολή.

Συνοπτικά, οι παράγοντες που αυξάνουν την ανάγκη του μυοκαρδίου σε οξυγόνο είναι η αύξηση της καρδιακής συχνότητας, η αύξηση του μεγέθους και των πιέσεων των καρδιακών κοιλοτήτων και η αύξηση της συσταλτικότητας. Ο πιο επικίνδυνος συνδυασμός για την εμφάνιση ισχαιμίας είναι αυτός της ταχυκαρδίας (ελάττωση προσφοράς συγχρόνως με αύξηση των αναγκών) και της υπότασης (μείωση της πίεσης διήθησης και της στεφανιαίας αιματικής ροής) [9]. Σε φυσιολογικές συνθήκες, οι μηχανισμοί αυτορρύθμισης της καρδιάς προσαρμόζουν το στεφανιαίο αγγειακό τόνο με τέτοιο τρόπο ώστε η προσφορά του οξυγόνου στο μυοκάρδιο να ικανοποιεί τις ανάγκες. Έτσι, διατηρείται μια σχετικά επαρκής στεφανιαία ροή. Στη στεφανιαία νόσο, η στένωση του αυλού λόγω της αθηρωματικής πλάκας και η επακόλουθη πτώση της πίεσης διήθησης περιφερικότερα της στένωσης αποτελούν τους μηχανοϋδραυλικούς παράγοντες περιορισμού της δυνατότητας αύξησης ροής. Ωστόσο, πέρα από αυτούς, ένας ακόμα παράγοντας που συμβάλλει σημαντικά στη μειωμένη προσφορά οξυγόνου είναι η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, που συνεισφέρει στην παθοφυσιολογία της ισχαιμίας με δυο τρόπους: α) ανωμαλία στη ρύθμιση του αγγειακού τόνου και β) απώλεια των αντιθρομβωτικών ιδιοτήτων του.

ΠΙΝΑΚΑΣ. 1	
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΙΣΟΡΡΟΠΙΑ O₂ ΣΤΟ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟ	
ΠΡΟΣΦΟΡΑ ΟΞΥΓΟΝΟΥ Περιεχόμενο O ₂ στο αρτηριακό αίμα Αιματική ροή των στεφανιαίων	ΑΝΑΓΚΕΣ ΣΕ ΟΞΥΓΟΝΟ Κατάσταση ινοτροπισμού Μεταφορτίο Προφορτίο Καρδιακή συχνότητα

1.1.3. ΝΕΑ ΙΣΧΑΙΜΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

Με το όρο νέα ισχαιμικά σύνδρομα περιγράφονται ορισμένες λειτουργικές καταστάσεις του μυοκαρδίου που θεωρούνται απότοκες της οξείας ή της χρόνιας ισχαιμίας. Σε αυτή την κατηγορία ανήκουν η ισχαιμική προετοιμασία του μυοκαρδίου (preconditioning), το χειμιάζον μυοκάρδιο (hibernating), και η παροδική υπολειτουργία του μυοκαρδίου-το απόπληκτο μυοκάρδιο (stunning). Το μυοκαρδιακό preconditioning περιγράφει το φαινόμενο εκείνο κατά το οποίο προηγούμενη έκθεση σε βραχείας διάρκειας ερέθισμα (ισχαιμία), καθιστά το μυοκάρδιο ανθεκτικότερο σε μεταγενέστερη παρατεταμένη θανατηφόρο ισχαιμία [10]. Το πρώιμο preconditioning (early preconditioning) συμβαίνει 5-15 min μετά το ερέθισμα και διαρκεί 1-2 ώρες [11]. Το αργότερο ή καθυστερημένο preconditioning (delayed or second window) εμφανίζεται 24 ώρες μετά το ερέθισμα και διαρκεί 72 ώρες [12]. Το τελικό αποτέλεσμα της ισχαιμικής προγύμνασης είναι η μείωση του ισχαιμικού εμφράκτου, η ανάνηψη του μυοκαρδίου μετά την ισχαιμική προσβολή και η μείωση της αρρυθμογένεσης. Η προετοιμασία αυτή του μυοκαρδίου επιτυγχάνεται κυρίως μέσω των υποδοχέων της αδενosίνης που ενεργοποιούν διάφορες ενδοκυττάρειες οδούς, έτσι καθίσταται το μυοκαρδιακό κύτταρο περισσότερο ανθεκτικό στην παρατεταμένη ισχαιμία, αν και διάφοροι φυσιολογικοί και φαρμακολογικοί παράγοντες εμπλέκονται στην εκδήλωση αυτού του φαινομένου [13]. Ο όρος hibernating myocardium (μυοκάρδιο σε "χειμερία νάρκη") αντιπροσωπεύει μια νέα κατάσταση ισορροπίας της καρδιάς, σε απάντηση στη χρόνια υποάρδευση, με ελαττωμένη συσταλτικότητα και ελαττωμένη περιφερική κατανάλωση οξυγόνου, έτσι ώστε τα μυοκαρδιακά κύτταρα να παραμένουν βιώσιμα [14]. Στην περίπτωση αυτή η επαναϊμάτωση, είτε με αγγειοπλαστική είτε με CABG, προκαλεί βελτίωση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου. Με τον όρο

μυοκαρδιακή αποπληξία (stunning) [15,16,17] αναφερόμαστε στην παροδική μυοκαρδιακή δυσλειτουργία που επιμένει μετά την επαναμιάτωση, παρά την απουσία μη αναστρέψιμης βλάβης (νέκρωσης). Το φαινόμενο αυτό οφείλεται στη δημιουργία ελεύθερων ριζών οξυγόνου κατά την επαναμιάτωση που προκαλούν προσωρινή ελάττωση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου, η οποία μπορεί να διαρκέσει ημέρες ή εβδομάδες.

1.2. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η αντιμετώπιση της στεφανιαίας νόσου συνιστάται στην τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου που ενοχοποιούνται για την εμφάνιση της, στη χορήγηση της κατάλληλης φαρμακευτικής αντιστηθαγγικής αγωγής με στόχο την άμεση ή και διαρκή διαχείριση των απαιτήσεων του μυοκαρδίου σε οξυγόνο και στην επεμβατική θεραπεία είτε με τη μορφή αγγειοπλαστικής και ενδοαυλικών προθέσεων (stents), είτε με τη μορφή χειρουργικής επαναμιάτωσης με στόχο την αύξηση της παροχής οξυγόνου προς το ισχαιμικό μυοκάρδιο. Συνηθέστερα οι παραπάνω θεραπευτικές προσεγγίσεις κατά περίπτωση συνδυάζονται.

1.2.1. ΓΕΝΙΚΑ ΜΕΤΡΑ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Η ιδέα της ιδανικής καρδιαγγειακής υγείας (ideal cardiovascular health) [1] που υποστηρίζεται πολύ καλά από τη διεθνή βιβλιογραφία, ορίζεται από την ύπαρξη ιδανικής συμπεριφοράς υγείας (διακοπή καπνίσματος, BMI <25 kg/m², φυσική δραστηριότητα στα επίπεδα στόχου- ≥150 min/περπάτημα μέτριας έντασης ή ≥75 min/περπάτημα έντονης δραστηριότητας ή συνδυασμός αυτών και διατροφή με βάση τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες) όπως επίσης και την παρουσία ιδανικών παραγόντων υγείας (αρρυθμιστη ολική χοληστερόλη <200 mg/dl, αρρυθμιστη αρτηριακή πίεση <120/<80 mm Hg, και σάκχαρο νηστείας <100 mg/dl).

Τα αυξημένα επίπεδα λιπιδίων αποτελούν ισχυρό προδιαθεσικό παράγοντα εκδήλωσης ή επιδείνωσης στεφανιαίας νόσου, ιδιαίτερα όταν συνυπάρχουν και άλλοι επιβαρυντικοί παράγοντες. Πέραν της υγιεινοδιατροφικής αγωγής επιβάλλεται η χορήγηση υπολιπιδαιμικών φαρμάκων και κυρίως στις περιπτώσεις ατόμων με οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου ή σε ασθενείς με αποδεδειγμένη στεφανιαία νόσο. Μεταξύ των υπολιπιδαιμικών φαρμάκων εξέχουσα θέση κατέχουν οι στατίνες που χαρακτηρίζονται από πλειοτροπική δράση. Έτσι, εκτός από την υπολιπιδαιμική δράση τους έχουν αντιφλεγμονώδη αντιοξειδωτική και αντιθρομβωτική δράση συμβάλλοντας μέσω των αντίστοιχων μηχανισμών στην προστασία του ενδοθηλίου των αρτηριών. Η χρόνια χρήση στατινών έχει αποδειχθεί σε πολυκεντρικές μελέτες ότι ελαττώνει κατά 30-40% τις σοβαρότερες επιπλοκές στην στεφανιαία νόσο (έμφραγμα του μυοκαρδίου, ασταθή στηθάγχη, και ισχαιμικό αφνίδιο θάνατο). Γενικά η κλιμάκωση της θεραπείας καθώς και οι απαιτούμενοι συνδυασμοί φαρμάκων εξαρτώνται από τη βαρύτητα της νόσου και την ένταση των συμπτωμάτων.

1.2.2. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Η αντιστηθαγγική αγωγή αποσκοπεί στη βελτίωση της πρόγνωσης, με την πρόληψη του εμφράγματος και του θανάτου και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής με την αύξηση της αντοχής των ασθενών ή την εξάλειψη των ενοχλημάτων τους.

Η ασπιρίνη (ακετυλοσαλικυλικό οξύ), με την αντιαιμοπεταλιακή και αντιθρομβωτική της δράση, ελαττώνει τη θνητότητα του οξέος εμφράγματος κατά 28% και αν συγχρηρηθεί με θρομβολυτική αγωγή στο έμφραγμα του μυοκαρδίου το θεραπευτικό της αποτέλεσμα αθροίζεται με αυτό της θρομβολυτικής θεραπείας. Η χρόνια λήψη της σε μετεμφραγματικούς ασθενείς ελαττώνει την πιθανότητα νέου εμφράγματος σε ποσοστό 30% αλλά δε μειώνει το ποσοστό των θανάτων που προκαλούνται από τον παθογενετικό

μηχανισμό του οξέος στεφανιαίου συνδρόμου (απελευθέρωση αγγειοσπαστικών και θρομβωτικών παραγόντων από τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια). Στόχος της θρομβόλυσης στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου είναι η λύση του θρόμβου που αποφράσσει τον αυλό της στεφανιαίας αρτηρίας με την ενεργοποίηση των μηχανισμών αποδόμησης της ινικής. Συνοδεύεται από ελάττωση της θνητότητας του οξέος εμφράγματος σε ποσοστό 20%. Όμως λόγω των παρενεργειών της θρομβόλυσης θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η σχέση του αιμορραγικού κινδύνου του ασθενή και της ωφέλειας που επιδιώκεται. Στόχοι της αντιπηκτικής θεραπείας είναι η ενίσχυση του αποτελέσματος της θρομβόλυσης, ελαττώνοντας την πιθανότητα επαναθρομβώσεως των στεφανιαίων αρτηριών και παράλληλα, η αποτροπή θρομβώσεως των περιφερικών εν τω βάθει φλεβών σε ασθενείς με προδιάθεση ανάπτυξης θρόμβωσης καθώς και η ελάττωση πιθανότητας θρομβοεμβολικών επεισοδίων, όπως συμβαίνει σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή ή πρόσφατο ανεύρυσμα αριστερής κοιλίας. Η αντιθρομβωτική αγωγή στη στηθάγχη ενισχύεται με χορήγηση κλοπιδογρέλης καθώς και ανταγωνιστών των υποδοχέων IIβ/IIIα των αιμοπεταλίων (Αμπιξιμάμπη, Επτιφιματίδη, Τιροφιμπάνη). Επισημαίνεται ότι τα θρομβολυτικά φάρμακα δε θεωρούνται δραστικά στην αντιμετώπιση της ασταθούς στηθάγχης διότι ενώ προκαλούν λύση του θρόμβου, τα υπολείμματα του ανασυγκροτούνται. Αντίθετα τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα παρεμποδίζουν την ανασυγκρότηση του θρόμβου και οδηγούν στην οριστική λύση του.

Οι β-αδρενεργικοί αναστολείς θεωρούνται βασικό φάρμακο για τη στεφανιαία νόσο, παρεμποδίζοντας τη δράση των κατεχολαμινών στους β-αδρενεργικούς υποδοχείς, ελατώνοντας τις απαιτήσεις του μυοκαρδίου σε οξυγόνο καθώς και τη συσταλτικότητα του, βελτιώνοντας έτσι την περιεμφραγματική ισχαιμία. Επίσης ελατώνουν την καρδιακή συχνότητα και έτσι επηρεάζουν ενεργητικά το διπλό γινόμενο κατά την άσκηση (καρδιακή συχνότητα×συστολική πίεση). Με τις ανωτέρω δράσεις βελτιώνεται σημαντικά η αντοχή των ασθενών στην κόπωση. Η χορήγηση τους συνοδεύεται από μικρή ελάττωση της θνητότητας των ασθενών που αποδίδεται κυρίως στην ελάττωση του αριθμού των θανάτων από ρήξη τοιχωμάτων της καρδιάς. Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια συνιστάται χαμηλή δοσολογία και εξατομίκευση δόσεως λόγω της αρνητικής ινότροπης δράσεως των β-αναστολέων. Αντενδείξεις στη χορήγηση τους αποτελούν η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, η σοβαρή αθηροσκληρωτική νόσος των κάτω άκρων, η σοβαρού βαθμού καρδιακή ανεπάρκεια (στάδιο IV NYHA) καθώς και η σοβαρή βραδυκαρδία ή υπόταση.

Οι αναστολείς της δράσης του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης ή οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης μετά από χρόνια χορήγηση σε στεφανιαίους ασθενείς προκαλούν βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας με αποτέλεσμα την ελάττωση των σοβαρών επιπλοκών της στεφανιαίας νόσου. Δίνονται με προσοχή στην οξεία φάση του εμφράγματος του μυοκαρδίου κυρίως λόγω της συνοδού υπότασης που προκαλούν. Εντούτοις είναι αναμφισβήτητη η οφελιμότητα τους στο στάδιο σταθεροποίησης του ασθενούς (2-3 ημέρες από την έναρξη των συμπτωμάτων), οπότε θεωρείται ότι υποβοηθούν την αναδιαμόρφωση (remodeling) της αριστερής κοιλίας, με ελάττωση της πιθανότητας αναπτύξεως ανευρύσματος-διατάσεως της και κατά συνέπεια καρδιακής ανεπάρκειας. Οι ασθενείς που οφελούνται κυρίως από τη χρήση των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου είναι ασθενείς με πρόσθια εκτεταμένα εμφράγματα, ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, με ελαττωμένο κλάσμα εξώθησης <40% ή σημαντικές τμηματικές διαταραχές κινητικότητας της αριστερής κοιλίας καθώς και ασθενείς με μετρίου ή σοβαρού βαθμού ανεπάρκεια μιτροειδούς.

Η χρήση νιτροδών ενδοφλεβίως βελτιώνει τη συνυπάρχουσα περιεμφραγματική ισχαιμία και θεωρείται υποβοηθητική για την αντιμετώπιση της ισχαιμίας και της στηθάγχης, δεν παρατείνει όμως το προσδόκιμο της επιβίωσης. Τα νιτροδή δρουν ως αντιστηθαγγικά λόγω της διαστολής που προκαλούν στις στεφανιαίες αρτηρίες και στην παράπλευρη κυκλοφορία. Επίσης προκαλούν αγγειοδιαστολή όλων των αρτηριών και των φλεβών με αποτέλεσμα την ελάττωση της αρτηριακής και της φλεβικής πίεσης, οδηγώντας σε αντίστοιχη ελάττωση του προφορτίου και του μεταφορτίου της καρδιάς με τελικό αποτέλεσμα την ελάττωση του καρδιακού έργου και των αναγκών του μυοκαρδίου σε οξυγόνο.

Οι ανταγωνιστές ασβεστίου περιλαμβάνονται μεταξύ των φαρμάκων τα οποία είναι δυνατό να χορηγηθούν σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και ιδιαίτερα σε αυτούς που πάσχουν και από αρτηριακή υπέρταση. Η κύρια δράση τους είναι αγγειοδιασταλτική ενώ προκαλούν επίσης ελάττωση της συσταλτικότητας και της ταχύτητας αγωγής της διέγερσης στο μυοκάρδιο επειδή εμποδίζουν την είσοδο μέσα στο κύτταρο των ιόντων Ca^{2+} που ενεργοποιούν τη συστολή και την ηλεκτρική διέγερση του μυϊκού κυττάρου. Η αγγειοδιασταλτική τους δράση είναι ιδιαίτερα χρήσιμη όταν στο μηχανισμό της στηθάγχης επικρατεί ο σπασμός. Οι χρησιμοποιούμενοι σήμερα ανταγωνιστές ασβεστίου ανήκουν στην κατηγορία των διϋδροπυριδινών και των φαινυλαλκυλαμινών. Οι διϋδροπυριδίνες (νιφεδιπίνη, νικαρδιπίνη, αμιλοδιπίνη κλπ) έχουν κυρίως αγγειοδιασταλτική δράση και ελαττώνουν το μεταφορτίο της καρδιάς. Η δράση τους στη συσταλτικότητα και την αγωγιμότητα του μυοκαρδίου είναι πρακτικά μηδενική, αντίθετα με τη δράση της βεραπαμίλης και διλτιαζέμης, όπου η χορήγηση τους μπορεί να συνοδεύεται από ελάττωση της συσταλτικότητας, μείωση της καρδιακής συχνότητας και επιβράδυνση της αγωγής της διέγερσης. Για τους λόγους ο συνδυασμός βεραπαμίλης ή διλτιαζέμης και β-αναστολέων πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή για το φόβο πρόκλησης μεγάλης βραδυκαρδίας, υπότασης ή κολποκοιλιακού αποκλεισμού.

Η νικορανδίνη ανήκει στους ανταγωνιστές διαύλων K^{+} και προκαλεί χάλαση των λείων μυϊκών ινών με αποτέλεσμα την αγγειοδιαστολή των στεφανιαίων αρτηριών. Η χορήγηση της ενισχύει τον προστατευτικό μηχανισμό της ισχαιμικής προετοιμασίας του μυοκαρδίου ούτως ώστε να περιορίζεται η έκταση του εκδηλωμένου εμφράγματος. Τέλος, η χορήγηση οιστρογόνων σε γυναίκες με στεφανιαία νόσο, κατά την εμμηνοπαυσιακή περίοδο, σε δόσεις υποκατάστασης, προκαλεί επιβράδυνση της εξέλιξης της. Το μαγνήσιο και το κάλιο είναι φαρμακευτικές ουσίες που ενδείκνυνται σε περίπτωση εμφάνισης ηλεκτρολυτικών διαταραχών.

1.2.3. ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η χειρουργική επανααιμάτωση ενδείκνυται όταν τα αναμενόμενα οφέλη, αναφορικά με την επιβίωση ή την έκβαση (συμπτώματα, λειτουργική κατάσταση, και/ή ποιότητα ζωής) ξεπερνούν τις αναμενόμενες αρνητικές επιπτώσεις της διαδικασίας [18]. Η χειρουργική επανααιμάτωση των περιοχών του μυοκαρδίου είναι απόλυτα ενδεδειγμένη όταν επαπειλείται νέκρωση από οξεία θρόμβωση μιας στεφανιαίας αρτηρίας ή όταν η συσταλτικότητα της αριστερής κοιλίας είναι ελαττωμένη με κλάσμα εξωθήσεως <50%. Στην τελευταία περίπτωση, η επανααιμάτωση βελτιώνει τη συσταλτικότητα της αριστερής κοιλίας. Αντίθετα, η χρόνια στεφανιαία νόσος με φυσιολογική λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας χρήζει συντηρητικής αντιμετώπισης ανεξαρτήτως του αριθμού των προσβεβλημένων αρτηριών εκτός αν πρόκειται για νόσο στελέχους της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας. Ανεξάρτητα από τον τύπο της επανααιμάτωσης, ο στόχος είναι ο περιορισμός του χρόνου ισχαιμίας, που ορίζεται ως ο χρόνος από την έναρξη των συμπτωμάτων μέχρι την έναρξη της επανααιμάτωσης. Οι συνηθέστερες μέθοδοι επανααιμάτωσης είναι η αγγειοπλαστική και η CABG. Η πολλά υποσχόμενη μελέτη SYNTAX (Synergy between PCI with Taxus and Cardiac Surgery) δεν κατάφερε να καθιερώσει την CABG ως τη "χρυσή λύση" για τους ασθενείς με πολύπλοκη στεφανιαία νόσο, τόνισε όμως τη σημασία της εμπλοκής των επεμβατικών καρδιολόγων και των καρδιοχειρουργών στην απόφαση επανααιμάτωσης του μυοκαρδίου μεταξύ PCI και CABG. Η ίδια μελέτη χρησιμοποίησε ένα διαγνωστικό μέσο το SYNTAX score που βασίζεται σε εννέα ανατομικά κριτήρια, προκειμένου να εκτιμήσει την πολυπλοκότητα της στεφανιαίας νόσου [19].

1.2.3.1. Αγγειοπλαστική των στεφανιαίων αρτηριών

Συνίσταται στη συμπίεση εκ των έσω της αθηροσκληρωτικής πλάκας με στόχο τη διάνοιξη του στενωμένου αυλού της στεφανιαίας αρτηρίας, ενώ η αθηροσκληρωτική πλάκα υφίσταται ρήξη, συμπιέζεται, συνθλίβεται και ενσφηνώνεται στο τοίχωμα της αρτηρίας. Οι κυριότερες επιπλοκές της αγγειοπλαστικής είναι η οξεία απόφραξη της αρτηρίας και η επαναστένωση. Η οξεία απόφραξη της αρτηρίας συντελείται λόγω εκτεταμένου διαχωρισμού των χιτώνων της αρτηρίας κατά την αγγειοπλαστική. Η κατάληξη του διαχωρισμού είναι η απόφραξη του αυλού και το έμφραγμα του μυοκαρδίου και συνήθως ο ασθενής οδηγείται στο χειρουργείο επειγόντως για εγχείρηση CABG με στόχο την αποτροπή του εμφράγματος. Η επαναστένωση συντελείται προοδευτικά εντός 2-3 μηνών από την επέμβαση και οφείλεται κυρίως στην υπερπλασία των λείων μυϊκών ινών του τοιχώματος σε συνδυασμό με την οργάνωση της μετατραυματικής βλάβης. Το ποσοστό της επαναστένωσης ανέρχεται περίπου στο 12-30% των ασθενών.

Η χρήση μεταλλικών προθέσεων (stents) οι οποίες είναι ενσωματωμένες στον καθετήρα και τοποθετούνται στο τοίχωμα της αρτηρίας κατά την αγγειοπλαστική, σταθεροποιεί το τοίχωμα της αγγειοπλαστικής. Η τοποθέτηση τους αποτρέπει την απόφραξη της αρτηρίας εάν συμβεί περιορισμένης έκτασης διαχωρισμός και ελαττώνει σημαντικά το ποσοστό επαναστένωσης. Οι νεότερες μεταλλικές προθέσεις είναι επενδυμένες με κυτταροστατικά φάρμακα (π.χ ταξόλη) τα οποία αναστέλλουν τοπικά τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων με αποτέλεσμα το ποσοστό της επαναστένωσης να κατέρχεται στο 5-10%. Η επαναστένωση εμφανίζεται με συμπτωματολογία στηθάγχης και επιβάλλεται η εκτέλεση στεφανιογραφίας ενώ αντιμετωπίζεται στις περισσότερες περιπτώσεις με νέα αγγειοπλαστική, που συνοδεύεται από χαμηλότερα, συγκριτικά με την προηγούμενη αγγειοπλαστική, ποσοστά επαναστένωσης. Επίσης η αγγειοπλαστική αποτελεί μέθοδο αντιμετώπισης επαναστενωμένων ή θρομβωμένων φλεβικών μοσχευμάτων μετά από CABG, όπου ενώ είναι ανακουφιστική για τον ασθενή συνοδεύεται από υψηλό βαθμό επαναστένωσης ή απόφραξης του μοσχεύματος. Άλλες, τέλος, ενδαγγειακές τεχνικές που επιχειρήθηκαν για την αντιμετώπιση των στενώσεων ή των επαναστενώσεων των στεφανιαίων αρτηριών (αθηρεκτομή, αγγειοπλαστική Laser, ή τοπική ακτινοβολία με β ή γ ακτίνες) δεν απέδωσαν τα αναμενόμενα αποτελέσματα.

Απόλυτη ένδειξη αγγειοπλαστικής θεωρείται το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και ιδιαίτερα η μη ανατασσόμενη ασταθής στηθάγχη με επαιλούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου. Στην περίπτωση αυτή, η αγγειοπλαστική με παράλληλη τοποθέτηση προθέσεων (stent) σταθεροποιεί τη βλάβη, αποτρέπει την οξεία απόφραξη της στεφανιαίας αρτηρίας και διασώζει το μυοκαρδιακό ιστό, που χωρίς την παρέμβαση αυτή, θα κινδύνευε να νεκρωθεί. Αντίθετα, στη χρόνια στεφανιαία νόσο, η αγγειοπλαστική αποτελεί ανακουφιστική για τα συμπτώματα μέθοδο. Διενεργείται όταν η φαρμακευτική αγωγή δεν αντιμετωπίζει ικανοποιητικά τη χρόνια στηθάγχη. Παρά όμως την αποτελεσματικότητα της στην αντιμετώπιση της στηθάγχης, δε βελτώνει την επιβίωση των ασθενών με χρόνια στεφανιαία νόσο. Αντένδειξη της αγγειοπλαστικής είναι οι επιλεγμένες στενωτικές βλάβες μεγάλης έκτασης, καθώς και οι βλάβες στελέχους ή εγγύς του στομίου των στεφανιαίων αρτηριών. Σχετική αντένδειξη υπάρχει και για τους στεφανιαίους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, όπου το ποσοστό επαναστένωσης είναι 3-4 φορές υψηλότερο σε σχέση με μη διαβητικούς στεφανιαίους ασθενείς.

1.2.3.2. Χειρουργική θεραπεία της στεφανιαίας νόσου

Σκοπός της χειρουργικής θεραπείας είναι η πλήρης επανααιμάτωση του μυοκαρδίου μέσω της αύξησης της παροχής αίματος προς την ισχαιμική περιοχή. Σήμερα εκτός της παραδοσιακής χειρουργικής τεχνικής της CABG με τη βοήθεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας, που με την πρόοδο της τεχνολογίας και της καρδιοπροστασίας γίνεται όλο και πιο ασφαλής, έχουν αναπτυχθεί και εξελίσσονται και νέοι τρόποι χειρουργικών τεχνικών. Σ' αυτούς ανήκουν η στεφανιαία χειρουργική χωρίς εξωσωματική κυκλοφορία (OPCAB-off pump coronary artery bypass) και η ελάχιστα τραυματική στεφανιαία χειρουργική (MIDCAB-minimally invasive direct coronary bypass surgery). Η τελευταία καθιερώθηκε σε πολλά καρδιοχειρουργικά κέντρα σαν μέθοδος εκλογής σε επιλεγμένους ασθενείς για την επαναγγείωση του αριστερού πρόσθιου κατιόντα κλάδου με την αριστερή έσω θωρακική αρτηρία χωρίς εξωσωματική κυκλοφορία, διαμέσου περιορισμένης πλάγιας θωρακοτομής. Στα πλαίσια της παραπάνω τεχνικής αναπτύχθηκε η θωρακοσκοπική παράκαμψη του αριστερού πρόσθιου κατιόντα κλάδου με την αριστερή έσω θωρακική αρτηρία γνωστή και ως Video Assisted Coronary Artery Bypass Grafting που διενεργείται με εξωσωματική κυκλοφορία μέσω των μηριαίων αγγείων, χωρίς μέση στερνοτομή ή πλάγια θωρακοτομή αλλά με ειδικά εργαλεία που άγονται στη θωρακική κοιλότητα διαμέσου οπών (ports) του θωρακικού τοιχώματος. Οι τελευταίες τάσεις αφορούν την τεχνική MIDCAB (για την επαναγγείωση του αριστερού πρόσθιου κλάδου με την αριστερή έσω θωρακική αρτηρία) σε συνδυασμό με τη διαδερμική παρέμβαση άλλων στεφανιαίων αρτηριών (hybrid technique). Η επανααιμάτωση μυοκαρδίου με εφαρμογή Laser (Transmyocardial Laser Revascularization) αφορά ειδικές κατηγορίες ασθενών, διενεργείται με αριστερή πλάγια θωρακοτομή και βασίζεται στη δημιουργία πολλών ενδομυοκαρδιακών διαύλων στο ισχαιμικό μυοκάρδιο της κοιλίας με σκοπό την ανάπτυξη σε διάστημα λίγων ημερών νεόπλαστου τριχοειδικού δικτύου, που θα αυξήσει την αιμάτωση της περιοχής.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΑΟΡΤΟΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΠΑΡΑΚΑΜΨΗΣ

2.1. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Η χειρουργική επανααιμάτωση του μυοκαρδίου που επιτυγχάνεται με CABG είναι αναμφισβήτητα μία από τις πιο καταξιωμένες και αποτελεσματικές επεμβάσεις στην ιστορία της χειρουργικής και της ιατρικής γενικότερα. Το 1951, οι Vineberg και Miller συνέλαβαν την ιδέα της αύξησης της παροχής αίματος προς ισχαιμικό καρδιακό μυ με απευθείας εμφύτευση της έσω θωρακικής αρτηρίας στο μυοκάρδιο [20]. Η ανάπτυξη της στεφανιογραφίας συνέβαλε πολύ στην κατανόηση της περιοχής και έθεσε τις βάσεις για τη μελλοντική ανάπτυξη της χειρουργικής επανααιμάτωσης των στεφανιαίων [21]. Οι Murray και συν. το 1954 έθεσαν αρχικά τη θεωρητική βάση για απευθείας αναστόμωση στεφανιαίας αρτηρίας [22]. Οι πρώτες προσπάθειες επανααιμάτωσης ισχαιμικού μυοκαρδίου στα τέλη της δεκαετίας του 1950 και στις αρχές της δεκαετίας του 1960 εστιάζονταν σε απευθείας διορθωτική αποκατάσταση της στένωσης, είτε μέσω ενδαρτηρεκτομής [23], είτε μέσω πλαστικής της στεφανιαίας αρτηρίας με σύγκλειση της αρτηριοτομής με φλεβικό εμφύλωμα [24], είτε με συνδυασμό των ανωτέρω τεχνικών [25,26] χωρίς όμως καλά αποτελέσματα λόγω υψηλού ποσοστού επαναθρόμβωσης. Η πρώτη επιτυχής εγχείρηση επανααιμάτωσης αποδίδεται στον Kolleson το 1964, όπου χρησιμοποιήθηκαν και μαστικές αρτηρίες [27,28]. Στον ίδιο χρόνο, οι Garrett και De Bakey πραγματοποίησαν επιτυχώς χειρουργική επανααιμάτωση του μυοκαρδίου με ανεστραμμένη φλέβα στον πρόσθιο κατιόντα κλάδο (LAD), όχι με σκοπό τη θεραπεία αποφρακτικής στεφανιαίας νόσου αλλά για να σώσουν έναν ασθενή του οποίου τραυμάτισαν τυχαία τον LAD. Αυτή η επέμβαση ανακοινώθηκε αρκετά χρόνια αργότερα, όταν έγινε στεφανιογραφία και το μόσχευμα βρέθηκε ανοιχτό [29]. Οι Favalaro και Effer το 1967, πραγματοποιούν επιτυχή CABG [30], και στη συνέχεια, μέχρι το 1971, πραγματοποιούν πάνω από 700 επεμβάσεις αυτού του είδους [31], ενώ ο Green, το 1968, ανακοινώνει τη χρήση της μαστικής αρτηρίας ως ιδεώδες μόσχευμα σε αυτού του είδους τις επεμβάσεις [32]. Το 1971 περιγράφεται η τεχνική των διαδοχικών αναστομώνσεων (sequential grafts) [33].

Στην Ελλάδα, οι πρώτες εγχειρήσεις επανααιμάτωσης του μυοκαρδίου έγιναν το 1973 από τον καθηγητή Δ.Π. Λαζαρίδη στο Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ της Θεσ/νίκης [34]. Η δεκαετία του 1980 χαρακτηρίζεται όχι μόνο από τη ραγδαία εξάπλωση της χειρουργικής επανααιμάτωσης του μυοκαρδίου αλλά και από την επέκταση της σε ομάδες στεφανιαίων ασθενών υψηλού κινδύνου, γεγονός που αποδόθηκε στη βελτίωση των τεχνικών της αναισθησίας, των μηχανημάτων, των εργαλείων, των διαφόρων συσκευών, της χειρουργικής τεχνικής, της αυτοπεποίθησης και εμπειρίας των χειρουργών, της καλύτερης μετεγχειρητικής εντατικής παρακολούθησης και τέλος στις καλύτερες μεθόδους προστασίας του μυοκαρδίου, όπως η χρήση της ψυχρής αιματηρής καρδιοπληγίας από τον Buckberg το 1979. Τα τελευταία χρόνια επιβεβαιώνεται και στατιστικά η αύξηση των ασθενών υψηλού κινδύνου που φτάνουν στο χειρουργείο [35]. Οι δυο τελευταίες δεκαετίες χαρακτηρίζονται από μια σχετική επιβράδυνση της αριθμητικής ανόδου των επανααιμάτωσης στις Η.Π.Α. Οι λόγοι της κάμψης είναι σε κάποιο βαθμό ιατρικοί, όπως η αυξημένη δραστηριότητα της επεμβατικής καρδιολογίας με την εμφάνιση των ενδοναυτικών προθέσεων (stents) και σε κάποιο βαθμό σχετίζονται με μεταρρυθμίσεις στο υγειονομικό σύστημα όπως η εξάπλωση του ελεγχόμενου ανταγωνισμού (managed care) και οι περιορισμοί χρηματοδότησης.

2.2. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ-ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΕΠΑΝΑΙΜΑΤΩΣΗΣ

Οι ενδείξεις [36] για χειρουργική επαναϊμάτωση του μυοκαρδίου συνομίζονται ως εξής:

1. Ύπαρξη διαμετρικής στένωσης πάνω από 50% του κυρίου στελέχους της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας. Το παραπάνω αποτελεί ένδειξη χειρουργικής θεραπείας ανεξαρτήτως συμπτωμάτων ή ανεξαρτήτως ύπαρξης στένωσης άλλων αρτηριών (**Class I**).

2. Ύπαρξη νόσου τριών αγγείων, με επηρεασμένη τη λειτουργία της αριστερής κοιλίας και κλάσμα εξώθησεως μικρότερο του 50% (**Class I**).

3. Η νόσος τριών αγγείων με καλή λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας αντιμετωπίζεται και με ενδοαυλικά στηρίγματα-προθέσεις (stents). Ωστόσο, στη διεθνή βιβλιογραφία αναφέρεται ότι η χειρουργική αντιμετώπιση προσφέρει το πλεονέκτημα της καλύτερης επιβίωσης και των λιγότερων επεισοδίων στηθάγχης και εμφράγματος.

Οι στεφανιαίοι ασθενείς με νόσο στελέχους και νόσο τριών αγγείων αναμφισβήτητα θα ευεργετηθούν απ' τη χειρουργική επαναϊμάτωση. Σε νόσο δυο αγγείων με εγγύς βλάβες και ειδικότερα σε υψηλού κινδύνου αρρώστους, όπως με δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας, πολυαγγειακή νόσο, σακχαρώδη διαβήτη, προχωρημένη ηλικία, νεφροπάθειες κ.α. το πλεονέκτημα της χειρουργικής επαναϊμάτωσης είναι σαφές έναντι της φαρμακευτικής αγωγής. Σε όλες τις άλλες περιπτώσεις ασθενών με νόσο δύο αγγείων (περιφερικές βλάβες, χαμηλού κινδύνου ασθενείς) η αγγειοπλαστική έχει σαφείς ενδείξεις. Αναφορικά με τη νόσο ενός αγγείου, η χειρουργική θεραπεία δε χρειάζεται παρά μόνο αν η φαρμακευτική αγωγή αποτύχει και η αγγειοπλαστική είναι αδύνατο να επιτευχθεί ή έχει αποτύχει επίσης.

Οι ενδείξεις χειρουργικής θεραπείας σε ειδικές κατηγορίες αφορούν:

1. Σε ασταθή στηθάγχη, η αντιμετώπιση αρχίζει με φαρμακευτική αγωγή και στη συνέχεια, με βάση τα αποτελέσματα της στεφανιογραφίας, τίθενται οι ενδείξεις χειρουργικής θεραπείας ή αγγειοπλαστικής.

2. Η δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας αποτελεί ιδιαίτερη κατηγορία διότι συνοδεύεται από υψηλή θνητότητα και νοσηρότητα. Στους ασθενείς με στένωση της αριστερής στεφανιαίας, ή ισοδύναμης αυτής (εγγύς του LAD και εγγύς της περισπώμενης) καθώς και εγγύς του LAD με νόσο 2-3 αγγείων ενδείκνυται η χειρουργική επαναϊμάτωση (**Class I**), σαφώς καλύτερα της φαρμακευτικής αγωγής. Στην ομάδα των ασθενών με βιώσιμο και μη-συστολλό μυοκάρδιο αναμένονται καλά αποτελέσματα με τη χειρουργική θεραπεία (**Class IIa**).

3. Οι ασθενείς που έχουν υποστεί οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου αποτελούν μια ετερογενή ομάδα, των οποίων η θνητότητα εξαρτάται από τη θέση, την έκταση και τις επιπλοκές του εμφράγματος, όπως επίσης και από την ταχύτητα και το είδος της θεραπευτικής αγωγής που εφαρμόστηκε. Για τους ασθενείς αυτούς ισχύουν τα εξής:

- Τα μη επιπλεγμένα εμφράγματα μπορούν να προγραμματιστούν αργότερα, εφόσον δεν υπάρχει απόλυτη ένδειξη για επείγον χειρουργείο, όπως στην περίπτωση μετεμφραγματικής στηθάγχης και κριτικής στένωσης σε περιοχές του μυοκαρδίου εκτός εμφράγματος, με κίνδυνο επέκτασης και επανεμφάνισης εμφράγματος (**Class I**).

- Ασθενείς με έμφραγμα σε εξέλιξη, συνήθως έξι με οκτώ ώρες από την εμφάνιση των συμπτωμάτων, θεραπεύονται με επείγουσα θρομβόλυση ή αγγειοπλαστική. Σε αποτυχία τους επιβάλλεται χειρουργική αντιμετώπιση με στόχο τη διάσωση του μυοκαρδίου και τη διατήρηση τοπικής και σφαιρικής κινητικότητας του μυοκαρδίου (**Class IIa**).

- Ασθενείς με μετεμφραγματική στηθάγχη έχουν απόλυτη ένδειξη επείγουσας χειρουργικής επαναϊμάτωσης λόγω κινδύνου επέκτασης του εμφράγματος (**Class I**).

- Ασθενείς με αποτυχημένη αγγειοπλαστική και αιμοδυναμική αστάθεια έχουν σαφή ένδειξη επείγουσας χειρουργικής επανααιμάτωσης (**Class I**).
- Ασθενείς με ιστορικό CABG έχουν σαφή ένδειξη επανεγχείρησης αν υπάρχουν αθηροσκληρωτικά φλεβικά μοσχεύματα με στένωση μεγαλύτερη από 50% για την αιμάτωση του LAD (**Class IIa**) ή για μεγάλες περιοχές του μυοκαρδίου (**Class IIa**) καθώς και στηθάγχη ανθεκτική στη φαρμακευτική αγωγή (**Class I**).
- Ασθενείς με υπενδοκάρδια εμφράγματα επιβάλλεται να επανααιματοθούν επείγοντως λόγω υψηλού κινδύνου (**Class I**).
- Η κατηγορία ασθενών με έμφραγμα που παρουσιάζονται με καρδιογενή καταπληξία είναι πιο δύσκολη θεραπευτικά και διαγνωστικά. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε ανεπάρκεια της αντλίας όταν η έκταση του εμφράγματος είναι $\geq 40\%$ της αριστερής κοιλίας, ακόμα και με φυσιολογικά κλάσματα εξώθησης ή επίσης μπορεί να οφείλεται σε μηχανική επιπλοκή του εμφράγματος (ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας, μεσοκοιλιακή επικοινωνία ή διάτρηση αριστερής κοιλίας).
- Ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια που δεν ανευρίσκεται σπινθηρογραφικά ικανό βιώσιμο μυοκάρδιο αποτελούν αντένδειξη χειρουργικής επανααιμάτωσης. Υπό ορισμένες προϋποθέσεις οι ασθενείς υποβάλλονται σε μεταμόσχευση καρδιάς. Ασθενείς με στηθάγχη εκλυόμενη από σπασμό φυσιολογικών στεφανιαίων αρτηριών (variant angina ή στηθάγχη Prinzmetal), ασθενείς με συνυπάρχουσα δεξιά καρδιακή κάμψη και ασθενείς με συνύπαρξη προχωρημένης κακοήθους νεοπλασματικής νόσου με βραχύ προσδόκιμο επιβίωσης αποτελούν ομάδες χωρίς ένδειξη για χειρουργική επανααιμάτωση μυοκαρδίου. Η μεγάλη ηλικία και η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια δεν αποτελούν αντένδειξη επέμβασης, αλλά η δεύτερη θεωρείται σημαντικός επιβαρυντικός παράγοντας νοσηρότητας και θνητότητας. Η συνύπαρξη, τέλος, αθηρωματώσεως στις καρωτίδες δεν αποτρέπει την επέμβαση ενώ μπορεί να αντιμετωπισθεί ταυτόχρονα με την CABG.

2.3. ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΑΟΡΤΟΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΠΑΡΑΚΑΜΨΗΣ ΜΕ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ

2.3.1. ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ

Η μεγάλη ώθηση στην καρδιοχειρουργική δόθηκε από τη στιγμή που κατέστη δυνατή η απομόνωση του καρδιακού μυός από το κύκλωμα της μικρής και της μεγάλης κυκλοφορίας και η αντικατάσταση της από τη μηχανή της εξωσωματικής. Σκοπός της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης ή εξωσωματικής κυκλοφορίας, είναι να αντικαταστήσει προσωρινά την αναπνευστική και καρδιακή λειτουργία απομακρύνοντας την αιματική ροή από τα όργανα αυτά. Με τον τρόπο αυτό εξασφαλίζεται ήρεμο και αναίμακτο χειρουργικό πεδίο. Είναι το μηχανικό εκείνο σύστημα το οποίο υποκαθιστά τη λειτουργία της καρδιάς ως "αντλία" και των πνευμόνων ως "οξυγονωτή", πάγει το φλεβικό αίμα από τις δεξιές κοιλότητες, το οξυγονώνει και το επιστρέφει οξυγονωμένο στην ανιούσα αορτή. Προϋπόθεση βεβαίως για να συνδεθεί ο ασθενής με την εξωσωματική κυκλοφορία και πριν τοποθετηθούν οι αρτηριακές και φλεβικές κάνουλες, είναι να έχει λάβει προηγουμένως ηπαρίνη (ενδοβλεβίως ή στο δεξιό κόλπο) και να έχει ελεγχθεί η αδυναμία πλέον του αίματος του προς πήξη με ειδική δοκιμασία που εκτελείται στο χειρουργείο (activated clotting time, ACT).

Το 1953, για πρώτη φορά ο Gibbon JH χρησιμοποίησε επιτυχώς το σύστημα της εξωσωματικής κυκλοφορίας για τη σύγκλειση μεσοκολπικού ελλείμματος, ενώ ο Kirklin JW άρχισε δύο χρόνια αργότερα τη συστηματική χρήση του οξυγονωτή και της μηχανής της εξωσωματικής για την αντιμετώπιση

ασθενών με συγγενείς καρδιοπάθειες [37,38]. Μέχρι σήμερα έγιναν σημαντικές προσπάθειες για τη βελτίωση του συστήματος της εξωσωματικής κυκλοφορίας, με κύριο στόχο την κατασκευή υλικών με υψηλό βαθμό βιοσυμβατότητας και τη μείωση των επιπλοκών που παρατηρήθηκαν αρχικά. Η συνεχής μελέτη, η εφαρμογή μέτρων για την προστασία του μυοκαρδίου και ιδιαίτερα κατά την ισχαιμική περίοδο, καθώς και η βελτίωση της αναισθητικής τεχνικής κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας κατέστησαν μέχρι κάποιο βαθμό, τη μέθοδο ασφαλή. Ένα τυπικό κύκλωμα καρδιοπνευμονικής παράκαμψης αποτελείται από τη δεξαμενή φλεβικής επιστροφής (reservoir), από τον οξυγονωτή και τις συνδέσεις του με παροχές αερίων, από σειρά αντλιών και τις συνδέσεις τους και από συσκευή ανταλλαγής θερμότητας (heater-cooler). Το φλεβικό αίμα του ασθενή συλλέγεται στη δεξαμενή φλεβικής επιστροφής, στη συνέχεια οξυγονώνεται και επαναπροωθείται στο αρτηριακό σκέλος. Οι επιπλέον αντλίες χρησιμεύουν για την αναρρόφηση του αίματος από το χειρουργικό πεδίο (στεφανιαία αναρρόφηση), την αποσυμπίεση (venting) των κοιλιοτήτων που παρακάμπτονται (π.χ. δεξιάς κοιλίας, πνευμόνων, αριστερού κόλπου και αριστερής κοιλίας) και τη χορήγηση της καρδιοπληγίας. Η διάταξη αυτή επιτρέπει ανεξάρτητα από τη θέση σύνδεσης της με την κεντρική κυκλοφορία (π.χ. μηρο-μηριαίο ή αορτομηριαίο ή αορτο-κολπικό bypass) την εφαρμογή εγγύς αορτικού αποκλεισμού (aortic cross-clamping) και την παράκαμψη των ζωτικών οργάνων χωρίς να βλάπτεται η άρδευση και η οξυγόνωση των ιστών. Στην παραπάνω διάταξη μπορεί να επιλεγούν ποικιλία τροποποιήσεων που να είναι κατάλληλες για το ειδικό πρόβλημα μιας καρδιοχειρουργικής επέμβασης.

Η αντλία παροχής αρτηριακού αίματος, που είναι συνήθως συνεχούς (μη παλμικής ή μη σφυγμικής) ροής (pulsatile flow), έχει στόχο την προώθηση μέσω σωληνώσεων του οξυγονωμένου αίματος του οξυγονωτή προς το αρτηριακό σύστημα του αρρώστου, συνήθως στην ανιούσα αορτή ή στη μηριαία αρτηρία. Ένας πιο σύγχρονος τύπος αρτηριακής αντλίας είναι η φυγόκεντρη αντλία με την οποία η προώθηση του αρτηριοποιημένου αίματος γίνεται με περιστροφικές κινήσεις ομόκεντρων πτερυγίων τα οποία περιστρέφονται σε πλαστικό κώνο (αντλία Biomedicus) και συνήθως χρησιμοποιείται σε ασθενείς στους οποίους προβλέπεται παρατεταμένη διάρκεια εξωσωματικής κυκλοφορίας. Θεωρητικά προκαλούν λιγότερο τραυματισμό των παραγόντων του αίματος, αλλά είναι πιο περίπλοκες και φυσικά πιο ακριβές, για αυτό και δε χρησιμοποιούνται σε ευρεία κλίμακα. Οι αντλίες αυτές παρέχουν συνεχή αιματική ροή. Η εφαρμογή της σφυγμικής ροής (pulsatile flow) βρίσκει εφαρμογή τα τελευταία χρόνια με μελέτες να δείχνουν ότι είναι ιδιαίτερα χρήσιμη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε επεμβάσεις ανοικτής καρδιάς που βρίσκονται σε τελικό στάδιο καρδιακής ανεπάρκειας, με σύνδρομο χαμηλής καρδιακής παροχής, μεταβολική οξέωση και νεφρική ανεπάρκεια και απαιτούν παρατεταμένη υποστήριξη του κυκλοφορικού [39]. Για τη συνήθη κλινική εφαρμογή και διάρκεια εξωσωματικής κυκλοφορίας από 1-4 ώρες φαίνεται ότι η σφυγμική ροή δεν υπερέχει έναντι της συνεχούς [40]. Η παροχή αίματος από την αντλία στον ασθενή καθορίζεται με βάση τις μεταβολικές του ανάγκες που είναι ανάλογες της επιφάνειας σώματος και της θερμοκρασίας του (μια συστηματική θερμοκρασία 35-37°C και υπολογίζεται σε 2.2-2.4 L/min/m² επιφάνειας σώματος). Ρυθμίζεται από τον αριθμό των στροφών της κεφαλής της αντλίας και τη διάμετρο του σωλήνα της αρτηριακής παροχής.

Το φλεβικό αίμα άγεται από τις κοίλες φλέβες ή το δεξιό κόλπο, μέσω δύο ή ενός φλεβικών καθετήρων αντίστοιχα, παθητικά με τη βοήθεια της βαρύτητας και συγκεντρώνεται στο φλεβικό ρεζερβουάρ στο οποίο καταλήγει επίσης το αίμα από το χειρουργικό πεδίο και από τον καθετήρα αποσυμπίεσης (venting). Το φλεβικό αίμα αρτηριοποιείται μέσω διάχυσης O₂ στον οξυγονωτή και στη συνέχεια, αφού ρυθμιστεί η θερμοκρασία στα επιθυμητά επίπεδα και αφού περάσει από ειδικά φίλτρα για την κατακράτηση φυσαλίδων και μικροσωματιδίων, επιστρέφει με την αντλία παροχής αρτηριακού αίματος, στην ανιούσα αορτή ή στη μηριαία αρτηρία ή σε όποια μεγάλη αρτηρία έχει επιλεγεί για την παράκαμψη.

Η οξυγόνωση του φλεβικού αίματος γίνεται με οξυγονωτές οι οποίοι μπορούν να υποκαταστήσουν τη λειτουργία των πνευμόνων για περιορισμένο αλλά αρκετό για την ολοκλήρωση της επέμβασης χρονικό

διάστημα. Η σωστή τους λειτουργία προϋποθέτει ικανοποιητική οξυγόνωση του φλεβικού αίματος και απομάκρυνση του διοξειδίου του άνθρακα με ρύθμιση και διατήρηση της οξεοβασικής ισορροπίας. Δύο βασικοί τύποι οξυγονωτή χρησιμοποιούνται συχνά σήμερα. Σε περιορισμένη χρήση βρίσκονται οι "οξυγονωτές φυσαλίδων" στους οποίους η οξυγόνωση του αίματος επιτυγχάνεται με άμεση επαφή του αίματος με το οξυγόνο. Σοβαρό μειονέκτημα τους παραμένει ο τραυματισμός των έμμορφων στοιχείων του αίματος ενώ η χρονική διάρκεια λειτουργίας τους είναι σχετικά περιορισμένη. Σε μια άλλη κατηγορία οξυγονωτών, αυτούς που χρησιμοποιούν μεμβράνη, η ανταλλαγή αερίων γίνεται διαμέσου μεμβρανών που αποτελούνται από μεθυλοσιλικόνη ή από πολυπροπυλένιο με πολλούς μικροπόρους. Σήμερα βρίσκονται σε ευρεία κυκλοφορία οι "οξυγονωτές μεμβράνης" στους οποίους μεταξύ του αίματος και του χορηγούμενου οξυγόνου παρεμβάλλεται ημιδιαπερατή μεμβράνη μέσω της οποίας γίνεται η ανταλλαγή των αερίων. Τα πλεονεκτήματα τους συνοψίζονται στο ότι περιορίζουν σημαντικά την καταστροφή των ερυθρών και λευκών αιμοσφαιρίων, την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και εξουδετερώνουν εν πολλοίς τα εμβολικά επεισόδια. Η πλήρωση του οξυγονωτή και του κυκλώματος σωληνώσεων της εξωσωματικής μηχανής γίνεται συνήθως με κρυσταλλοειδή διαλύματα, που βελτιώνουν ρεολογικά την κυκλοφορία του αίματος, ελαττώνουν τη μηχανική καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων, περιορίζουν τη χορήγηση αίματος, διατηρούν τον αριθμό των αιμοπεταλίων, περιορίζουν τη μετεγχειρητική αιμορραγία και ελαττώνουν τη μεταβολική οξέωση, την περιφερική αγγειοσύσπαση και τις επιπλοκές από τους νεφρούς και τους πνεύμονες (σύνδρομο μετά από εξωσωματική κυκλοφορία/postperfusion syndrome) [39,41]. Η αιμοαραίωση όμως ελαττώνει την κολλοειδοσμοτική πίεση και προκαλεί μετακίνηση υγρών στο διάμεσο χώρο, με τελικό αποτέλεσμα την εμφάνιση οιδήματος στους πνεύμονες, στο μυοκάρδιο και στο εντερικό τοίχωμα ενώ τα υγρά επανεισέρχονται στον ενδοαγγειακό χώρο κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο.

Παράμετροι που παρακολουθούνται συνεχώς στη διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας είναι το ηλεκτροκαρδιογράφημα, η καρδιακή συχνότητα, η συστηματική αρτηριακή πίεση, η πίεση της πνευμονικής αρτηρίας ή του αριστερού κόλπου, η κεντρική φλεβική πίεση, η αρτηριακή παροχή της εξωσωματικής μηχανής, η παροχή των στεφανιαίων αναρροφήσεων, η θερμοκρασία σώματος της αρτηριακής παροχής και της φλεβικής επιστροφής, καθώς και η θερμοκρασία του νερού στη συσκευή υποθερμίας-επαναθέρμανσης. Τα αέρια αίματος, ο αιματοκρίτης, η συγκέντρωση του καλίου και του νατρίου στο αίμα, η διούρηση και ο βαθμός ηπαρινισμού του αίματος παρακολουθούνται περιοδικά.

2.3.2. ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ

Στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, κατά τη διάρκεια των χειρισμών είναι επιθυμητό ένα αναίμακτο και "ήσυχο" χειρουργικό πεδίο, που σημαίνει μια καρδιά κενή αίματος και χωρίς ηλεκτρική ή μηχανική δραστηριότητα. Η δυνατότητα διατήρησης ικανοποιητικού βαθμού πίεσης άρδευσης των στεφανιαίων καθώς επίσης και οξυγόνωσης του αίματος κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής, δημιουργούν τις καλύτερες δυνατές συνθήκες για ανάπαυση της καρδιάς και διατήρηση ισορροπίας μυοκαρδιακού οξυγόνου και ενεργειακών αποθεμάτων. Η καρδιοπληγία εξασφαλίζει μυοκάρδιο με ελάχιστες ανάγκες σε οξυγόνο, ούτως ώστε η άρδευση των στεφανιαίων να είναι δυνατόν να διακοπεί με την τοποθέτηση λαβίδας αποκλεισμού της αορτής, μεταξύ της εισόδου του αρτηριακού καθετήρα και της έκφυσης των στεφανιαίων αρτηριών. Αυτό από τη μια μεριά επιτρέπει την ύπαρξη αναίμακτου χειρουργικού πεδίου και από την άλλη αποτρέπει την είσοδο φυσαλίδων αέρος στη συστηματική κυκλοφορία όταν ανοίγουν οι αριστερές κοιλότητες της καρδιάς. Ο χειρισμός αυτός οδηγεί στο δύσκολο πρόβλημα της προφύλαξης και διατήρησης του σε ισχαιμία ευρισκόμενου μυοκαρδίου μέχρις ότου ολοκληρωθεί ο κύριος χειρουργικός χρόνος και αρθεί ο αποκλεισμός. Με τον όρο "προστασία του μυοκαρδίου" εννοούμε όλες εκείνες τις μεθόδους που εφαρμόζονται κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας και ιδιαίτερα στη φάση της ισχαιμίας

και έχουν στόχο τη διατήρηση της ακεραιότητας και λειτουργικότητας του μυοκαρδίου τόσο κατά την άμεση όσο και κατά την απώτερη μετεγχειρητική περίοδο. Οι Taber και συν. και οι Najafi και συν. επισημάναν το ρόλο της προστασίας του μυοκαρδίου διαπιστώνοντας ότι το σύνδρομο χαμηλής καρδιακής παροχής μετά από εφαρμογή εξωσωματικής κυκλοφορίας οφείλεται σε εκτεταμένη υπενδοκαρδιακή βλάβη ή νέκρωση, που προκαλείται κατά την ισχαιμική περίοδο λόγω κακής προστασίας [42,43].

Οι βλαπτικές επιδράσεις της ατελούς προστασίας του μυοκαρδίου μπορεί να εκδηλωθούν κατά τη φάση της επανακυκλοφορίας ή αμέσως μετά. Κατά τη διάρκεια της ισχαιμικής περιόδου, η εγκατάσταση της ασυστολίας μπορεί να συνοδεύεται από προοδευτική ανάπτυξη μιας τετανικής κατάστασης του ισχαιμικού μυός που καλείται "ισχαιμική σύσπαση του μυοκαρδίου" (ischemic contracture), που αποδίδεται σε αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης ασβεστίου στη μη συστελλόμενη ισχαιμική καρδιά, ενώ η κατάσταση τείνει να γίνει μη αντιστρεπτή καθώς παρατείνεται η ισχαιμία και μειώνεται ο ρυθμός παραγωγής νέων μορίων ATP. Είναι ενδεικτικό ότι η ισχαιμική σύσπαση του μυοκαρδίου αρχίζει, όταν η αερόβια γλυκόλυση καταστέλλεται, ενώ στην ακραία μορφή της αυτή η τετανική σύσπαση εκδηλώνεται με βαριά, ισχαιμική μυοκαρδιακή βλάβη που αναφέρεται με τον όρο "λιθοειδής καρδιά" (stone heart), που παρατηρείται μερικές φορές στη διάρκεια της επανακυκλοφορίας. Το οίδημα του μυοκαρδίου, η δυσλειτουργία του μυοκαρδίου χωρίς μόνιμες αλλοιώσεις καθώς και η νέκρωση αυτού θεωρούνται οι συχνότερες επιπτώσεις από την ατελή προστασία του μυοκαρδίου.

Οι O' Connor και συν. [44] σε μελέτη 8.641 ασθενών που υπεβλήθησαν σε στεφανιαία παράκαμψη αναφέρουν συνολική θνητότητα 4.48%. Η πλειονότητα (65%) των θανάτων αποδόθηκε σε μετεγχειρητική καρδιακή ανεπάρκεια. Η χρονική διάρκεια ισχαιμίας μετά από την οποία αναπτύσσεται μη αναστρέψιμη βλάβη των κοιλιών δεν είναι επακριβώς καθορισμένη. Η παρατήρηση ότι το υπενδοκάριο και οι υπερτροφικές κοιλίες [45] είναι περισσότερο ευάλωτα στην ισχαιμική βλάβη, οδήγησε στο συμπέρασμα ότι η δυσαναλογία μεταξύ προσφοράς ενέργειας και οξυγόνου στο μυοκάριο και των απαιτήσεων του μυοκαρδιακού κυττάρου σε ενέργεια και οξυγόνο, είναι ο κυριότερος μηχανισμός για τη μετα-ισχαιμική δυσλειτουργία.

Διάφορα μέτρα προστασίας έχουν εφαρμοστεί πειραματικά και κλινικά για την προφύλαξη του μυοκαρδίου. Στα γενικά μέτρα συμπεριλαμβάνονται ο περιορισμός του χρόνου ισχαιμίας (χρόνος ισχαιμίας 90-120 min είναι καλά ανεκτός όταν εφαρμόζεται σωστή προστασία), οι ήπιοι χειρισμοί για την αποφυγή κακώσεων, η επαρκής πίεση άρδευσης του μυοκαρδίου πριν και μετά τον αποκλεισμό της αορτής, για την εξασφάλιση ικανοποιητικής στεφανιαίας ροής και σωστής κατανομής του αίματος στο μυοκάριο, η παρεμπόδιση διάτασης της αριστερής κοιλίας, που επιτυγχάνεται με την αποσυμπίεσή της τοποθετώντας ειδικό καθετήρα (vent) για την αποφυγή υπενδοκαρδιακής ισχαιμίας, η αποφυγή κοιλιακής μαρμαρυγής ιδιαίτερα σε συνθήκες νορμοθερμίας καθώς και η εφαρμογή υποθερμίας τοπικής και συστηματικής. Η τοπική υποθερμία αρχίζει με τη σύγκλιση της ανιούσας αορτής με τη χορήγηση ψυχρής καρδιοπληγίας και τη συνεχή έγχυση ψυχρού φυσιολογικού ορού στην περικαρδιακή κοιλότητα, με τον έλεγχο της θερμοκρασίας να γίνεται με ειδικά θερμοηλεκτρόδια που τοποθετούνται σε διάφορες περιοχές του μυοκαρδίου, με αποτέλεσμα τη μείωση του μεταβολισμού και των ενεργειακών του απαιτήσεων και κατά συνέπεια τη μείωση της παραγωγής τοξικών προϊόντων μεταβολισμού. Η συστηματική υποθερμία επίσης είναι σημαντική για την προστασία του μυοκαρδίου. Η ολική καρδιοπνευμονική παράκαμψη με σύγκλιση των κοιλών φλεβών εμποδίζει την επαναθέρμανση της δεξιάς καρδιάς και προστατεύει από την εμφάνιση διαταραχών αγωγιμότητας, στη φάση επανακυκλοφορίας και στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο. Η βαθιά συστηματική υποθερμία (profound systemic hypothermia) περιορίζει δραστικά τόσο τις μεταβολικές ανάγκες του μυοκαρδίου στην ισχαιμική περίοδο όσο και του υπόλοιπου οργανισμού και εφαρμόζεται στη χειρουργική αορτής-τόξου και σε συγγενείς καρδιοπάθειες.

Στα ειδικά μέτρα προστασίας του μυοκαρδίου περιλαμβάνονται διάφορες τεχνικές καρδιοπληγικές και μη, μερικές από τις οποίες χρησιμοποιούνται σπάνια ή έχουν εγκαταλειφθεί. Στις μη καρδιοπληγικές τεχνικές ανήκει ο διαλείπων αορτικός αποκλεισμός με ταυτόχρονο ινιδισμό των κοιλιών (intermittent cross-clamping

with fibrillation), που αποτελεί μια από τις αρχικές τεχνικές καρδιοπραστασίας και πραγματοποιείται με τη χρήση μέτριας υποθερμίας (30-32°C) επιτρέποντας τη δημιουργία ενός "ήσυχου" χειρουργικού πεδίου (στη φάση της κοιλιακής μαρμαρυγής) αποφεύγοντας έτσι τις μεταβολικές διαταραχές που συμβαίνουν σε μεγαλύτερης διάρκειας περιόδους ισχαιμίας. Η διάρκεια του ινιδισμού εξαρτάται από το χρόνο εκτέλεσης των περιφερικών αναστομώνσεων, ενώ η εκτέλεση των κεντρικών αναστομώνσεων γίνεται με παλλόμενη την καρδιά και με τη χρήση μερικού αποκλεισμού της αορτής. Ο συνδυασμός μειωμένου κόστους και ικανοποιητικών επιπέδων καρδιοπροστασίας οδήγησε σε ανανέωση του ενδιαφέροντος για την τεχνική αυτή με καλά κλινικά αποτελέσματα [46,47]. Η συστηματική υποθερμία με εκλεκτικό ινιδισμό των κοιλίων (systemic hypothermia and elective fibrillatory arrest) είναι μια όχι και τόσο συχνά χρησιμοποιούμενη μη καρδιοπληγική τεχνική με κύρια στοιχεία τη συστηματική υποθερμία (28°C), τον εκλεκτικό ινιδισμό και τη συστηματική πίεση άρδευσης μεταξύ 80 και 100 mmHg. Παρουσιάζει ορισμένους περιορισμούς που αφορούν στην πιθανότητα αιματηρού χειρουργικού πεδίου κατά την επανααιμάτωση, στον αυξημένο μυϊκό τόνο κατά τη διάρκεια της κοιλιακής μαρμαρυγής που μπορεί να εμποδίσει τους χειρουργικούς χειρισμούς και επίσης στην αιμάτωση της υπενδοκάρδιας στοιβάδας που θεωρείται μειωμένη με αυτή την τεχνική [48].

2.3.2.1. ΔΙΑΛΥΜΑΤΑ ΚΑΡΔΙΟΠΛΗΓΙΑΣ

Τα καρδιοπληγικά διαλύματα αποσκοπούν στη διακοπή κάθε ηλεκτρικής και μηχανικής δραστηριότητας της καρδιάς, έχουν δε δύο λειτουργίες. Καταρχήν, με τη δημιουργία διαστολικής παύλας, ελαττώνουν την κατανάλωση οξυγόνου από το μυοκάρδιο στο 1/3 [49]. Κατά δεύτερον, δημιουργούν ένα μέσο το οποίο εξασφαλίζει την ακεραιότητα των κυττάρων. Χορηγούνται παράλληλα ή χωρίς ψύξη της καρδιάς με στόχο να διατηρηθούν σε υψηλό επίπεδο τα ενεργειακά αποθέματα του μυοκαρδίου, ώστε μετά την άρση του αποκλεισμού, η καρδιά να είναι έτοιμη να αναλάβει. Βασικό συστατικό της καρδιοπληγίας αποτελεί το κάλιο που παρεμποδίζει την κυτταρική εκπόλωση προκαλώντας ηλεκτρομηχανική πάυση της καρδιάς στη διαστολική φάση, ενώ έχουν προστεθεί και άλλες ουσίες και ηλεκτρολύτες σε άλλοτε άλλες πικνότητες και συνδυασμούς. Αναλόγως της σύστασης διακρίνουμε δυο είδη καρδιοπληγίας, την κρυσταλλοειδή και την αιματική καρδιοπληγία. Υπάρχουν δυο κύριες κατηγορίες κρυσταλλοειδών καρδιοπληγικών διαλυμάτων: τα "ενδοκυττάρια" και τα "εξωκυττάρια". Τα "ενδοκυττάρια", των οποίων η σύσταση θεωρείται παρόμοια προς τη σύσταση του ενδοκυττάριου υγρού, χαρακτηρίζονται από την απουσία ή τη χαμηλή συγκέντρωση νατρίου και ασβεστίου, προκαλούν ασυστολία λόγω ελάττωσης της διαφοράς συγκέντρωσης των ιόντων εκατέρωθεν της κυτταρικής μεμβράνης και μπορούν θεωρητικά να προκαλέσουν μυοκαρδιακή βλάβη κατά την επανακυκλοφορία από την αυξημένη παραγωγή ασβεστίου από το μυοκάρδιο, με την υποθερμία να ελαττώνει την επιπλοκή αυτή. Τα "εξωκυττάρια" διαλύματα περιέχουν σχετικά αυξημένες συγκεντρώσεις νατρίου, ασβεστίου και μαγνησίου, προκαλούν ασυστολία λόγω αυξημένης συγκέντρωσης του καλίου στο μυοκάρδιο και μπορεί να εμπλουτιστούν με διάφορους παράγοντες (στεροειδή, τοπικά αναισθητικά, αποκλειστές ασβεστίου, νιτρογλυκερίνη, μαννιτόλη, αδενοσίνη, αλυσίδες αμινοξέων). Και τα δυο είδη διαλυμάτων αποφεύγουν συγκεντρώσεις καλίου μεγαλύτερες των 40 mmol/L (διακύμανση από 10-40 mmol/L), περιέχουν συνήθως διττανθρακικά ως ρυθμιστικό διάλυμα και θεωρούνται ωσμωτικώς ισορροπημένα. Η χορήγηση ψυχρής κρυσταλλοειδούς καρδιοπληγίας, θερμοκρασίας 4°C, αρχίζει αμέσως μετά τη σύγκλειση της αορτής, με την καρδιά πάλλουσα και άδεια, σε ποσότητα 800-1000 ml, σε διάστημα 2-4min. Κάθε 20min συνιστάται η συμπληρωματική χορήγηση καρδιοπληγίας για τη διατήρηση της υποθερμίας, την παράταση της καρδιακής ασυστολίας και την έκπλυση του μυοκαρδίου από τα τοξικά προϊόντα του μεταβολισμού.

Κατά την αιματική καρδιοπληγία χορηγείται αίμα που λαμβάνεται απευθείας από το κύκλωμα της εξωσωματικής κυκλοφορίας, το οποίο εμπλουτίζεται με κρυσταλλοειδές διάλυμα που περιέχει ηλεκτρολύτες

(κυρίως κάλιο και μαγνήσιο) σε διάφορες συγκεντρώσεις. Το pH αυτής της καρδιοπληγίας ανέρχεται σε 7.8 και η συγκέντρωση του καλίου περίπου 30 mmol/L. Η αναλογία μεταξύ αίματος/κρυσταλλοειδούς διαλύματος ποικίλλει από 8:1, 4:1, και 2:1 και εξαρτάται από τον αιματοκρίτη του ασθενούς. Εάν, για παράδειγμα, ο αιματοκρίτης του αυτόλογου αίματος του συστήματος της εξωσωματικής είναι 30 τότε το χορηγούμενο μίγμα της ψυχρής καρδιοπληγίας υπολογίζεται περίπου 27, 24, και 20 ανάλογα. Η αιματική καρδιοπληγία χρησιμοποιείται ολοένα και περισσότερο από την πειστική διαπίστωση ότι μειώνει τη μυοκαρδιακή βλάβη κατά το χρόνο αποκλεισμού της αορτής. Από την πρόσφατη βιβλιογραφία [50] η αιματική καρδιοπληγία σε σχέση με την κρυσταλλική έχει υπεροχή στη μείωση των ριζών οξυγόνου που προέρχονται από τα ουδετερόφιλα. Σημαντικό πλεονέκτημα της αιματικής καρδιοπληγίας αποτελεί η παρουσία στα ερυθρά αιμοσφαίρια της καταλάσης και γλουταθειόνης που δρουν ως εκκαθαριστές (scavengers) των ελεύθερων ριζών οξυγόνου [51]. Τα παραπάνω επιβεβαιώνονται και επεκτείνονται από τη μελέτη CABG Patch trial [52], υποδεικνύοντας ότι στους ασθενείς που χορηγείται κρυσταλλική καρδιοπληγία, σε σχέση με την αιματική, παρατηρούνται στατιστικά σημαντικά περισσότεροι διεγχειρητικοί θάνατοι (2% έναντι 0.3%), μετεγχειρητικό Q EM (10% έναντι 2%), καρδιογενής καταπληξία (13% έναντι 7%) και μετεγχειρητικές ανωμαλίες του συστήματος αγωγής (21.6% έναντι 12.4%).

Η θερμοκρασία του μίγματος μπορεί να είναι χαμηλή (ψυχρή αιματική καρδιοπληγία) ή να είναι στη θερμοκρασία σώματος (θερμή αιματική καρδιοπληγία), ενώ υπάρχει και ο συνδυασμός ψυχρής (4-10°C) και θερμής (37°C) αιματικής καρδιοπληγίας. Η ψυχρή αιματική καρδιοπληγία αποτελεί την πιο συχνά εφαρμοζόμενη τεχνική, και συνήθως εφαρμόζεται με το συνδυασμό αυτόλογου αίματος, που συλλέγεται από το κύκλωμα της εξωσωματικής κυκλοφορίας, ενώ ο ασθενής βρίσκεται υπό εξωσωματική κυκλοφορία, και κρυσταλλοειδούς διαλύματος. Το διάλυμα αυτό περιέχει κάλιο για την ηλεκτρομηχανική καρδιακή πάυση, σε συγκέντρωση 30 mmol/L περίπου, διττανθρακικά ή τρι-υδροξυμεθυλ-αμινομεθάνιο (tham), με στόχο τη διατήρηση αλκαλικού pH (7.8 περίπου), και διάλυμα κιτρικού-φωσφορικού και δεξτρόζης (CPD) για την ελάττωση του ιονισμένου ασβεστίου. Η μέθοδος αυτή δίνει τη δυνατότητα της περιοδικής χορήγησης οξυγόνου στο ισχαιμικό μυοκάρδιο με αποτέλεσμα να διατηρείται ως ένα βαθμό ο αερόβιος μεταβολισμός του. Μπορεί να ελαττώσει την αιμοαραίωση όταν χρησιμοποιούνται μεγάλοι όγκοι καρδιοπληγίας και έχει πολύ καλή ρυθμιστική ικανότητα και ωσμωτικές ιδιότητες. Δίνει τέλος τη δυνατότητα εκκαθάρισης των ελεύθερων ριζών του οξυγόνου από τα ερυθρά αιμοσφαίρια της καρδιοπληγίας, με τη βοήθεια αντιοξειδωτικών ουσιών που περιέχουν, με επακόλουθο την ελάττωση του οξειδωτικού stress [51]. Τα αποτελέσματα αυτής της τεχνικής φαίνονται ιδιαίτερα θετικά για ασθενείς που απαιτείται παρατεταμένος χρόνος ισχαιμίας, καθώς και σε ασθενείς με σημαντικό βαθμό δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Μειονέκτημά της θεωρείται η εμφάνιση αρρυθμιών βραχείας διάρκειας ενώ με την εφαρμογή της μειώθηκε η συχνότητα διεγχειρητικού εμφράγματος καθώς και η περιεγχειρητική θνητότητα των επεμβάσεων επαναμιάτωσης με χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας.

2.3.2.2. ΤΡΟΠΟΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΚΑΡΔΙΟΠΛΗΓΙΑΣ

Η χορήγηση της καρδιοπληγίας γίνεται μετά τον αποκλεισμό (σύγκλειση) της ανιούσης αορτής και μπορεί να γίνει είτε στη ρίζα της αορτής είτε άμεσα στα στεφανιαία στόμια είτε και διαμέσου των παρακαμπτηρίων μοσχευμάτων μετά τη διενέργεια των περιφερικών αναστομών (ορθόδρομη χορήγηση καρδιοπληγίας-antegrade), είτε διαμέσου του στεφανιαίου κόλπου (παλινδρομη χορήγηση καρδιοπληγίας-retrograde). Ανάλογα με το είδος της επέμβασης, η καρδιοπληγία μπορεί να χορηγηθεί και με συνδυασμό των παραπάνω μεθόδων. Παρόλο που όλες οι μέθοδοι χορήγησης θεωρούνται ικανοποιητικές είναι δύσκολη η σύγκριση μεταξύ τους, λόγω της συμμετοχής μεγάλου αριθμού παραγόντων, όπως η σύνθεση των διαλυμάτων, η θερμοκρασία τους, η διάρκεια και η πίεση έγχυσης, ο τύπος και η πολυπλοκότητα της επέμβασης καθώς και ο προβλεπόμενος σε σχέση με τον πραγματικό χρόνο αποκλεισμού της αορτής.

Η τεχνική της παλίνδρομης (ανάδρομη-retrograde) έγχυσης υγρών μέσω του στεφανιαίου κόλπου σαν ιδέα ανήκει στον Pratt (1898), ωστόσο αναπτύχθηκε 60 χρόνια αργότερα. Η χορήγηση καρδιοπληγίας επιτυγχάνεται είτε με υπό άμεση όραση καθετήρα στο στεφανιαίο κόλπο, είτε συχνότερα, με τυφλή προώθηση ενός ειδικού καθετήρα στο στεφανιαίο κόλπο, είτε τέλος εμμέσως με έγχυση στο δεξιό κόλπο αφού περιβρογχιστούν οι κοίλες φλέβες και αποκλειστεί η πνευμονική αρτηρία. Μπορεί αυτή η τεχνική χορήγησης καρδιοπληγίας να χρησιμοποιηθεί μόνη της ή σε συνδυασμό με τη χορήγηση καρδιοπληγίας στη ρίζα της αορτής. Στα κύρια πλεονεκτήματα της ανήκουν η δυνατότητα για λιγότερες διακοπές στη συνεχή χορήγηση της, εξασφάλιση περισσότερο ομοιογενούς κατανομής των καρδιοπληγικών διαλυμάτων κυρίως σε περιοχές της καρδιάς που αιματώνονται από στενωμένες ή πλήρως αποφραγμένες αρτηρίες διότι τα διαλύματα κατανέμονται στην καρδιά διαμέσου του φλεβικού συστήματος. Η τεχνική έχει ένδειξη στις επανεπεμβάσεις, όπου υπάρχει κίνδυνος διάτρησης της δεξιάς κοιλίας κατά τη λύση των συμφύσεων. Επίσης στη χειρουργική της μιτροειδούς βαλβίδας, όπου οι επανειλημμένες συμπληρωματικές χορηγήσεις συμβατικής καρδιοπληγίας για τη λύση εκτεταμένων συμφύσεων καρδιάς-περικαρδίου αυξάνουν τον κίνδυνο εμβολικών επεισοδίων στεφανιαίων αρτηριών με αέρα. Βασική ένδειξη για την παλίνδρομη χορήγηση καρδιοπληγίας αποτελούν οι περιπτώσεις στεφανιαίας νόσου με κεντρικές στενώσεις αιμοδυναμικά σημαντικές. Με αυτή τη μέθοδο προστατεύεται όλη η μάζα του μυοκαρδίου που θεωρητικά, λόγω των στενώσεων η πλημμελής προστασία δε μπορεί να αποκλεισθεί εφ'όσον το καρδιοπληγικό διάλυμα χορηγείται ορθόδρομα. Παρόλα όσα αναφέρθηκαν όμως, η τεχνική αυτή παρουσιάζει και ορισμένους περιορισμούς. Τεχνικές δυσκολίες κατά την τοποθέτηση του καθετήρα χορήγησης και διατήρηση χαμηλών πιέσεων (<40 mmHg), ώστε να προληφθεί η περιαγγειακή αιμορραγία και το περιαγγειακό οίδημα, απαιτούνται. Επιπλέον η τεχνική αυτή έχει μειωμένη αποτελεσματικότητα, καθώς μια ποσότητα αιματικής καρδιοπληγίας εκτρέπεται απευθείας στις κοιλίες μέσω των θεβησιανών αγγείων και του αρτηριο-κολποειδικού δικτύου. Διάφορες πειραματικές και κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η παλίνδρομη καρδιοπληγία επηρεάζει δυσμενώς τη λειτουργικότητα της δεξιάς κοιλίας προκαλώντας οξεία παθητική διάταση της. Αυτό μπορεί να αποδοθεί στις διαφορές της φλεβικής ανατομίας της καρδιάς και μπορεί να σχετίζεται με το γεγονός ότι η πρόσθια περιοχή της δεξιάς κοιλίας δεν παροχετεύεται στο στεφανιαίο κόλπο. Έτσι μπορεί να εξηγηθεί η ετερογενής κατανομή καρδιοπληγικών διαλυμάτων με αυτή την τεχνική και πιθανώς η μειωμένη προστασία του μυοκαρδίου. Πειραματική έρευνα στην οποία χρησιμοποιήθηκαν διάφορες μέθοδοι χορήγησης καρδιοπληγίας (διαλείπουσα-συνεχής) παρουσίασαν καλύτερα αποτελέσματα αναφορικά με την προστασία της δεξιάς κοιλίας, με τη διαλείπουσα χορήγηση της στο δεξιό κόλπο να υπερισχύει [53]. Για να ξεπεραστούν οι αδυναμίες τόσο της ορθόδρομης όσο και της παλίνδρομης χορήγησης της αιματικής καρδιοπληγίας σε πολλά Καρδιοχειρουργικά Κέντρα καθιερώθηκε στην κλινική πράξη ο συνδυασμός των δύο αυτών μεθόδων [54]

2.3.2.3. ΦΑΣΗ ΜΥΟΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΕΠΑΝΑΙΜΑΤΩΣΗΣ

Βλάβες από επαναιμάτωση (reperfusion injuries) ονομάζονται οι δομικές λειτουργικές βλάβες που οφείλονται στην ενεργοποίηση διαφόρων μηχανισμών κατά τη φάση της επαναιμάτωσης και οι οποίες συμπληρώνουν μόνιμα ή παροδικά τις ισχαιμικές βλάβες. Διακρίνονται σε τέσσερις τύπους: στον κυτταρικό θάνατο από επαναιμάτωση, στις αγγειακές βλάβες από επαναιμάτωση, στις αρρυθμίες από επαναιμάτωση και στη μυοκαρδιακή αποπληξία (stunned myocardium). Η επαναιμάτωση οριακά βιώσιμων μυοκαρδιακών κυττάρων δίνει τη "χαριστική βολή" οδηγώντας στο θάνατο τους, με αύξηση του κυτταρικού οιδήματος και ρήξη της κυτταρικής μεμβράνης. Ωστόσο, σύμφωνα με την επικρατέστερη άποψη τα παραπάνω γεγονότα δε συνιστούν βλάβη από επαναιμάτωση αυτή καθ' αυτή, αλλά εκφράζουν τη βαρύτητα του ισχαιμικού τραύματος που προηγήθηκε. Η φιλοσοφία των μελετών αυτών στηρίζεται στην άποψη ότι, αν μια ουσία που χορηγείται με σκοπό να μετριάσει το βαθμό έκφρασης κάποιου πιθανολογούμενου

βλαπτικού παράγοντα επαναμιάτωσης, πετύχει τη μείωση του εμφράγματος σε μεγαλύτερο βαθμό από την τροποποιημένη επαναμιάτωση, τότε το ποσοστό της νέκρωσης πρέπει να αποδοθεί στην επαναμιάτωση αυτή καθαυτή [5]. Όχι μόνο τα μυοκαρδιακά κύτταρα αλλά και τα ενδοθηλιακά κύτταρα των μικρών αγγείων εμφανίζουν εξαιρετική ευαισθησία στην υποξία, με την παρατεταμένη ισχαιμία να μεταβάλλει τα δυναμικά της μεμβράνης, να προκαλεί ενδοκυττάριο οίδημα και να αποσυνθέτει τελικά την κυτταροσκελετική οργάνωσή τους. Η δομική καταστροφή και λειτουργική ανεπάρκεια των αγγείων εκφράζεται κλινικά κατά την προσπάθεια επαναμιάτωσης με τα φαινόμενα της μη επαναροής (no reflow phenomenon) και της ενδοεμφραγματικής αιμορραγίας, τα οποία χαρακτηρίστηκαν ως βλάβες από επαναμιάτωση, επειδή είναι δυνατό η ζώνη μη επαναροής και οι λειτουργικές δυνατότητες της μικροκυκλοφορίας να επιδεινωθούν με τη χρονική εξέλιξη της επαναμιάτωσης [56,57,58]. Η αρρυθμογένεση του συνδρόμου ισχαιμίας-επαναμιάτωσης αποδίδεται κυρίως στην παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου, στην αυξημένη ενδοκυττάρια συγκέντρωση ασβεστίου, και στην απότομη μείωση της συγκέντρωσης καλίου και πρωτονίων που επιτυγχάνεται με την επαναμιάτωση, ενώ προδιαθεσικοί παράγοντες θεωρούνται η ταχυκαρδία προ και μετά την επαναμιάτωση, το μέγεθος της ισχαιμικής περιοχής και η απότομη αποκατάσταση της αρτηριακής ροής [59,60,61,62]. Η μηχανική μυοκαρδιακή λειτουργία που επιμένει μετά την έναρξη της επαναμιάτωσης παρά την απουσία μη αναστρέψιμων βλαβών και παρά την πλήρη αποκατάσταση της αρτηριακής ροής ορίζεται ως μυοκαρδιακή αποπληξία, ενώ μερικοί συμπληρώνουν τον ορισμό με την αναφορά στην ικανότητα του απόπληκτου μυοκαρδίου να ανταποκρίνεται στη χρήση ινοτρόπων παραγόντων, κάτι που δε συμβαίνει με το "εν υπνώσει μυοκάρδιο" (hibernating myocardium), το σιωπηρά ισχαιμικό και το εμφραγματικό μυοκάρδιο [63]. Το φαινόμενο αυτό αποδίδεται στην παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου και στη διαταραχή του μεταβολισμού του ασβεστίου. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, η αναστρέψιμη μηχανική δυσλειτουργία του μυοκαρδίου μετά από CABG είναι καλά ανεκτή και δε χρήζει ιδιαίτερης αντιμετώπισης, ωστόσο σε μερικές περιπτώσεις το φαινόμενο μπορεί να επηρεάσει σημαντικά τη λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας με εμφάνιση αιμοδυναμικής αστάθειας που μπορεί να απαιτήσει υψηλές δόσεις ινοτρόπων ή/και μηχανική υποστήριξη, με τη συμμετοχή του φαινομένου στην αύξηση της νοσηρότητας και της θνητότητας [64,65].

Με τα παραπάνω τονίζεται το πόσο σημαντική είναι η φάση της επανακυκλοφορίας. Σ' αυτή τη φάση επαναθερμαίνεται ενεργητικά ο ασθενής εφόσον έχει εφαρμοστεί υποθερμία, με τη θερμοκρασία να ανέρχεται στους 37°C πριν την αποδέσμευση από την εξωσωματική κυκλοφορία. Μετά την αποσύνδεση και μέχρι τη σύγκλιση του στέννου, η θερμοκρασία κατέρχεται βραδέως, λόγω ανακατανομής από το κεντρικό διαμέρισμα της κυκλοφορίας και τους αγγειοβριθείς ιστούς προς τον πυρήνα του σώματος. Ο κίνδυνος διαταραχών πηκτικού μηχανισμού και εμφάνισης μετεγχειρητικής αιμορραγίας είναι εξαιρετικά πιθανός στην περίοδο αυτή λόγω της χαμηλής θερμοκρασίας. Λίγο πριν την έναρξη της επανακυκλοφορίας ελέγχονται η οξυοβασική ισορροπία και τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης και γίνονται οι σχετικές διορθώσεις. Τονίζεται ότι με τα μέτρα αυτά διευκολύνεται η μεταφορά του οξυγόνου στο μυοκάρδιο και εμποδίζεται η κατασταλτική δράση της μεταβολικής οξέωσης σε αυτό. Η αρτηριακή παροχή της εξωσωματικής μηχανής, μετά την άρση αποκλεισμού της αορτής, ρυθμίζεται ώστε να διατηρεί μέση αρτηριακή πίεση 75-80 mm Hg, διότι τιμές >100 mm Hg ενοχοποιούνται για την εμφάνιση μυοκαρδιακού οιδήματος. Η παραμονή καρδιοπληγίας στο κύκλωμα της εξωσωματικής αυξάνει τη συγκέντρωση K⁺ στο αίμα επηρεάζοντας δυσμενώς τη λειτουργικότητα του μυοκαρδίου και την αγωγιμότητα του ερεθισματοπαγού συστήματος. Ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις πέραν των 5-7 min μετά την έναρξη της επανακυκλοφορίας, οφείλονται συνήθως σε παρουσία φυσαλίδων αέρα στις στεφανιαίες αρτηρίες, ενώ η εμφάνιση βραδυκαρδίας μπορεί να επιμένει και να σχετίζεται με την προεγχειρητική λήψη β-αναστολέων και αντιμετωπίζεται με την εφαρμογή προσωρινής βηματοδότησης. Μετά από ολιγόλεπτη υποστήριξη του κυκλοφορικού διενεργείται σταδιακή αποσύνδεση από τη μηχανή της εξωσωματικής κυκλοφορίας με συνεχή παρακολούθηση του ηλεκτροκαρδιογραφήματος και διαφόρων άλλων αιμοδυναμικών παραμέτρων.

2.3.3. ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Με την έναρξη της εξωσωματικής κυκλοφορίας η συστηματική αρτηριακή πίεση παρουσιάζει για βραχύ χρονικό διάστημα πτώση που σχετίζεται με την ελαττωμένη γλοιότητα εξαιτίας της αιμοαραίωσης από τον όγκο του κυκλώματος της εξωσωματικής και στη συνέχεια ανέρχεται σταδιακά για να επανέλθει στα προηγούμενα επίπεδα. Τονίζεται ότι η συστηματική αρτηριακή πίεση επηρεάζεται από την αρτηριακή παροχή της εξωσωματικής μηχανής, από τη γλοιότητα του αίματος στο μέτρο της οποίας σημαντικός καθοριστικός παράγοντας είναι ο αιματοκρίτης του ασθενή, καθώς και από τον τόνο των αγγείων. Επειδή στην εξωσωματική κυκλοφορία η ροή του αίματος ρυθμίζεται από τον τεχνικό του μηχανήματος της εξωσωματικής, οι συνολικές περιφερικές αντιστάσεις είναι ο μόνος φυσιολογικός παράγοντας ρύθμισης της συστηματικής αρτηριακής πίεσης. Οι συστηματικές περιφερικές αντιστάσεις με την έναρξη της εξωσωματικής κυκλοφορίας σε νορμοθερμία ή ελαφρά υποθερμία ελαττώνονται σημαντικά, στη συνέχεια αυξάνονται προοδευτικά και μπορεί να ξεπεράσουν τις φυσιολογικές τιμές, ιδιαίτερα στους στεφανιαίους ασθενείς, ενώ ο φλεβικός τόνος αυξάνει κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής και παραμένει υψηλός και μετά το πέρας αυτής.

Η άρδευση του εγκεφάλου φυσιολογικά προστατεύεται με αυτορρυθμιστικούς μηχανισμούς. Η συσχέτιση μεταξύ εγκεφαλικής αιματικής ροής (CBF) και του κυριότερου καθοριστικού παράγοντα αυτής που είναι η κατανάλωση οξυγόνου από τον εγκέφαλο (CMRO₂) αναφέρονται ως "flow metabolism coupling" και αποτελεί καθοριστικό παράγοντα της εγκεφαλικής αυτορρύθμισης. Η εγκεφαλική αυτορρύθμιση καθιστά την CBF ανεξάρτητη της πίεσης άρδευσης του εγκεφάλου (CPP= μέση αρτηριακή πίεση-ενδοκράνια πίεση), όταν η τελευταία κυμαίνεται μεταξύ 50-150 mmHg. Σε φυσιολογικά άτομα, στην παραπάνω περιοχή μέσω συστηματικών πιέσεων, η CBF ρυθμίζεται με βάση την CMRO₂. Όταν οι τιμές της CPP βρίσκονται έξω από τα αυτορυθμιζόμενα όρια, η CBF εξαρτάται άμεσα από την CPP. Σε καταστάσεις όπου η CPP ελαττώνεται πέρα από το κατώτερο όριο αυτορρύθμισης (50 mmHg) η CBF ελαττώνεται προοδευτικά. Με βάση τα παραπάνω η εγκεφαλική αυτορρύθμιση φαίνεται να χάνεται στις τιμές 55-60 mmHg κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας σε μέτρια υποθερμία και με τιμή αιματοκρίτη κάτω από 24%. Η CBF μπορεί να είναι επαρκής και σε χαμηλότερες πιέσεις, αλλά μια προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη έδειξε ότι το ποσοστό νοσηρότητας-θνητότητας παρουσιάστηκε χαμηλότερο με τιμές μέσης αρτηριακής πίεσης περίπου 70 mm Hg σε σχέση με την τιμή των 60 mmHg [66].

Σε γηριατρικούς ασθενείς με συνοδό αγγειακή νόσο ή και υπέρταση, η μέση αρτηριακή πίεση διατηρείται στα επίπεδα των 70-80 mmHg στους 37°C. Μέση αρτηριακή πίεση μικρότερη των 30 mm Hg θεωρείται ανεπαρκής για την άρδευση ζωτικών οργάνων, ενώ η χρονική παράταση της υπότασης μπορεί να οδηγήσει σε μη αναστρέψιμες βλάβες. Η υπόταση κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας μπορεί να είναι αποτέλεσμα είτε της αιμοαραίωσης που προκαλεί ελάττωση των συστηματικών περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων, είτε της ελαττωμένης συγκέντρωσης κατεχολαμινών στο πλάσμα.

Με την έξοδο από την εξωσωματική (weaning from by-pass), το μυοκάρδιο χρειάζεται χρόνο για να αναλάβει από την καρδιοπληγία που του έχει χορηγηθεί, πράγμα που επιτυγχάνεται όταν το έργο της καρδιάς ελαχιστοποιείται με την παροχή οξυγόνου να είναι αυξημένη. Αυτό απαιτεί ελάττωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης με τη διατήρηση επαρκούς διαστολικής αρτηριακής πίεσης. Κατά το weaning from by-pass, ιδανικές συνθήκες είναι αυτές που εξασφαλίζουν την πιο αποδοτική μυοκαρδιακή σχέση προσφοράς-κατανάλωσης οξυγόνου και συνοψίζονται στις καλύτερες δυνατές συνθήκες φορτίου της καρδιάς (ελαττωμένο μεταφορτίο χωρίς να παραβλάπεται η πίεση άρδευσης από τα στεφανιαία και ελαττωμένο προφορτίο που να μην προκαλεί διάταση και αύξηση της τελοδιαστολικής πίεσης στην αριστερή κοιλία αλλά και συγχρόνως να εξασφαλίζει την απαραίτητη καρδιακή παροχή) και τη μικρότερη δυνατή ινότροπη υποστήριξη. Κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας η κεντρική φλεβική πίεση (CVP) μηδενίζεται. Αύξηση της με

ταυτόχρονη πτώση του επιπέδου του αίματος στον οξυγονωτή υποδηλώνει κάλυμμα στη φλεβική επιστροφή, ενώ παρατεταμένη αύξηση της κατά τη φάση αυτή μπορεί να οδηγήσει σε ιστικό οίδημα. Η τιμή της μετά από την αποσύνδεση από την εξωσωματική αποτελεί αδρό δείκτη του κυκλοφορούντα όγκου αίματος. Η πίεση του αριστερού κόλπου, που μετράται άμεσα με τη βοήθεια ειδικού καθετήρα που εισάγεται απευθείας στον αριστερό κόλπο ή έμμεσα με την πίεση αποκλεισμού πνευμονικών τριχοειδών, μαζί με τη συστηματική αρτηριακή πίεση αποτελούν δείκτη λειτουργικής απόδοσης της αριστερής κοιλίας, και εξαρτάται από την ευενδοτότητα της αριστερής κοιλίας, από τον κυκλοφορούντα όγκο αίματος και από τις συστηματικές περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις. Η πίεση ενσφήνωσης των πνευμονικών τριχοειδών, όταν δεν υπάρχει δυσλειτουργία της μιτροειδούς βαλβίδας, θεωρείται ότι αντιστοιχεί στην τελοδιαστολική πίεση της αριστερής κοιλίας. Η συνήθης ροή της αρτηριακής παροχής της μηχανής σε θερμοκρασία 35°C με 37°C ανέρχεται σε 2.4 L/min/m² σε ασθενείς υπό γενική αναισθησία. Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι οι υψηλότερες ροές εξασφαλίζουν καλύτερη ιστική αιμάτωση, αλλά αντίθετα ότι συνοδεύονται από μεγαλύτερη καταστροφή των έμμορφων στοιχείων του αίματος καθώς και αυξημένο κίνδυνο εμβολής από μικροφουσλίδες. Η αιμοαραίωση ελαττώνει αναλογικά την περιεκτικότητα του αίματος σε οξυγόνο, (υποδιπλασιασμός του αιματοκρίτη από 20 mlO₂/dl σε 10-12 mlO₂/dl), άρα η αρτηριακή παροχή θα πρέπει να αυξηθεί ή να ελαττωθούν οι απαιτήσεις σε οξυγόνο. Η υποθερμία ελαττώνει την κατανάλωση σε οξυγόνο. Η ροή πρέπει να ελαττώνεται στα επίπεδα εκείνα που επιτρέπουν τουλάχιστον το 85% της μέγιστης κατανάλωσης οξυγόνου [67]. Στους 30°C ροή μπορεί να μειωθεί στα 1.8 ml/min/m², στους 25°C σε 1.6 ml/min/m² και στους 18°C σε 1 ml/min/m², αφού και οι απαιτήσεις των ιστών περιορίζονται ανάλογα. Να σημειωθεί ότι κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας η κατανάλωση οξυγόνου (VO₂) ισούται με το ρυθμό ροής της αντλίας επί τη διαφορά της περιεκτικότητας σε οξυγόνο του αρτηριακού (CaO₂) και του φλεβικού αίματος (CvO₂). Η παροχή του οξυγόνου (DO₂) ισούται με το ρυθμό της αντλίας επί την περιεκτικότητα σε οξυγόνο του αρτηριακού αίματος (CaO₂) και πρέπει να είναι πάνω από 250 ml/min κατά τη διάρκεια της νορμοθερμικής αιμάτωσης.

Η εφαρμογή υποθερμίας στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις έχει στόχο την ελάττωση του μεταβολισμού ζωτικών οργάνων σε τέτοιο βαθμό ώστε να μη βλάπτεται η λειτουργική τους ικανότητα. Με τη συστηματική υποθερμία παρουσιάζονται αρρυθμίες οι οποίες αυξάνουν με τη συνεχιζόμενη ελάττωση της θερμοκρασίας και τελικά εμφανίζεται κοιλιακή μαρμαρυγή. Η επίδραση της ψύξης στο φλεβόκομβο οδηγεί στην εμφάνιση βραδυκαρδιών και σε ελάττωση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου παρά τη διατήρηση των αποθεμάτων σε ATP και του pH του μυοκαρδίου σε φυσιολογικά επίπεδα. Σε παρατεταμένη υποθερμία και κυκλοφορική πάυση μπορεί να παρατηρηθούν νεκρωτικές περιοχές στο μυοκάρδιο, ενώ η διατήρηση της θερμοκρασίας στους 18-20°C για βραχύ χρονικό διάστημα δε συνοδεύεται συνήθως από ιδιαίτερες διαταραχές. Η κατανάλωση οξυγόνου από τους ιστούς ελαττώνεται με τη μείωση της θερμοκρασίας ενώ η καμπύλη αποδέσμευσης της οξυαιμοσφαιρίνης μετατοπίζεται προς τα αριστερά. Η μειωμένη χρησιμοποίηση της γλυκόζης στην περιφέρεια καθώς και η ελάττωση παραγωγής της ινσουλίνης αυξάνουν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Ο αιματοκρίτης κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας διατηρείται συνήθως στο 25%, με την τιμή αυτή να θεωρείται ιδανική, γιατί αφ' ενός διατηρείται η ικανότητα μεταφοράς οξυγόνου προς τους ιστούς και αφετέρου μειώνεται το ιξώδες του αίματος. Η συστηματική υποθερμία αυξάνει το ιξώδες του αίματος και προκαλείται αγγειοσύσπαση. Τα παραπάνω αντιπροσούνται από την αιμοαραίωση, η οποία αυξάνει την αποδέσμευση του οξυγόνου στους ιστούς, ενώ προστατεύεται και η νεφρική λειτουργία. Μειονεκτήματα της αιμοαραίωσης όπως η μείωση της μεταφερόμενης ποσότητας οξυγόνου εξαιτίας της ελαττωμένης κολλοειδωσμοτικής πίεσης του πλάσματος και η αύξηση του ύδατος στον ενδιάμεσο χώρο αντισταθμίζονται από την υποθερμία. Με την έναρξη της εξωσωματικής κυκλοφορίας εμφανίζεται πτώση των συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων και ελάττωση της πίεσης διήθησης, παρόλο που παρέχεται μέγιστη ροή από την εξωσωματική μηχανή, στη συνέχεια η εφαρμοζόμενη υποθερμία, λόγω αγγειοσυστολής οδηγεί προοδευτικά σε αύξηση των αγγειακών αντιστάσεων. Η διούρηση αποτελεί δείκτη επαρκούς νεφρικής άρδευσης κατά την

εξωσωματική κυκλοφορία, με την ελαττωμένη αποβολή ούρων να σχετίζεται συνήθως με χαμηλή αρτηριακή παροχή και πίεση διήθησης ή με προϋπάρχουσα νεφρική βλάβη. Τιμή μερικής πίεσης οξυγόνου στο μικτό φλεβικό αίμα (PvO₂) πάνω από 30 mmHg είναι αποδεκτή και η παράμετρος αυτή θεωρείται σημαντικός δείκτης επαρκούς οξυγόνωσης των ιστών. Επίσης δείκτης επαρκούς παροχής εξωσωματικής κυκλοφορίας θεωρείται το pH των σκελετικών μυών που μετράται με τη χρήση ειδικού ηλεκτροδίου. Πτώση του pH, από αυξημένη παραγωγή γαλακτικού οξέος δηλώνει ανεπαρκή ιστική αιμάτωση. Να τονιστεί ότι η εξωσωματική κυκλοφορία αποτελεί μορφή ελεγχόμενης κατασληξίας και συνεπώς η παραγωγή γαλακτικού οξέος και η πρόκληση μεταβολικής οξέωσης είναι φυσικά επακόλουθα, όμως η τιμή του γαλακτικού οξέος δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 5 mmol/L.

2.3.4. ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ

Η έξοδος από την εξωσωματική κυκλοφορία απαιτεί προετοιμασία από την πλευρά του αναισθησιολόγου. Η κατάσταση του καρδιαγγειακού συστήματος καθώς επίσης και η πνευμονική λειτουργία, αποτελούν τους σημαντικότερους παράγοντες που πρέπει να ληφθούν υπόψη πριν από την προσπάθεια αποδέσμευσης από την εξωσωματική. Είναι πολύ σημαντικό ο αναισθησιολόγος με τη χρήση του ασκού, πριν τη χρησιμοποίηση του αναπνευστήρα για μηχανική υποστήριξη της αναπνοής του ασθενούς να έχει "αντίληψη" της ευενοδοτότητας των πνευμόνων, της αντίστασης των αεραγωγών και της εν γένει λειτουργίας των πνευμόνων. Η αμφοτερόπλευρη έκπτυξη, καθώς επίσης και οι ατελεκτατικές περιοχές, μπορεί να εκτιμηθούν με απευθείας όραση. Εάν υπάρχουν στοιχεία αέρα ή σημαντικής ποσότητας υγρού στον υπεζωκοτικό χώρο, πρέπει να απομακρυνθούν. Λίγο πριν την αποδέσμευση ο ασθενής επαναθερμαίνεται σταδιακά, η καρδιά επισκοπείται συνεχώς ενώ εξωθεί και εκτιμάται η απόδοση της από τη σχέση τελοδιαστολικού όγκου της αριστερής κοιλίας (διαστολική πίεση της πνευμονικής αρτηρίας, πίεση ενσφήνωσης, TEE) και παραγόμενου έργου (καρδιακή παροχή, κλάσμα εξώθησης, συστηματική πίεση), γίνεται έκπτυξη των πνευμόνων και αρχίζει ο αερισμός με 100% οξυγόνο. Αν η καρδιά στη φάση αυτή είναι ικανή να κρατήσει μια ικανοποιητική συστολική πίεση (90-100 mmHg), χωρίς μεγάλη ινότροπη υποστήριξη, θεωρείται ότι ο ασθενής μπορεί να αποδεσμευτεί από την εξωσωματική κυκλοφορία. Η καταγραφή σε αυτή τη φάση αφορά παραμέτρους όπως ο καρδιακός ρυθμός, ο αιματοκρίτης, η οξεοβασική ισορροπία καθώς και οι ηλεκτρολύτες πλάσματος. Σε διάνοιξη της καρδιάς συνίσταται η διενέργεια διοισοφάγειου υπερηχοκαρδιογραφικού ελέγχου (TEE) για την ανίχνευση και απομάκρυνση παγιδευμένου αέρα, πριν την έναρξη της εξώθησης. Οι καθετήρες των κοίλων φλεβών ρυθμίζονται έτσι ώστε να εξασφαλίζουν ανεμπόδιστα τη φλεβική επιστροφή της καρδιάς. Σε έναρξη ινотρόπων φαρμάκων, αυτά ξεκινούν σε χαμηλές δόσεις. Οι καθετήρες αποσυμπίεσης της αριστερής κοιλίας (vent) απομακρύνονται, αν και μερικές φορές ο καθετήρας αποσυμπίεσης στη ρίζα της αορτής τοποθετείται σε ήπια αναρρόφηση για την απομάκρυνση τυχόν φυσαλίδων αέρος. Μετά το τέλος της προετοιμασίας, ο καρδιοχειρουργός, ο αναισθησιολόγος και ο τεχνικός της εξωσωματικής ξεκινούν την αποδέσμευση του αρρώστου από την εξωσωματική μηχανή. Ο τεχνικός εξωσωματικής προοδευτικά αποκλείει τη φλεβική γραμμή που σημαίνει περισσότερο αίμα επιστρέφει στη δεξιά και κατά συνέπεια στην αριστερή κοιλότητα της καρδιάς και ταυτόχρονα ελαττώνει την εισροή στην αντλία. Ταυτόχρονα παρακολουθούνται και ρυθμίζονται η καρδιακή συχνότητα και ρυθμός, η αρτηριακή πίεση και η κεντρική φλεβική πίεση. Αρχικά ο όγκος αίματος της αντλίας διατηρείται σταθερός, αλλά καθώς η παροχή της αντλίας πλησιάζει το μηδέν, όγκος προστίθεται ή απομακρύνεται από τον ασθενή με στόχο την εμφάνιση αρτηριακών και φλεβικών πιέσεων εντός των φυσιολογικών ορίων. Ο όγκος ο οποίος παραμένει στο μηχανήμα της εξωσωματικής κυκλοφορίας σταδιακά επιστρέφει στον άρρωστο. Είναι πολύ σημαντικό να μην επιτρέπεται η διάταση της καρδιάς, καθώς η αυξημένη τάση στα μυοκύτταρα συνεπάγεται βραδεία και πολλές φορές μη αναστρέψιμη επαναφορά της λειτουργικότητάς τους. Κατά τη διάρκεια της αποδέσμευσης, η καρδιακή πλήρωση και η συσταλτικότητα παρακολουθούνται συχνά με TEE.

Σφυγμική οξυμετρία κοντά στο 100%, τελο-εκπνευστικό CO₂ μεγαλύτερο από 25 mmHg και κορεσμός μικτού φλεβικού αίματος (SvO₂) μεγαλύτερο από 65% συνιστούν ικανοποιητική οξυγόνωση, αερισμό και κυκλοφορία. Με ικανοποιητική συστηματική, πνευμονική πίεση, καθώς επίσης και πιέσεις πλήρωσης, η συμμετοχή της εξωσωματικής κυκλοφορίας στην καρδιακή παροχή ελαττώνεται στο μηδέν και κλείνονται τόσο η φλεβική όσο και η αρτηριακή κάνουλα. Δίνεται πρωταμίνη για την εξουδετέρωση της δράσης της ηπαρίνης και η επιστροφή του αίματος από το χειρουργικό πεδίο διακόπτεται. Η μηχανή της εξωσωματικής κυκλοφορίας πρέπει να αποσυναρμολογείται αφού έχει τελειώσει το χειρουργείο και ο ασθενής έχει μεταφερθεί.

2.3.5. ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΗΣ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

2.3.5.1. ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ

Η φλεγμονώδης αντίδραση αποτελεί απάντηση του οργανισμού στην ιστική βλάβη. Με τον όρο ιστική βλάβη περιλαμβάνονται το χειρουργικό τραύμα, η απώλεια αίματος και οι θερμικές βλάβες. Τα κλινικά κριτήρια, τα εργαστηριακά και άλλα ευρήματα, οι μορφές και η διάκριση τους (systemic inflammatory response syndrome/SIRS, sepsis, sepsis-induced hypotension, severe sepsis, septic shock, multiple organ dysfunction syndrome/MODS) και η σχέση με τη λοίμωξη της φλεγμονώδους αντίδρασης έχουν σήμερα επαρκώς καθοριστεί [68]. Η έκθεση του αίματος στις ξένες, μη-ενδοθηλιακές επιφάνειες του κυκλώματος της εξωσωματικής προκαλεί έντονη ενεργοποίηση του καταρράκτη της φλεγμονής. Η φλεγμονώδης αντίδραση συναπαρτίζεται από χημική και κυτταρική απάντηση, με ταχέα, ενισχυόμενα και τελικά ανεξέλεγκτα χαρακτηριστικά. Οι καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, παρά τη βελτίωση στη φαρμακολογία, στις τεχνικές εξωσωματικής άρδευσης, στο monitoring, στις αναισθητικές και χειρουργικές τεχνικές, προκαλούν φλεγμονώδη αντίδραση σε όλους τους ασθενείς, με σοβαρές κλινικές συνέπειες σε κάποιο ποσοστό από αυτούς. Η συχνότητα ανάπτυξης ανεπάρκειας πολλών οργάνων συνολικά στους καρδιοχειρουργικούς ασθενείς ανέρχεται σε 11% με θνητότητα 41% [69]. Πολλοί παράγοντες κινδύνου στις επεμβάσεις αυτές είναι σχετικά μη τροποποιήσιμοι (γονότυπος, φυσική κατάσταση του ασθενή, βαθμός τεχνικής δυσκολίας της επέμβασης κλπ), ενώ ο βαθμός βελτίωσης στους παράγοντες που επιδέχονται τροποποίηση είναι ακόμη υπό εκτίμηση.

Η εξωσωματική κυκλοφορία μπορεί ειδικά να πυροδοτήσει τη φλεγμονώδη αντίδραση μέσω τουλάχιστον τριών μηχανισμών. Η άμεση ενεργοποίηση "επαφής" (direct activation) που ακολουθεί την έκθεση του αίματος στις ξένες επιφάνειες του κυκλώματος, η βλάβη ισχαιμίας-επαναιμάτωσης οργάνων όπως η καρδιά, ο εγκέφαλος, οι πνεύμονες, το ήπαρ και οι νεφροί, εξ' αιτίας του αορτικού αποκλεισμού και η ενεργοποίηση ειδικών παραγόντων φλεγμονώδους αντίδρασης με την αποκατάσταση της ιστικής άρδευσης αποτελούν με γενικούς όρους τις αιτίες πυροδότησης. Η σπλαχνική υποάρδευση, καθόλου σπάνια κατά και μετά την εξωσωματική, μπορεί να βλάψει τον εντερικό φραγμό και να επιτραπεί η συστηματική κυκλοφορία ενδοτοξίνης, που εξάλλου, μπορεί να προέρχεται και από την καρδιοπληγία ή τα υγρά πλήρωσης του κυκλώματος (circuit priming fluid). Η πυροδότηση μηχανισμών εξελίσσεται με την ενεργοποίηση του συμπληρώματος, την έκφραση κυτοκινών, την ενεργοποίηση και μετανάστευση μακροφάγων, μονοκυττάρων, ουδετεροφίλων και τη δυσλειτουργία ζωτικών οργάνων [70]. Η ενεργοποίηση του συμπληρώματος αποτελεί βασικό μηχανισμό στην απάντηση του οργανισμού σε κάποια ανοσολογική αντίδραση, λοίμωξη ή τραυματισμό. Μπορεί να ενεργοποιηθεί με δυο δρόμους, τον κλασσικό και τον εναλλακτικό. Ο κλασσικός δρόμος ενεργοποιείται από την αντίδραση αντιγόνου-αντισώματος και, ειδικά στις επεμβάσεις με εξωσωματική, από τα συμπλέγματα ηπαρίνης-πρωταμίνης, και ο εναλλακτικός αφορά την ενεργοποίηση από την έκθεση του αίματος σε ξένες επιφάνειες. Ο βαθμός ενεργοποίησης έχει σχέση με τη νοσηρότητα και είναι διάφορος για κάθε ασθενή. Η παραγωγή γλυκοπρωτεϊνών, σαν συνέπεια της ενεργοποίησης, οδηγεί σε λύση της κυτταρικής μεμβράνης και φαγοκυττάρωση. Η παραγωγή ισχυρών

αναφυλακτοτοξινών (C3a, C5a) αυξάνει τη διαπερατότητα των τριχοειδών, προκαλεί σύσπαση των λείων μυϊκών ινών, ευνοεί τη συσσώρευση των λευκοκυττάρων και την απελευθέρωση ενζύμων από αυτά. Η καρδιακή δυσλειτουργία το πρώτο μετεγχειρητικό 24ωρο συσχετίστηκε με τα αυξημένα επίπεδα C3a και με τη μεγάλη διάρκεια της εξωσωματικής. Η ενεργοποίηση του συμπληρώματος και η παραγωγή της C5a βρέθηκε ότι συνδέεται με τα ουδετερόφιλα λευκά αιμοσφαίρια που συσσωρεύονται και εναποτίθενται στους πνεύμονες δρώντας βλαπτικά στη λειτουργικότητα τους.

Το νιτρικό οξείδιο (NO) είναι ένα βραχύβιο ενδιάμεσο μόριο με ποικιλία ρυθμιστικών ρόλων στη συστηματική ή πνευμονική αγγειοδιαστολή και σε άλλες λειτουργίες. Σε πειραματικά μοντέλα μυοκαρδιακής ισχαιμίας φαίνεται ότι η προσθήκη ουσιών που ελευθερώνουν NO έχει θετική επίδραση στη λειτουργία του ενδοθηλίου. Η "βασική" έκκριση NO φαίνεται ότι διαταράσσεται κατά την εξωσωματική με αποτέλεσμα τη σύγκλιση τριχοειδών, την κυτταρική δυσοξία και την παραγωγή και μη απορροή μεσολαβητών. Επιπλέον, είναι δυνατή η αύξηση της δραστηριότητας (επαγωγή) του ενζύμου της συνθετάσης του NO που οδηγεί σε σημαντική αύξηση της ελευθέρωσης NO και συνδυάζεται με αιμοδυναμική αστάθεια, υπόταση, shock, σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς που εμφανίζουν μετεγχειρητικές επιπλοκές. Στην απάντηση του ενδοθηλίου κατά και μετά την εξωσωματική συμπεριλαμβάνεται η σύνδεση κυτοκινών με ειδικούς υποδοχείς και η τελική ενεργοποίηση γονιδίων που παράγουν πρωτεϊνικά μόρια με ειδικές δράσεις (selectins). Οι μεσολαβητές αυτοί προκαλούν και αυξάνουν την ουδετεροφιλική αντίδραση, την απορρύθμιση της πήξης-ινωδόλυσης, την αύξηση της τριχοειδικής διαπερατότητας και την εμφάνιση των κλινικών εκδηλώσεων της φλεγμονής (οίδημα, δυσχερής ανταλλαγή αερίων, εμβολές μικροκυκλοφορίας και ιστική δυσοξία).

Τα τελευταία χρόνια γίνεται σημαντική έρευνα για την ανάπτυξη στρατηγικών που να στοχεύουν στον έλεγχο της φλεγμονώδους αντίδρασης στην Καρδιοχειρουργική. Επιγραμματικά, οι τεχνικές χωρίς εξωσωματική, η θωρακική επισκληρίδιος, η μικρότερη δυνατή υποθερμία, τα ηπαρινισμένα κυκλώματα εξωσωματικής, ο επιλεκτικός εντερικός μικροβιακός έλεγχος, η αιμοδιήθηση, η αιμοδυναμική βελτιστοποίηση, η λευκοδιήθηση, η θρομβοαφαίρεση, οι τεχνικές χορήγησης απροτινίνης, πεντοξυφυλλίνης, αντιοξειδωτικών βιταμινών, N-ακετυλοκυστείνης, αλλοπουρινόλης, κορτικοστεροειδών και η χορήγηση αντι-μεσολαβητικών αντισωμάτων έχουν δείξει, σε άλλοτε άλλο βαθμό, θετικά αποτελέσματα [69]. Παρόλη την εκτεταμένη έρευνα, δεν υπάρχουν προς το παρόν σαφείς οδηγίες και φαίνεται ότι υπάρχει αρκετός δρόμος ακόμη για να αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα παρεμβάσεων σε μηχανισμούς που αποτελούν τη βασική φυσική άμυνα του οργανισμού. Έτσι, το σύνδρομο μετά την εξωσωματική κυκλοφορία (postperfusion syndrome) παραμένει ένα από τα δύσκολα προβλήματα στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις με εξωσωματική.

2.3.5.2. ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Η καρδιοπνευμονική παράκαμψη οδηγεί σε βλάβες των έμμορφων στοιχείων του αίματος. Η ελάττωση του αριθμού των αιμοπεταλίων και η μειωμένη λειτουργικότητα αυτών που απομένουν είναι από τις πιο συνήθεις διαταραχές. Η απώλεια της συγκολλητικής τους ικανότητας είναι χαρακτηριστική. Ο μηχανισμός της δυσλειτουργίας των αιμοπεταλίων δεν είναι ξεκάθαρος. Το μηχανικό τραύμα, η επαφή με τις ξένες επιφάνειες, η στροβιλώδης ροή μπορούν να προκαλέσουν ρήξεις στην επιφάνεια των αιμοπεταλίων και καταστροφή των υποδοχέων της μεμβράνης. Έκδηλη είναι η καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων που μπορεί να προκαλέσει παροδικά αιμοσφαιριναιμία, αιμοσφαιρινουρία, αναίμια. Ο αιματοκρίτης ελαττώνεται από την αιμοαραίωση, από τον τραυματισμό ερυθρών από τα μηχανικά μέρη της αντλίας και από τις στεφανιαίες αναρροφήσεις. Τα λευκά αιμοσφαίρια λόγω του μεγάλου μεγέθους τους, υφίστανται και τις σημαντικότερες βλαπτικές επιδράσεις. Ενεργοποιούνται, συσσωρεύονται σε μεγάλες ομάδες και παγιδεύονται στα πνευμονικά τριχοειδή, απελευθερώνοντας εκεί ελεύθερες ρίζες, προκαλώντας βλαπτικές επιδράσεις στο ενδοθήλιο. Εκτός από την καταστροφή και αποκοκκιωμάτωση των λευκοκυττάρων,

ελαττώνεται και η φαγοκυτταρική ικανότητα των μη κατεστραμμένων. Ο αριθμός τους μειώνεται με την έναρξη της εξωσωματικής και στη συνέχεια επανέρχεται σε φυσιολογικά επίπεδα. Με το πέρας της εξωσωματικής κυκλοφορίας παρατηρείται λευκοκυττάρωση που διατηρείται για αρκετές μέρες. Τα Β και Τ λεμφοκύτταρα ελαττώνονται, ενώ παράλληλα μειώνεται και η δραστικότητα των Τ λεμφοκυττάρων. Σε λίγα λεπτά από την έναρξη της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης, οι πρωτεΐνες του πλάσματος προσκολλώνται στις συνθετικές επιφάνειες. Το ινωδογόνο προσκολλάται ταχύτατα και στη συνέχεια αλλάζει η δομή του, με αποτέλεσμα να προκαλεί την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων για συγκόλληση αλλά και τη διαταραχή του πηκτικού μηχανισμού. Παράλληλα παρατηρείται ελάττωση και άλλων παραγόντων πήξης ενώ ενεργοποιείται η ινωδολυτική δραστηριότητα, που μπορεί να οδηγήσει σε υποϊνωδογοναιμία ή υψηλά επίπεδα προϊόντων διάσπασης ινικής.

2.3.5.3. ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΕΝΔΟΚΡΙΝΩΝ ΑΔΕΝΩΝ

Κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας παρουσιάζονται διαφορές στην παραγωγή, έκλυση και διάσπαση διαφόρων ορμονών. Λόγω αποκλεισμού των πνευμόνων από την κυκλοφορία, δε συμμετέχουν στην παραγωγή ή διάσπαση των ορμονών. Η ηπαρίνη τροποποιεί την απελευθέρωση τους καθώς και τη δεσμευτική ικανότητα διαφόρων κυττάρων ή σφαιρινών. Η υποθερμία επηρεάζει τα επίπεδα των διαφόρων ενζυματικών διεργασιών σύνθεσης και διάσπασης ορμονών. Η αιμοαραίωση ελαττώνει τη συγκέντρωση διαφόρων πρωτεϊνών συμπεριλαμβανομένων και των ορμονών. Οι ορμόνες του φλοιού και του μυελού των επινεφριδίων εκκρίνονται από την αντίδραση των επινεφριδίων στο stress της υποθερμίας. Η αύξηση της επινεφρίνης και της νορεπινεφρίνης κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας είναι υψηλότερη σε σχέση με οποιαδήποτε μορφή stress, μέχρι και δεκαπλάσια των φυσιολογικών τιμών. Η επινεφρίνη αυξάνει με την είσοδο στην εξωσωματική και παραμένει υψηλή μέχρι και μια ώρα μετά το πέρας της επέμβασης. Η νορεπινεφρίνη αυξάνει μόνο σε υπερτασικούς ασθενείς και στις ίδιες χρονικές στιγμές με την επινεφρίνη. Σημειώνεται μεγάλη αύξηση στο πλάσμα της επινεφρίνης και της νορεπινεφρίνης στη φάση της επανακυκλοφορίας μετά την κυκλοφορική παύση. Αυξάνει επίσης και η αγγιοτενσίνη, η αντιδιουρητική ορμόνη και το κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο. Η υπεργλυκαιμία εμφανίζεται κυρίως στην υποθερμική φάση της εξωσωματικής κυκλοφορίας λόγω ελαττωμένης παραγωγής ινσουλίνης και μειωμένης χρήσης της γλυκόζης στην περιφέρεια. Τα επίπεδα των ελεύθερων λιπαρών οξέων επίσης αυξάνονται.

2.3.5.4. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Η ηπατική δυσλειτουργία μπορεί να αποδοθεί σε ελαττωμένη άρδευση του ήπατος, σε κεντρολοβιακή υποξία, στη χρήση ισχυρών ινотρόπων φαρμάκων, σε μικροέμβολα και σε κυτταροτοξίνες. Συχνά τα ηπατικά ένζυμα παρουσιάζουν ήπια άνοδο, ενώ 10 με 20% των ασθενών παρουσιάζουν ήπια υπερχολερεθρυναίμία [71]. Προσωρινή, βραχείας διάρκειας υπερχολερεθρυναίμία συνδέεται με την προκαλούμενη από την εξωσωματική αιμόλυση, ενώ παράταση αυτής με προοδευτική αύξηση των τιμών της χολερυθρίνης μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη ηπατικής ανεπάρκειας και συνδέεται με αυξημένα ποσοστά νοσηρότητας και θνητότητας [72].

Λιγότερο από το 1% των ασθενών θα αναπτύξουν κλινικά εμφανή παγκρεατίτιδα μετά από τη χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας, ενώ ένα 25%-30% θα παρουσιάσει παροδική αύξηση των επιπέδων αμυλάσης και λιπάσης [73]. Ιστορικό χρόνιας παγκρεατίτιδας, διεγχειρητική κυκλοφορική καταπληξία ή υπόταση, παρατεταμένος χρόνος εξωσωματικής κυκλοφορίας καθώς και υψηλές δόσεις ινотρόπων φαρμάκων για μεγάλο χρονικό διάστημα αποτελούν μερικούς από τους παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης μετεγχειρητικής παγκρεατίτιδας [74].

Σε ικανοποιητική αρτηριακή παροχή της εξωσωματικής δεν παρουσιάζεται ελάττωση της σπλαχνικής αιματικής ροής. Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη γαστρεντερικών επιπλοκών θεωρούνται η προχωρημένη ηλικία, η επείγουσα επέμβαση, ο παρατεταμένος χρόνος εξωσωματικής κυκλοφορίας, η μετεγχειρητική χαμηλή καρδιακή παροχή, η εμφάνιση καταπληξίας καθώς και η παρατεταμένη χρήση αγγειοσυσπαστικών ουσιών [75]. Η εξωσωματική κυκλοφορία μειώνει το γαστρικό pH, το οποίο ελαττώνεται ακόμα περισσότερο μετά το τέλος της επέμβασης [76]. Πριν την εισαγωγή στη κλινική πράξη των Η₂ αποκλειστών και τη συστηματική χρήση των αντιόξινων ουσιών, η εμφάνιση επιπλοκών όπως το γαστρικό έλκος και η αιμορραγία του γαστρεντερικού ήταν πολύ συνηθισμένο φαινόμενο. Σήμερα αυτές οι επιπλοκές θεωρούνται σπάνιες. Σύνηθες φαινόμενο είναι η εμφάνιση μετεγχειρητικού ειλεού ή και γαστροπάρεσης, λόγω του διάμεσου οιδήματος και της πιθανής παροδικής ισχαιμίας-υπόαρδευσης κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας.

Αρκετές ημέρες έως και μια εβδομάδα μετά την επέμβαση, γηριατρικοί ασθενείς μπορεί να αναπτύξουν, σπάνια βέβαια, μεσεντέρια αγγειίτιδα ή σοβαρή αγγειοσύσπαση του μεσεντερίου σαν αποτέλεσμα χρήσης αγγειοσυσπαστικών που μπορεί να προκαλέσουν ισχαιμία ή και έμφρακτο εντέρου [77]. Ο ρόλος της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης ως αναφορά αυτή την επιπλοκή δεν είναι ακόμα ξεκαθαρισμένος.

2.3.5.5. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

Όπως και με τα υπόλοιπα όργανα, η προεγχειρητική κατάσταση των νεφρών είναι σημαντικός παράγοντας για την ικανότητα τους να ανταπεξέλθουν σε μικροέμβολα και στη μειωμένη άρδευση, γεγονός που μπορεί να συμβούν κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας. Παράγοντες κινδύνου εμφάνισης μετεγχειρητικής νεφρικής δυσλειτουργίας θεωρούνται η ηλικία μεγαλύτερη των 70 ετών, ο σακχαρώδης διαβήτης, η προηγουμένη καρδιοχειρουργική επέμβαση, η καρδιακή ανεπάρκεια και οι μεγάλης διάρκειας σύνθετες επεμβάσεις με παρατεταμένο χρόνο εξωσωματικής κυκλοφορίας [78]. Το ποσοστό οξείας νεφρικής ανεπάρκειας που απαιτεί αιμοκάθαρση ανέρχεται στο 1% και αυξάνει στο 5% για σύνθετες καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις [79].

Κάποιος βαθμός νεφρικής βλάβης θεωρείται αναπόφευκτος κατά την εξωσωματική και η μετεγχειρητική πρωτεϊνουρία εμφανίζεται σε όλους σχεδόν τους ασθενείς [80]. Η αύξηση του αριθμού των ουδετεροφίλων σχετίζεται ισχυρά με τη μετεγχειρητική εμφάνιση της O.N.A που ορίζεται ως η αύξηση κατά 150% της κρεατινίνης πλάσματος από την τιμή ελέγχου [81]. Η έναρξη της εξωσωματικής διεγείρει τον άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και αυξάνει τις νεφρικές αγγειακές αντιστάσεις. Παράλληλα, δυσμενής είναι και η επίδραση της αιμόλυσης στη νεφρική λειτουργία, όπου η ελευθέρωση ποσότητας αιμοσφαιρίνης από τα κατεστραμμένα ερυθρά αιμοσφαίρια προκαλεί αιμοσφαινουρία που δρα βλαπτικά στα ουροφόρα σωληνάκια και τους νεφρώνες. Η αιμοαραιώση προστατεύει το νεφρό διότι αυξάνεται η ποσότητα των ούρων και ελαττώνεται η ωσμωτικότητα τους με τελικό αποτέλεσμα να προφυλάσσεται η ακεραιότητα του νεφρικού σωληναρίου. Η προκαλούμενη από την υποθερμία αγγειοσύσπαση επηρεάζει αρνητικά το νεφρό και αντισταθμίζεται από την αιμοαραίωση, που ελαττώνει το ιζώδες του αίματος και αυξάνει τη νεφρική ροή.

Διεγχειρητικές περιόδους χαμηλής καρδιακής παροχής ή/και υπότασης, σε συνδυασμό με μικροέμβολα, τοξίνες και με μειωμένη προεγχειρητική νεφρική λειτουργία αποτελούν τις κύριες αιτίες μετεγχειρητικής νεφρικής ανεπάρκειας [81,82]. Η χαμηλή καρδιακή παροχή ελαττώνει τη νεφρική πίεση διήθησης, οδηγεί σε παραγωγή αγγειοτενσίνης II και σε απελευθέρωση ρενίνης που προκαλεί επιπλέον ελάττωση της νεφρικής αιματικής ροής. Η προφύλαξη της νεφρικής λειτουργίας στη διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας συνίσταται στη διατήρηση επαρκούς καρδιακής παροχής, αποφυγή φαρμάκων που δρουν αγγειοσυσπαστικά στις νεφρικές αρτηρίες, παροχή επαρκούς όγκου κρυσταλλοειδών διαλυμάτων για τη διατήρηση του όγκου των ούρων και αλκαλοποίηση των ούρων σε ύπαρξη εκσεσημασμένης αιμόλυσης, προκειμένου να

αποφραχθεί η καθήλωση συγκριμμάτων στο νεφρικό παρέγχυμα. Σημειώνεται ότι η ολιγουρική νεφρική ανεπάρκεια αυξάνει τη νοσηρότητα και θνητότητα κατά οκτώ φορές περισσότερο [83].

2.3.5.6. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Ο εγκέφαλος αποτελεί τον πλέον ευαίσθητο "στόχο" της εξωσωματικής κυκλοφορίας. Οι νευρολογικές επιπλοκές μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις με εξωσωματική κυκλοφορία ποικίλουν και το ποσοστό εμφάνισης τους κυμαίνεται από 7-11% [84]. Περιοχική υποάρδευση του εγκέφαλου, διάχυτο οίδημα, μικροέμφρακτα καθώς και η τοπική επίδραση κυτταροτοξικών ουσιών, μπορούν να προκαλέσουν άλλοτε άλλου βαθμού διαταραχές συμπεριφοράς, αλλά και μόνιμες δυσλειτουργίες που θα επηρεάσουν τελικά την ποιότητα ζωής του ασθενούς. Η συνηθέστερη διαταραχή αφορά τοπική εγκεφαλική βλάβη προκαλούμενη από μειωμένη αιμάτωση ή έμβολα. Άλλα συχνά αίτια θεωρούνται η υποξία, η εγκεφαλική αγγειακή νόσος καθώς και η μεταβολική εγκεφαλοπάθεια. Η μεγάλη ηλικία, ο σακχαρώδης διαβήτης, η αθηρωματική νόσος της περιφέρειας και κυρίως των ενδοκρανιακών και εξωκρανιακών κεφαλικών αρτηριών αποτελούν σοβαρούς προδιαθεσικούς παράγοντες. Στις πιο συνήθεις διαταραχές περιλαμβάνονται διαταραχές προσανατολισμού, μνήμης, βραδύτητα αντιδράσεων και ψυχικές διαταραχές που μπορούν να εξελιχθούν μέχρι ψύχωση (post-pump psychosis). Επίσης μπορούν να εκδηλωθούν και πρωτόγονα αντανάκλαστικά, να εμφανιστεί άμεσα μετεγχειρητικά παροδική απώλεια όρασης (φλοιική τύφλωση), βαριά εστιακή εγκεφαλική βλάβη καθώς και βαριά διάχυτη εγκεφαλική βλάβη αγνώστου αιτιολογίας. Επίσης μπορεί να εκδηλωθούν βλάβες περιφερικών νευρών που αφορούν κυρίως το βραχιόνιο πλέγμα, τα ωλένιο, το φρενικό και το σαφηνές νεύρο.

2.3.5.7. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Προεγχειρητικές καταστάσεις που αφορούν τον ασθενή καθώς και οι επιδράσεις της εξωσωματικής κυκλοφορίας είναι οι κύριοι παράγοντες που επηρεάζουν την αναπνευστική λειτουργία. Το κάπνισμα και το εμφύσημα αποτελούν τους πιο συχνούς προεγχειρητικούς επιβαρυντικούς παράγοντες που συνεισφέρουν στην εμφάνιση μετεγχειρητικής αναπνευστικής δυσλειτουργίας. Ο πόνος της τομής, η μη κινητοποίηση, το αυξημένο έργο της αναπνοής, η ελάττωση της πνευμονικής ευενδοτότητας, η αδυναμία αποβολής εκκρίσεων, το διάμεσο οίδημα θεωρούνται, σε κάποιο βαθμό, συνέπειες της χειρουργικής επέμβασης και αναισθησίας. Η εξωσωματική κυκλοφορία συμβάλλει στην εμφάνιση αναπνευστικών επιπλοκών.

Κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής, οι πνεύμονες αιματώνονται από τις βρογχικές αρτηρίες ενώ η ροή στο δίκτυο της πνευμονικής αρτηρίας είναι από ελάχιστη έως μηδενική. Έτσι είναι πολύ πιο πιθανό να υφίστανται κάποιο βαθμό "ισχαιμίας-επαναιμάτωσης". Ο βαθμός έκλυσης βλαβών ισχαιμίας-επαναιμάτωσης στα κύτταρα των κυμελίδων δεν είναι απόλυτα σαφής. Ταυτόχρονα η αιμοαραίωση που προκαλείται από την εξωσωματική κυκλοφορία, μειώνει την κολλοειδοειδωσμοτική πίεση, με συνέπεια την εξαγγείωση υγρού στο πνευμονικό παρέγχυμα, τόσο κατά όσο και αμέσως μετά την εξωσωματική κυκλοφορία [85]. Επιπλέον η κυκλοφορία μικροεμβόλων [86], αγγειοδραστικών παραγόντων καθώς και διαβιβαστών της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης [87] (SIRS), συγκεντρώνονται και εναποτίθενται στο πνευμονικό παρέγχυμα κατά την εξωσωματική κυκλοφορία. Όλα τα ανωτέρω έχουν σαν αποτέλεσμα την αύξηση του περιαγγειακού οιδήματος των πνευμόνων, των βρογχικών εκκρίσεων, ενώ πιθανολογείται ότι προκαλείται και βλάβη του επιφανειοδραστικού παράγοντα (surfactant) [88]. Στην ίδια περίοδο παρατηρείται αυξημένη μετανάστευση κυττάρων φλεγμονής στους πνεύμονες, αυξημένη διαπερατότητα των τριχοειδών αλλά και αύξηση του ύδατος στο διάμεσο χώρο. Ο συνδυασμός προεγχειρητικών καταστάσεων του ασθενούς με το αυξημένο διάμεσο ύδωρ, την ύπαρξη βρογχικών εκκρίσεων, τον αυξημένο επιφανειοδραστικό παράγοντα καθώς και οι επιπτώσεις της επέμβασης ελαττώνουν την πνευμονική ευενδοτότητα, τη λειτουργική

υπολειπόμενη χωρητικότητα και αυξάνουν το έργο της αναπνοής [89], οδηγώντας τελικά σε εμφάνιση ατελεκτασιών, σε αύξηση της ευαισθησίας του οργανισμού στη λοίμωξη και σε αύξηση του φυσιολογικού αρτηριοφλεβώδους shunt με τελική ελάττωση της PaO₂.

Η μετεγχειρητική αναπνευστική φροντίδα εστιάζεται στην αποκατάσταση της φυσιολογικής διαπερατότητας τριχοειδών και του διάμεσου όγκου ύδατος, στην πρόληψη των ατελεκτασιών και στην αντιμετώπιση των ήδη υπαρχόντων, στη διατήρηση φυσιολογικών αερίων αίματος, στη διευκόλυνση αποβολής εκκρίσεων και στην πρόληψη εμφάνισης λοίμωξης. Το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας ενηλίκων (ARDS) θεωρείται όχι συγγή επιπλοκή εκ των πνευμόνων κατά τη διάρκεια καρδιοπνευμονικής παράκαμψης και συνήθως προκαλείται είτε από ενδοβρογχική αιμορραγία λόγω τραυματισμού από τον ενδοτραχειακό σωλήνα ή τον καθετήρα πνευμονικής αρτηρίας [90], είτε από εξαγγείωση του αίματος μέσα στις κυψελίδες, λόγω οξείας αύξησης των πνευμονικών φλεβικών πιέσεων είτε λόγω σοβαρής τοξικής βλάβης των πνευμονικών τριχοειδών.

2.3.5.8. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Είναι πολύ δύσκολο να μπορέσει κάποιος να απομονώσει τη "βλάβη" του μυοκαρδίου λόγω της επίδρασης της εξωσωματικής κυκλοφορίας (ισχαιμία-επαναιμάτωση) από το γενικότερο χειρουργικό τραύμα, την υποκείμενη νόσο και την πιθανή ανεπαρκή μυοκαρδιακή προστασία στη διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας, καθώς και από τις αλλαγές στο προφορτίο και μεταφορτίο. Γεγονός είναι ότι το μυοκάρδιο υφίσταται τη δυσμενή επίδραση μικροεμβόλων, πρωτεϊναισών και κυτταροκινών, καθώς και ενεργοποιημένων λευκοκυττάρων, ουσιών που απελευθερώνονται κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας, ενώ δεν αποκλείεται και η πιθανότητα παροδικής περιοχικής ισχαιμίας λόγω υποάρδευσης του μυοκαρδίου κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής πριν και μετά την εφαρμογή καρδιοπληγίας. Κάποιου βαθμού μυοκαρδιακή αποπληξία κατά την περίοδο διακοπής της στεφανιαίας ροής είναι αναπόφευκτη [91] όπως και κάποιου βαθμού βλάβη επαναιμάτωσης. Όλα τα ανωτέρω έχουν σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση άλλοτε άλλου βαθμού οιδήματος του μυοκαρδίου, συμβάλλοντας έτσι στην εμφάνιση δυσπραγίας του τόσο κατά τη διαδικασία αποσύνδεσης από την εξωσωματική, αλλά και τις πρώτες μετεγχειρητικές ώρες [92]. Σε ελαττωμένη συσταλτικότητα, οι διαταραχές προ/μεταφορτίου κατά τη διάρκεια αποδέσμευσης από την εξωσωματική, αυξάνουν την κατανάλωση του οξυγόνου. Έτσι η μετεγχειρητική λειτουργία της καρδιάς εξαρτάται από πολλούς παράγοντες και όχι μόνο από τις βλάβες που μπορεί να προκαλέσει η εξωσωματική κυκλοφορία.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ ΣΤΙΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ CABG

Η χορήγηση αναισθησίας στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις αποτελεί πρόκληση για τον αναισθησιολόγο. Η επίτευξη επαρκούς βάθους αναισθησίας και αναλγησίας για τον αποκλεισμό αντιδράσεων του νευρικού και ενδοκρινικού συστήματος στα επώδυνα ερεθίσματα της επέμβασης, αποτελεί βασικό στόχο της αναισθησιολογικής διαχείρισης. Η φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική συμπεριφορά των αναισθητικών παραγόντων επηρεάζεται σημαντικά στις επεμβάσεις αυτές εξαιτίας μετακινήσεων υγρών του σώματος, απώλειας και αντικατάστασης αίματος, μεταβολών θερμοκρασίας και μεταβολών παροχής αίματος σε όργανα που είναι υπεύθυνα για το μεταβολισμό και την απέκκριση των φαρμάκων. Η βαθιά θεωρητική και εφαρμοσμένη γνώση της φυσιολογίας και φαρμακολογίας, ειδικότερα της ρύθμισης του κυκλοφορικού συστήματος, καθώς επίσης και της παθοφυσιολογίας των παθήσεων του καρδιαγγειακού συστήματος αποτελούν βασικές προϋποθέσεις για τη χορήγηση αναισθησίας στις επεμβάσεις CABG.

Η εφαρμογή νέων τεχνικών στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, όπως οι επεμβάσεις με πάλλουσα καρδιά, έχουν σαν κύριο στόχο το μικρότερο έκτασης χειρουργικό τραύμα, την ελάττωση της νοσηρότητας και θνητότητας, την ταχύτερη μετεγχειρητική ανάνηψη και τη μείωση του κόστους [93]. Οι απότομες αιμοδυναμικές διαταραχές, η εμφάνιση ισχαιμίας και κακοηθών αρρυθμιών είναι συχνά προβλήματα με τα οποία έρχεται αντιμέτωπος ο αναισθησιολόγος [94]. Επαγρύπνιση και ατοφασιστική παρέμβαση, απαιτούνται από την πλευρά του αναισθησιολόγου για να εξασφαλιστεί μια επιτυχημένη καρδιοχειρουργική επέμβαση.

3.1. ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ

Στόχος της προεγχειρητικής αξιολόγησης και προετοιμασίας των ασθενών που πρόκειται να υποβληθούν σε επέμβαση CABG είναι η λήψη ενός λεπτομερούς ιστορικού και μιας προσεκτικής κλινικής εξέτασης, δίνοντας σημασία σε ευρήματα που επιβεβαιώνουν την καρδιακή νόσο αλλά και σε μη καρδιακά ευρήματα, τα οποία θα πρέπει να βελιωθούν πριν το χειρουργείο, για να μπορέσει να μειωθεί η μετεγχειρητική νοσηρότητα. Μεγάλη προσοχή θα πρέπει να δίνεται στην αναζήτηση νέων καρδιακών προβλημάτων, τα οποία ξεκίνησαν μετά τον αρχικό καθετηριασμό της καρδιάς και μπορεί να χρειαστούν περαιτέρω αντιμετώπιση. Ο έλεγχος και η αξιολόγηση πρόσφατων βασικών εργαστηριακών εξετάσεων μπορεί να αναδείξει την πιθανότητα συμπληρωματικών εξετάσεων απαραίτητων για το αναισθησιολογικό πλάνο του ασθενούς. Θα πρέπει να ενημερώνετε ο ασθενής σχετικά με την προαναισθητική καταστολή, τις γραμμές καθετηριασμού για την παρακολούθηση του, την αφύπνιση από την αναισθησία και το μηχανικό αερισμό που θα λάβει χώρα στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας.

Από το ιστορικό του ασθενούς, παράγοντες με ιδιαίτερο ενδιαφέρον θεωρούνται η μορφή της στηθάγχης (σταθερή ή ασταθής), η λειτουργική τάξη αυτής (κατά NYHA), η ύπαρξη παλαιού ή πρόσφατου εμφράγματος του μυοκαρδίου, η προηγούμενη καρδιοχειρουργική επέμβαση ή αγγειοπλαστική, η εμφάνιση συμπτωμάτων και σημείων καρδιακής ανεπάρκειας καθώς και η παρουσία δυσρρυθμιών. Ασθενείς με στηθάγχη σταδίου IV (κατά NYHA) έχουν διπλάσια θνητότητα μετά από επέμβαση CABG σε σύγκριση με ασθενείς μικρότερου σταδίου [95]. Η ασταθής στηθάγχη είναι συνδεδεμένη με 3 έως 5 φορές μεγαλύτερη θνητότητα μετά από CABG [95]. Η προεγχειρητική εμφάνιση ηλεκτροκαρδιογραφικών αλλοιώσεων συμβατών με μυοκαρδιακή ισχαιμία χωρίς όμως συνοδό στηθάγχη, εμφανίζεται στο ένα τρίτο των ασθενών προς επέμβαση και είναι ισχυρός προδιαθεσικός παράγοντας για την εμφάνιση

περιεγχειρητικού εμφράγματος του μυοκαρδίου [96]. Το ιστορικό παλαιού εμφράγματος δε φαίνεται να αυξάνει την πιθανότητα επανεμφράγματος στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις [95]. Έμφραση θα πρέπει να δίνεται στην ύπαρξη χρόνιου ή οξέος ιατρικού προβλήματος που δεν έχει ελεγχθεί με τόση λεπτομέρεια όσο η κατάσταση του καρδιαγγειακού συστήματος. Τέτοιες καταστάσεις θεωρούνται ο σακχαρώδης διαβήτης, η αναιμία, οι διαταραχές πήκτικότητας καθώς και η λήψη φαρμακευτικών σκευασμάτων που δύναται να επηρεάσουν την αιμορραγική διάθεση, τα αναπνευστικά νοσήματα, η ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια καθώς και η περιφερική και εγκεφαλική αγγειακή νόσος. Το ιστορικό και η φυσική εξέταση καθορίζουν σε σημαντικό βαθμό την έκταση των αιματολογικών και βιοχημικών προεγχειρητικών εξετάσεων [97].

Τα αποτελέσματα της στεφανιογραφίας θα πρέπει να μελετώνται με προσοχή, ιδιαίτερα η θέση, η βαρύτητα και ο βαθμός απόφραξης των στεφανιαίων αρτηριών. Θα πρέπει να εκτιμάται η λειτουργικότητα των κοιλιών, η ύπαρξη ακίνητων ή δυσκίνητων περιοχών, η παρουσία βαλβιδοπάθειας, καθώς και ύπαρξη πρόσφατου εμφράγματος [98]. Το χαμηλό κλάσμα εξώθησης (<0,3) αποτελεί έναν από τους ισχυρότερους προεγχειρητικούς παράγοντες που σχετίζονται με την ανάγκη μετεγχειρητικής υποστήριξης με ινότροπα φάρμακα [99] και διεγχειρητικής νοσηρότητας και θνητότητας [100]. Το επίπεδο της φυσικής δραστηριότητας παρέχει πληροφορίες σχετικά με τη λειτουργία των κοιλιών. Δυνατότητα ανόδου, για παράδειγμα, ενός ορόφου με τις σκάλες δείχνει ικανοποιητική κοιλιακή λειτουργία. Σημεία καρδιακής ανεπάρκειας ή κοιλιακής δυσλειτουργίας προεγχειρητικά συνδέονται με αυξημένη θνητότητα. Ο ιδανικός χρόνος της χειρουργικής επαναιμάτωσης σε ασθενείς με πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου έχει γίνει αντικείμενο εκτεταμένης έρευνας. Διάφορες μελέτες δείχνουν ότι η εκτέλεση CABG μέχρι και μια εβδομάδα μετά το έμφραγμα συνοδεύεται από υψηλά ποσοστά θνητότητας [101,102]. Προεγχειρητικά, ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια συνήθως οφελούνται με τουλάχιστον μιας εβδομάδας θεραπεία με αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου [97]. Μελέτες ασθενών που έχουν υποστεί καρδιογενή καταπληξία εξαιτίας εμφράγματος έδειξαν ότι μπορεί να οφεληθούν περισσότερο με γρήγορη επαναιμάτωση (μέσα σε 24 έως 48 ώρες) [97]. Η καρωτιδική νόσος που συνοδεύεται από αιμοδυναμική αστάθεια θα πρέπει να αντιμετωπίζεται πολλές φορές με συνδυασμένη ενδαρτηρεκτομή και CABG [103,104]. Σε ασθενείς με προεγχειρητική νεφρική δυσλειτουργία μπορεί να παρουσιαστεί επιδείνωση μετά τη χορήγηση του σκιαστικού της στεφανιογραφίας. Για μη επείγουσα επαναιμάτωση ενδείκνυται η καθυστέρηση του χειρουργείου με στόχο την επαναφορά των τιμών κρεατινίνης ορού στα προ της στεφανιογραφίας επίπεδα.

Τα φάρμακα του καρδιαγγειακού συστήματος, γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης, θυρεοειδοπαθειών και σακχαρώδους διαβήτη θα πρέπει να συνεχίζονται μέχρι το πρωί της επέμβασης. Παράγοντες όπως η διγοξίνη, η ασπιρίνη και άλλα αντιπηκτικά φάρμακα αποτελούν εξαίρεση. Η διγοξίνη αυξάνει τον κίνδυνο ηλεκτρολυτικών διαταραχών και ευαισθητοποιεί το μυοκάρδιο μετεγχειρητικά σε διαταραχές αγωγιμότητας [97]. Για την πρόληψη αιμορραγίας, φάρμακα όπως η ασπιρίνη, η τικλοπιδίνη, η κλοπιδογρέλη και η βαρφαρίνη θα πρέπει να διακόπτονται 3 έως 7 ημέρες προ της επέμβασης [105]. Σε ασθενείς όμως που η αντιπηκτική αγωγή θεωρείται απαραίτητη (θρόμβωση, έμφραγμα), η συνεχής έγχυση ηπαρίνης ενδείκνυται μέχρι την έναρξη του χειρουργείου. Η χορήγηση προφυλακτικής αντιαρρυθμικής αγωγής όπως η αμιοδαρόνη, η σοταλόλη ή/και το μαγνήσιο για την ελάττωση της εμφάνισης κοιλιακής μαρμαρυγής μετεγχειρητικά έχει προταθεί αν και δεν έχει αποδειχθεί σημαντική ελάττωση της θνητότητας ή της διάρκειας της νοσοκομειακής παραμονής [106].

3.2. ΔΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Η επιλογή της αναισθητικής τεχνικής, σε επεμβάσεις CABG, θεωρείται αναμφίβολα λιγότερο σημαντική από τις εμπειρίες, τις γνώσεις και τις δυνατότητες του αναισθησιολόγου. Η εκλογή των φαρμάκων και των τεχνικών πρέπει να προσαρμόζονται στις επιμέρους ανάγκες του κάθε ασθενούς, στον προσδοκώμενο χρόνο αποσωλήνωσης ανάλογα με την εμπειρία του αναισθησιολόγου. Η επιλογή των αναισθητικών φαρμάκων είναι γενικώς λιγότερο σημαντική από τον τρόπο με τον οποίο χρησιμοποιούνται. Η καρδιακή λειτουργία και οι εφεδρείες του κάθε αρρώστου υπαγορεύουν σε μεγάλο βαθμό το σχεδιασμό του αναισθησιολογικού πλάνου, και πολλές φορές η απάντηση του ασθενούς στην προνάρκωση, υπαγορεύει αλλαγή αυτού του πλάνου.

Ελέγχεται η θέση του ασθενούς στο χειρουργικό τραπέζι για τον κίνδυνο βλάβης νεύρων ή πλεγμάτων, ιδιαίτερα στις πολύωρες επεμβάσεις υπό εξωσωματική κυκλοφορία και σε περιόδους χαμηλής παροχής. Η φόρτιση με υγρά θα πρέπει να γίνεται με προσοχή, ιδιαίτερα αν συνυπάρχουν ανεπάρκεια μιτροειδούς ή καρδιακή ανεπάρκεια. Στόχος είναι η αιμοδυναμική σταθερότητα, το ικανοποιητικό βάθος αναισθησίας που δε θα διαταράσσει την αιματική ροή και την προσφορά οξυγόνου στο μυοκάρδιο. Κανένας αναισθητικός παράγοντας ή τεχνική δε μπορεί να εγγυηθεί την αιμοδυναμική σταθερότητα.

Τα οπιοειδή αποτελούν εδώ και πολλές δεκαετίες βασικούς αναισθησιολογικούς παράγοντες εισαγωγής και διατήρησης αναισθησίας σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, με συνηθέστερους εκπροσώπους τη φεντανύλη, σουφεντανύλη, αλφεντανύλη, ρεμφεντανύλη [107,108,109]. Ενδοφλέβια μορφίνη δε χρησιμοποιείται στη διάρκεια της καρδιοχειρουργικής αναισθησίας εξαιτίας των αγγειοδιασταλτικών ιδιοτήτων της και της έκλυσης ισταμίνης που προκαλεί [107]. Ο κύριος λόγος που καθιστά τα οπιοειδή δημοφιλή στην καρδιοαναισθησία είναι η απουσία άμεσης καταστολής της καρδιακής λειτουργίας, ακόμη και σε δόσεις πολύ μεγαλύτερες από αυτές που συνήθως χρησιμοποιούνται στην κλινική αναισθησία. Ταχεία εγχύσεις οπιοειδών επηρεάζουν την καρδιακή λειτουργία δια του αυτόνομου συστήματος προκαλώντας ελάττωση του μεταφορτίου, αύξηση της φλεβικής χωρητικότητας και βραδυκαρδία [110,111]. Θετικές επιδράσεις των οπιοειδών είναι η διατήρηση της αυτορρυθμικής της αιματικής ροής στον εγκέφαλο και στη στεφανιαία κυκλοφορία και η παρατεταμένη μετεγχειρητική αναλγησία [107]. Η συνεχής χορήγηση οπιοειδών βρέθηκε ότι ελάττωσε τη βαρύτητα των ισχαιμικών επεισοδίων μετά από CABG [112]. Οι τεχνικές υψηλών δόσεων οπιοειδών, ιδιαίτερα δημοφιλής κατά τη δεκαετία του 1970, έχουν δύο μειονεκτήματα, τη διεγχειρητική ανάκληση γεγονότων και την αποτυχία σταθερού ελέγχου της υπερτασικής απάντησης στο ερέθισμα [113,114].

Μαζί με τα οπιοειδή στην καρδιοαναισθησία μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι βενζοδιαζεπίνες, η ετομιδάτη, η προποφόλη, η θειοπεντάλη καθώς και εισπνεόμενοι παράγοντες. Οι βενζοδιαζεπίνες αποτελούν ικανοποιητική επιλογή ως παράγοντες εισαγωγής στην αναισθησία στεφανιαίων ασθενών καθώς δεν επηρεάζουν την ισορροπία χρησιμοποίησης του οξυγόνου από το μυοκάρδιο [115]. Μειονέκτημα αποτελεί η μη άμβλυνση των αιμοδυναμικών επιδράσεων στη διασωλήνωση και στο χειρουργικό ερέθισμα, με τη συνυπόθεση οπιοειδών να θεωρείται απαραίτητη. Συνδυαζόμενες με τα οπιοειδή μπορούν να ελαττώσουν τις συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις απαιτώντας φαρμακολογική παρέμβαση [116]. Η ετομιδάτη χαρακτηρίζεται από ταχεία έναρξη δράσης, προκαλώντας ελάχιστη επίδραση στο καρδιαγγειακό σύστημα. Μελέτες έδειξαν ότι η ετομιδάτη, σε αντίθεση με άλλα ενδοφλέβια υπνωτικά, διατηρεί τον τόνο του συμπαθητικού συστήματος και το ανταντακλαστικό των τασεοϋποδοχέων [117]. Θεωρείται φάρμακο εκλογής σε ασθενείς με διαταραχές λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας, ενώ δεν παρέχει αναλγησία και σε παρατεταμένη έγχυση προκαλεί καταστολή του φλοιού των επινεφριδίων. Η προποφόλη σαν φάρμακο εισαγωγής στην καρδιοαναισθησία συνοδεύεται από ελάττωση του τόνου του συμπαθητικού συστήματος και οδηγεί σε αγγειοδιαστολή, τόσο του αρτηριακού όσο και του φλεβικού συστήματος, παρουσιάζοντας επίσης και πιθανή αρνητική ινότροπη δράση [118]. Οι παραπάνω αιμοδυναμικές επιδράσεις μπορούν να ελαττωθούν

με τη συνεχή έγχυση προποφόλης που έχει αποδειχθεί χρήσιμη για τη διατήρηση της αναισθησίας στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις [119]. Η προποφόλη έχει χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με διαταραχές λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας, σε χαμηλές δόσεις, ως μέρος μιας συνδυασμένης αναισθητικής τεχνικής, για την πρόληψη σοβαρών αιμοδυναμικών διαταραχών [120]. Η θειοπεντάλη κατά την εισαγωγή στην αναισθησία προκαλεί δόσοεξαρτώμενη υπόταση, σαν αποτέλεσμα της καταστολής του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Η δράση της επιτείνεται σε ασθενείς που εξαρτώνται από την καλή λειτουργία του συμπαθητικού τους συστήματος, προκειμένου να αντιρροπήσουν την υπογκαμία ή τη διαταραγμένη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου. Σε διαταραχή της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας, η χρήση της αντενδεικνύεται [121]. Στα πλεονεκτήματα της συγκαταλέγεται η μείωση της εγκεφαλικής και μυοκαρδιακής κατανάλωσης οξυγόνου, ενώ στα μειονεκτήματα της η δόσοεξαρτώμενη καταστολή του μυοκαρδίου και η ταχυκαρδία λόγω του αντιρροπιστικού αντανακλαστικού των τασεοϋποδοχέων [97]. Τις τελευταίες δεκαετίες, τα πτητικά αναισθητικά κέρδισαν σημαντικό έδαφος στην αναισθησία των καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων. Ανησυχίες σχετικά με μυοκαρδιακή καταστολή, αρρυθμίες και φαινόμενα υποκλοπής περιόρισαν αρχικά τη χρήση τους. Σήμερα όμως αποτελούν σημαντικούς παράγοντες της ισορροπημένης αναισθητικής τεχνικής (balanced anesthesia) [121]. Η χρήση ισοφλουρανίου έχει ενοχοποιηθεί για την πρόκληση μυοκαρδιακής ισχαιμίας δια "φαινομένου υποκλοπής" τόσο σε ασθενείς όσο και σε πειραματόζωα [122,123]. Ωστόσο, τα φαινόμενα υποκλοπής πιθανότατα δεν αυξάνουν τον κίνδυνο ισχαιμίας εφόσον η αρτηριακή πίεση και η καρδιακή συχνότητα διατηρηθούν σε αποδεκτά επίπεδα [124]. Η χρήση του δεσφλουρανίου αντενδείκνυται στην εισαγωγή, λόγω έντονου ερεθισμού των ανωτέρων αεραγωγών και διέγερσης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, ενώ αποτελεί ασφαλή παράγοντα διατήρησης της αναισθησίας. Η καταστολή του μυοκαρδίου γίνεται καλά ανεκτή σε ασθενείς με καλό προεγχειρητικό κλάσμα εξώθησης και με συγκέντρωση του χορηγούμενου εισπνεόμενου παράγοντα μικρότερη από 1 MAC [121]. Η προσθήκη σεβοφλουρανίου στο διάλυμα της καρδιοπληγίας κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής ελάττωσε τη φλεγμονώδη απάντηση στο κύκλωμα της εξωσωματικής κυκλοφορίας και παρείχε βελτιωμένη προστασία του μυοκαρδίου [125]. Σε ασθενείς με βεβαρημένη λειτουργικότητα των κοιλιών, η ολική ενδοφλέβια τεχνική είναι συνήθως η καταλληλότερη [126,127]. Όλοι οι αναισθητικοί παράγοντες χρησιμοποιούνται με επιτυχία στην αναισθησία των στεφανιαίων ασθενών, με προϋπόθεση τη γνώση των φαρμακολογικών τους χαρακτηριστικών και την προσεκτική τιτλοποίηση τους ανάλογα με την κατάσταση της καρδιακής λειτουργίας του ασθενούς. Η αντιμετώπιση είναι κάθε φορά διαφορετική και εξαρτάται από την καρδιακή λειτουργία και την ειδική παθοφυσιολογία που παρουσιάζει κάθε ασθενής.

Η περιοχική αναισθησία έχει θέση σε επεμβάσεις CABG και ιδίως στην OPCAB τεχνική [128]. Περιγράφεται συνδυασμός ραχιαίας αναισθησίας (σουφεντανύλη-μορφίνη ή βουπιβακαΐνη) με γενική αναισθησία [129] όπως και θωρακικής επισκληριδίου αναισθησίας (βουπιβακαΐνη) με γενική αναισθησία [130,131,132]. Η εφαρμογή θωρακικής επισκληριδίου αναισθησίας έχει δείξει ότι προκαλεί αύξηση της διαμέτρου των επικαρδιακών αρτηριών, αύξηση της παράπλευρης αιματικής ροής, ελάττωση των απαιτήσεων του μυοκαρδίου σε οξυγόνο και ελαττωμένη εμφάνιση αρρυθμιών. Επίσης μειώνει τα ποσοστά εμφάνισης φλεγμονών στη περιοχή της τομής και φυσικά ελαττώνει τις απαιτήσεις σε αναλγητικούς παράγοντες, τόσο διεγχειρητικά όσο και μετεγχειρητικά [133,134].

Κατά τη διάρκεια των καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων με τη χρήση εξωσωματικής, αναστολή της πήξης προκαλείται με δόσεις ηπαρίνης 300-400 U/kg αποφεύγοντας έτσι τη μαζική πήξη του αίματος στο κύκλωμα. Η πιστοποίηση της αντιπηκτικής δράσης της ηπαρίνης γίνεται συνήθως με την παράταση του ACT. Καθ' όσο χρόνο οι κάνουλες της εξωσωματικής είναι στον ασθενή, η τιμή του ACT πρέπει να είναι >400 sec [135]. Η υποθερμία επιβραδύνει την απέκκριση της ηπαρίνης και αυξάνει τη δράση της στο ACT. Το ACT χρησιμοποιείται και για τον έλεγχο της αναστροφής της ηπαρίνης με την πρωταμίνη στο τέλος της εξωσωματικής κυκλοφορίας, ενώ δεν είναι ευαίσθητο σε χαμηλές δόσεις ηπαρίνης. Η επάνοδος του ACT στα προ της εξωσωματικής κυκλοφορίας επίπεδα δεν αποκλείει απαραίτητα την

ύπαρξη ηπαρίνης ούτε και την παρουσία διαταραχής της πηκτικότητας μετά από εξωσωματική κυκλοφορία [98]. Η χορήγηση αντιπηκτικού παράγοντα θεωρείται υποχρεωτική και στις OPCAB επεμβάσεις.

3.3. MONITORING (ΜΕΘΟΔΟΙ ΕΛΕΓΧΟΥ ΖΩΤΙΚΩΝ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΩΝ)

Η παρουσία αιμοδυναμικών διαταραχών, καρδιακής δυσλειτουργίας, συνοδών παθήσεων καθώς και η επίδραση της εξωσωματικής κυκλοφορίας και των χειρουργικών χειρισμών, οδηγούν στην ανάγκη της χρήσης επεμβατικών και συχνά πολυδάπανων μεθόδων ελέγχου ζωτικών λειτουργιών κατά τη διάρκεια των καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων, και αποτελεί βασική προϋπόθεση της αναισθησιολογικής πρακτικής. Παράλληλα η χρήση αυτή θα πρέπει να τεκμηριώνεται στο σχέδιο αναισθησίας, βασισμένη στη σχέση κόστους αποτελέσματος. Τονίζεται ότι το monitoring είναι χρήσιμο μόνο όταν χρησιμοποιείται σωστά και όταν συνοδεύεται από την κατάλληλη αναισθησιολογική απάντηση στην πληροφορία. Η συνεχής επαγρύπνηση του αναισθησιολόγου δε μπορεί να αντικατασταθεί από οποιοδήποτε τεχνολογική πρόοδο.

Η χρήση ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ) πέντε απαγωγών όπου δύο ηλεκτρόδια τοποθετούνται στους ώμους, δύο στο κατώτερο τμήμα της πλάτης και ένα στην πρόσθια μασχαλιαία γραμμή στο ύψος του πέμπτου μεσοπλεύριου διαστήματος, με δυνατότητα αυτοματοποιημένης ανάλυσης του ST-διαστήματος αποτελεί ρουτίνα στις επεμβάσεις CABG. Για την ανίχνευση διεγχειρητικής ισχαιμίας η παρακολούθηση μιας κατώτερης (II, III, aVF) και μιας πρόσθιας (V_5) απαγωγής του ΗΚΓ ενδείκνυται, ενώ ταυτόχρονη παρακολούθηση και των 5 απαγωγών ανιχνεύει περίπου 90% των ισχαιμικών επεισοδίων [136]. Η ανάσπαση ή κατάσπαση του ST-διαστήματος μπορεί να αποτελεί ένδειξη strain αριστερής κοιλίας, δράσης δακτυλίτιδας, ηλεκτρολυτικών διαταραχών, ενώ όταν είναι πρωτοεμφανιζόμενη και μεγαλύτερη των 0,2 mV είναι ενδεικτική ισχαιμίας. Η ακρίβεια και αξιοπιστία της μέτρησης κατάσπασης της τάξεως των 0,05 mV, αυξάνει την ευαισθησία της διάγνωσης της ισχαιμίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε επεμβάσεις επαναιμάτωσης [137]. Παροδικές ανασπάσεις που εμφανίζονται στο χρονικό διάστημα μετά από την έξοδο από την εξωσωματική κυκλοφορία, είναι συχνές και ενδεικτικές διατοχωματικής ισχαιμίας, μετά από εμβολή αέρα ή σπασμό των στεφανιαίων αγγείων, ενώ συνήθως είναι καλοήθεις και δε συνδέονται με βλάβη του μυοκαρδίου [98].

Η μέτρηση αιματηρής αρτηριακής πίεσης λεπτό προς λεπτό είναι ουσιαστική και απαραίτητη για όλες τις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Οι μη επεμβατικές μέθοδοι δεν κρίνονται επαρκείς, δεδομένων των μεγάλων διακυμάνσεων αυτής κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επαναιμάτωσης. Επίσης, η ανάγκη για συνεχή μέτρηση αερίων αίματος υπαγορεύει τη χρήση αρτηριακής γραμμής. Η παρουσία και αξιοπιστία της θεωρείται επιτακτική για την επιλογή των θεραπευτικών παρεμβάσεων. Προτιμάται ο καθετηριασμός της κερκιδικής αρτηρίας στο επικρατούν χέρι. Σε περίπτωση ασυμμετρίας στη μέτρηση της πίεσης προεγχειρητικά, χρησιμοποιείται η κερκιδική αρτηρία της πλευράς με τη μεγαλύτερη πίεση. Η μασχαλιαία, η βραχιόνιος και η μηριαία αρτηρία είναι δεύτερη επιλογή, επειδή οι δυναμικές τους επιπλοκές είναι περισσότερες και η προσπέλαση τους δυσκολότερη, σε περίπτωση προβλήματος ή δυσλειτουργίας κατά τη διάρκεια της επέμβασης. Σημειώνεται ότι καθετηριασμός της αριστερής κερκιδικής αρτηρίας μπορεί να δώσει ψευδώς χαμηλές τιμές μετά τη διάνοιξη του στέρνου, λόγω συμπίεσης της υποκλειδίου αρτηρίας ανάμεσα στην κλείδα και την πρώτη πλευρά. Η συστολική πίεση της κερκιδικής αρτηρίας είναι συνήθως υψηλότερη τη αορτής, λόγω της χαμηλής ελαστικότητας και του αθροίσματος των ανακλώμενων κυμάτων πίεσης. Η διαφορά αυτή μπορεί να αναστραφεί μετά την έξοδο από την εξωσωματική υπέρ της αορτής κατά 30 έως 40 mmHg. Η ελάττωση των αντιστάσεων της περιοχής του βραχίονα μετά την πλήρη επαναθέρμανση της μυϊκής μάζας, λίγο πριν την έξοδο από την εξωσωματική, θεωρείται η πιθανή αιτία της παραπάνω παρατήρησης [138,139].

Η επαρκής ρύθμιση του κυκλοφορούντος όγκου αίματος για την εξασφάλιση ικανοποιητικής καρδιακής λειτουργίας, προϋποθέτει τουλάχιστον τη χρήση κεντρικού φλεβικού καθετήρα. Η μέτρηση της κεντρικής φλεβικής πίεσης βοηθά επίσης στη διάγνωση της απόφραξης της φλεβικής επιστροφής κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας. Η χρήση των καθετήρων της πνευμονικής παραμένει αμφιλεγόμενη [140], και βασίζεται στην κατάσταση του ασθενούς, στο είδος της επέμβασης και στις προτιμήσεις της χειρουργικής ομάδας. Οι κατευθυντήριες οδηγίες για τη χρήση των παραπάνω καθετήρων σε ασθενείς που υποβάλλονται σε επεμβάσεις CABG, σύμφωνα με την ASA (American Society of Anesthesiologists) συνοψίζονται στα εξής: α) EF <40%, β) σοβαρές διαταραχές κινητικότητας τοιχώματος τη αριστερής κοιλίας, γ) LVEDP > 18 mmHg, δ) πρόσφατο έμφραγμα ή ασταθής στηθάγχη, ε) επείγουσα χειρουργική επαναιμάτωση, στ) συνδυασμός χειρουργικών επεμβάσεων και ζ) επανεγχείρηση [141]. Η χρήση πιο εξελιγμένων τεχνολογικά καθετήρων (δυνατότητα βηματοδότησης, μέτρησης SvO₂, συνεχής μέτρηση καρδιακής παροχής) είναι χρήσιμη σε συγκεκριμένες κατηγορίες ασθενών, αρκεί να είναι δυνατή η αξιολόγηση των πληροφοριών που παρέχουν. Αλλαγή στην κυματομορφή της πίεσης αποκλεισμού των πνευμονικών τριχοειδών (νέο κύμα ν), μπορεί να αποτελεί ένδειξη ισχαιμίας. Οι μεταβολές στις τιμές της πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας δεν είναι ενδεικτικές ισχαιμίας διότι μπορεί να συμβούν και μετά από καταστάσεις όπως η χορήγηση όγκου, η χρήση αγγειοδραστικών φαρμάκων και η ύπαρξη ανεπαρκούς βάθους αναισθησίας [142]. Μια πολυκεντρική μελέτη σχετίζει τη χρήση τους με αύξηση της νοσοκομειακής παραμονής, αύξηση της θνητότητας και του κόστους [140]. Είναι σημαντική η διατήρηση του άκρου του καθετήρα μέσα στο κυρίως ρεύμα της πνευμονικής αρτηρίας καθώς οι χειρισμοί στην καρδιά μπορεί να το προωθήσουν περιφερικότερα, σε μικρότερο αγγείο, το οποίο μπορεί να διασπαστεί με την προώθηση αέρα στο μπυλονάκι του άκρου. Η εκτίμηση της ιστικής οξυγόνωσης γίνεται κυρίως με τη μέτρηση του SvO₂, όπου τιμές μικρότερες του 50% σχετίζονται με σπλαχνική ισχαιμία [143].

Η εφαρμογή διοισοφάγειας υπερηχοκαρδιογραφίας (TEE) είναι σημαντικής αξίας στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις διότι παρέχει το πλεονέκτημα της συνολικής εκτίμησης του μυοκαρδίου και της ανίχνευσης περιοχικών ισχαιμικών επεισοδίων που δε μπορούν να εκτιμηθούν με το ΗΚΓ ή με τον καθετήρα της πνευμονικής αρτηρίας. Η ισχαιμία του μυοκαρδίου γίνεται αντιληπτή με διαταραχές στην κινητικότητα των τοιχωμάτων (υποκινήσεις, δυσκινήσεις και ακινήσεις), οι οποίες προηγούνται των ηλεκτροκαρδιογραφικών αλλοιώσεων και των μεταβολών στην κυματομορφή της πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας. Η διοισοφάγειος υπερηχοκαρδιογραφία μπορεί να ανιχνεύσει τμηματικές και σφαιρικές ανωμαλίες των κοιλιών, τις διαστάσεις των κοιλοτήτων, την ανατομία των βαλβίδων και την παρουσία αέρα ενδοκαρδιακά. Το κόστος όμως και η απαιτούμενη εκπαίδευση για τη σωστή ερμηνεία των δεδομένων αυτής της μεθόδου monitoring, περιορίζουν τη χρήση της [144].

Ο καθετηριασμός της ουροδόχου κύστης για την παρακολούθηση παραγωγής των ούρων του ασθενούς ανήκει στο βασικό monitoring. Η παροχή των ούρων αντικατοπτρίζει τη νεφρική αιμάτωση και λειτουργία και αποτελεί δείκτη επιπέδου λειτουργίας τόσο του νεφρικού όσο και του καρδιαγγειακού συστήματος καθώς και του ενδοαγγειακού όγκου. Ο όγκος των ούρων δεν αποτελεί από μόνος του αξιόπιστο δείκτη επαρκούς καρδιακής παροχής, διότι συνήθως εξαρτάται από τη δράση των οσμοωτικά δραστικών ουσιών και του ύδατος που χρησιμοποιούνται στο μηχανήμα της εξωσωματικής, από τυχόν υπεργλυκαιμία, καθώς επίσης και από τη χορήγηση διουρητικών. Η αφνίδια εμφάνιση αιματηρών ούρων δηλώνει είτε υπερβολική αιμόλυση των ερυθροκυττάρων από την εξωσωματική κυκλοφορία ή αντίδραση στη μετάγγιση. Η οξυμετρία και η καπνογραφία ανήκουν στο βασικό διεγχειρητικό monitoring. Η πρώτη είναι σημαντική ιδίως για ασθενείς που έχουν λάβει βαριά προνάρκωση ή κατά τη διάρκεια της προαναισθητικής τοποθέτησης γραμμών. Η διαφορά του τελο-εκπνευστικού CO₂ από το αρτηριακό ποικίλει στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, επηρεαζόμενη και από το κύκλωμα της εξωσωματικής κυκλοφορίας. Η γνώση της υπερκαπνίας ή της υποκαπνίας είναι σημαντική, διότι οι μεταβολές της τάσης του CO₂ μεταβάλλουν τη ροή τόσο των εγκεφαλικών όσο και των στεφανιαίων αγγείων. Ο έλεγχος της θερμοκρασίας θεωρείται απαραίτητο monitoring στην

αναισθησία. Η υποθερμία αποτελεί έναν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα καρδιακών και άλλων συμβάντων και θα πρέπει να αποφεύγεται με κάθε τρόπο κατά τη διάρκεια της επέμβασης [145]. Οι τεχνικές που εφαρμόζονται για τη διατήρηση της θερμοκρασίας του ασθενούς είναι: η αύξηση της θερμοκρασίας περιβάλλοντος του χειρουργείου (συνιστώνται οι 24°C), η θέρμανση των ενδοφλεβίως χορηγούμενων υγρών, η θέρμανση και ύγρανση των εισπνεόμενων αερίων καθώς και η χρήση θερμαινόμενων στρωμάτων και κουβερτών [131,146]. Η διεγχειρητική παρακολούθηση εργαστηριακών παραμέτρων είναι υποχρεωτική και αφορά τις τιμές των αερίων αίματος, του αιματοκρίτη, του ενεργοποιημένου χρόνου πήξης (ACT), του καλίου, του ασβεστίου και της γλυκόζης.

Η χρήση του διαφασματικού δείκτη (BIS) αποτελεί ένα σημαντικό εργαλείο στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις και μπορεί να επηρεάσει σε σημαντικό βαθμό τη διεγχειρητική λήψη αποφάσεων [147]. Στη δοκιμασία Bi-Aware η χρήση του BIS στις επεμβάσεις CABG έδειξε ότι τα επεισόδια διεγχειρητικής αφύπνισης ήταν πολύ περισσότερα στην ομάδα ελέγχου από ότι στην BIS ομάδα [148]. Η παρατήρηση της μορφής του real-time EEG και όχι μόνο της αριθμητικής τιμής κατά τη χρήση του BIS βοηθά στη διάγνωση παρεμβολών από βηματοδότες, προκειμένου να αποφύγουμε λανθασμένες εκτιμήσεις και ενέργειες [149].

Η χρήση της υπερηχογραφίας με διακρανικό Doppler (TCD) για τη μέτρηση της ταχύτητας ροής του αίματος και για την ανίχνευση μικροεμβόλων στην εγκεφαλική κυκλοφορία, τα οποία συνδέονται με μετεγχειρητικές γνωσιακές διαταραχές, έχει εφαρμογή στις επεμβάσεις CABG και ιδίως στην OPCAB τεχνική [150]. Η μέτρηση του κορεσμού σε οξυγόνο του αίματος του σφαιριδικού βολβού (Sv_lO₂), δίνει σημαντικές πληροφορίες [151], όπως και η εγκεφαλική οξυμετρία με φασματομετρία πλησίον του υπέρυθρου (near infrared spectroscopy-NIRS), η οποία παρέχει συνεχή, άμεση και μη επεμβατική εκτίμηση της οξυγόνωσης του εγκεφάλου και μετρά τον τοπικό κορεσμό της αιμοσφαιρίνης με οξυγόνο και την ισορροπία μεταξύ τοπικής προσφοράς και απαίτησης οξυγόνου στον εγκεφαλικό φλοιό, στην περιοχή των μεταπιπιαίων λοβών και έτσι παρέχει έγκαιρη ένδειξη για πιθανή ισχαιμία στον εγκέφαλο. Είναι ιδιαίτερα σημαντική σε καταστάσεις όπου η παροχή και η κατανάλωση του οξυγόνου θεωρείται οριακή [152].

3.4. ΑΙΤΙΑ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ ΙΣΧΑΙΜΙΑΣ

Η περιεγχειρητική μυοκαρδιακή ισχαιμία αποτελεί μία από τις πιο ανεπιθύμητες καταστάσεις κατά τη διάρκεια επεμβάσεων CABG. Κάθε αιμοδυναμική μεταβολή που συμβαίνει διεγχειρητικά (ταχυκαρδία, υπέρταση, υπόταση) είναι πιθανό να προκαλέσει ισχαιμία. Τα ποσοστά εμφάνισης της ποικίλουν μεταξύ 3% και 30% [153]. Η διακύμανση αυτή πιθανά να οφείλεται στις διαφορετικές μεθόδους ανίχνευσης της ισχαιμίας. Μία ανασκόπηση 499 ασθενών που υποβλήθηκαν σε CABG με την τεχνική της εξωσωματικής κυκλοφορίας, έδειξε ότι οι παράγοντες που σχετίζονται με αυξημένα ποσοστά περιεγχειρητικής μυοκαρδιακής ισχαιμίας είναι: επείγουσες επεμβάσεις, χρόνος αποκλεισμού της αορτής >100 min, χρόνος της χειρουργικής επανααιμάτωσης σε ασθενή με πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου (μέχρι και μια εβδομάδα μετά το έμφραγμα), επανεγχειρήσεις και σακχαρώδης διαβήτης [154]. Σε μία άλλη μελέτη καταγράφηκαν επιπλέον παράγοντες που συσχετίστηκαν με την αυξημένη εμφάνιση διεγχειρητικής ισχαιμίας και τέτοιοι θεωρήθηκαν η σοβαρότητα της στεφανιαίας νόσου, η ανάγκη για ενδαρτηρεκτομή καθώς και η επάρκεια της προστασίας του μυοκαρδίου [155]. Η εμφάνιση περιεγχειρητικής ισχαιμίας μπορεί να προκληθεί από την αύξηση των απαιτήσεων του μυοκαρδίου σε οξυγόνο κατά τη διάρκεια της εισαγωγής στην αναισθησία, της περιόδου της εξωσωματικής κυκλοφορίας ή και κατά την πρόιμη μετεγχειρητική περίοδο [156]. Πιο συγκεκριμένα, από την έναρξη της επέμβασης μέχρι την είσοδο του ασθενούς σε πλήρη καρδιοπνευμονική παράκαμψη, τα υψηλής έντασης χειρουργικά ερεθίσματα (τομή του δέρματος, στερνοτομή, διάνοιξη του στέρνου, κανουλάρισμα της αορτής) μπορεί να προκαλέσουν ισχαιμία. Ανεπαρκές βάθος αναισθησίας σε αυτές τις στιγμές μπορεί να προκαλέσει ενεργοποίηση του συμπαθητικού και σπασμό των στεφανιαίων. Κατά

τη συνήθως σύντομη περίοδο καρδιοπνευμονικής παράκαμψης χωρίς αορτικό αποκλεισμό (πριν τη χορήγηση καρδιοπληγίας), μικροέμβολα από το σύστημα της εξωσωματικής και θραύσματα αθηρωματικών πλακών μπορεί να προκαλέσουν μικροεμβολές στα στεφανιαία αγγεία. Μετά τον πλήρη αποκλεισμό της αορτής, κάποιου βαθμού ισχαιμία είναι αναπόφευκτη, όποια τεχνική προστασίας και αν εφαρμοστεί. Η πιθανότητα ισχαιμίας του μυοκαρδίου αυξάνεται με την αύξηση του χρόνου πλήρους αποκλεισμού της αορτής. Μετά την αφαίρεση της λαβίδας αποκλεισμού της αορτής μπορεί να προκληθεί ισχαιμία, συνηθέστερα από χειρουργικές επιπλοκές όπως θρόμβωση, απόφραξη μοσχευμάτων, ακατάλληλο μήκος μοσχευμάτων, κακή χειρουργική τεχνική κατά τη διάρκεια των αναστομώνσεων.

Η αντιμετώπιση της διεγχειρητικής ισχαιμίας στη διάρκεια των επεμβάσεων CABG γίνεται με τη χρήση τεχνικών ή φαρμάκων με στόχο τη διατήρηση της αιμοδυναμικής σταθερότητας καθώς και τη βελτίωση σχέσης προσφοράς και κατανάλωσης οξυγόνου από το μυοκάρδιο. Με βάση το γεγονός ότι η ισχαιμική προετοιμασία του μυοκαρδίου οδηγεί σε περιορισμό της έκτασης της μυοκαρδιακής βλάβης, αναφέρεται ότι μπορεί να παίζει κάποιο ρόλο στην προστασία του μυοκαρδίου στη διάρκεια επεμβάσεων επαναιμάτωσης [157]. Οι Ghosh και συν. μελέτησαν μικρές περιόδους ισχαιμίας που ακολουθούνται από επαναιμάτωση του μυοκαρδίου σε επεμβάσεις CABG με εξωσωματική κυκλοφορία και σε OPCAB επεμβάσεις. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η ισχαιμική προετοιμασία ήταν προστατευτική για τους ασθενείς που υπεβλήθησαν σε OPCAB επεμβάσεις, αλλά δεν προσέφερε κανένα πρόσθετο όφελος στις επεμβάσεις με εξωσωματική κυκλοφορία, ανεξάρτητα από το χρησιμοποιούμενο τρόπο καρδιοπροστασίας [158]. Μια σειρά φαρμακολογικών παραγόντων έχει μελετηθεί για την αντιμετώπιση της περιεγχειρητικής ισχαιμίας. Η χορήγηση τους μπορεί να γίνει είτε μέσω του χορηγούμενου καρδιοπληγικού διαλύματος είτε μέσω της συστηματικής κυκλοφορίας πριν την έναρξη της εξωσωματικής κυκλοφορίας. Μελέτες που αφορούν την αδενοσίνη [159] και την εσμολόλη [160], δεν απέδωσαν σημαντικά κλινικά οφέλη παρά τον αρχικό ενθουσιασμό από τα αποτελέσματα μελετών σε πειραματόζωα [161]. Ωστόσο, υπάρχει στη βιβλιογραφία μία μελέτη όπου η χρήση υψηλής δόσης αδενοσίνης στο διάλυμα της ψυχρής αιματικής καρδιοπληγίας οδήγησε σε μικρότερα ποσοστά διεγχειρητικής ισχαιμίας ή ανάγκη για αιμοδυναμική υποστήριξη [162]. Επίσης, περιγράφεται η προσθήκη νιφεδιπίνης στο διάλυμα της καρδιοπληγίας που οδήγησε σε ελάττωση της μυοκαρδιακής νέκρωσης και των αρρυθμιών μετεγχειρητικά [163].

Πρόσφατες εργασίες ασχολούνται με την κλινική μελέτη ουσιών που επηρεάζουν την ενεργοποίηση του συστήματος ανταλλαγής Na/H (NHE) στη διάρκεια βλαβών ισχαιμίας και επαναιμάτωσης. Η ισχαιμία του μυοκαρδίου οδηγεί σε ενδοκυττάρια οξέωση. Σε αυτή τη φάση, το σύστημα NHE ενεργοποιείται αυξάνοντας την ανταλλαγή Na-Ca, με τελικό αποτέλεσμα τη σημαντική αύξηση του ενδοκυττάριου ασβεστίου, το οποίο συμβάλλει στη νέκρωση των μυοκαρδιακών κυττάρων [164]. Η χρήση ενός αναστολέα ανταλλαγής ιόντων Na-H, όπως η ουσία *cariporide* οδήγησε σε σημαντική ελάττωση της περιεγχειρητικής ισχαιμίας μετά από CABG [165]. Η ελάττωση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης ιόντων Na και Ca που προκαλεί, συμβάλλει στην καλύτερη διατήρηση της καρδιακής συσταλτικότητας, αλλά η χρήση της έχει συνδεθεί με αυξημένα ποσοστά νεφρικής ανεπάρκειας και AEE [166]. Τονίζεται ότι η αναισθησία μπορεί να είναι ωφέλιμη στην ισχαιμική καρδιά και, σε μερικές περιπτώσεις, αιμοδυναμικές διαταραχές που συνδέονται με ισχαιμία μπορούν να ρυθμιστούν με τη σωστή χρήση και τιτλοποίηση αναισθητικών παραγόντων. Σε περιπτώσεις που υποστηρικτικά μέτρα δεν αποκαθιστούν την ισχαιμία, η έναρξη μηχανικής υποστήριξης του μυοκαρδίου αποτελεί αναγκαία επιλογή. Ο ενδοαορτικός ασκός και οι συσκευές υποστήριξης της αριστερής ή της δεξιάς κοιλίας μπορούν να βοηθήσουν στην αντιμετώπιση μυοκαρδιακής ανεπάρκειας λόγω σοβαρής ισχαιμίας.

3.5 ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΣΤΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΤΩΝ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ

Μετρήσεις παραμέτρων που καθορίζουν τη λειτουργικότητα του μυοκαρδίου (καρδιακή συχνότητα, ρυθμός, προφορτίο, μεταφορτίο και συσταλτικότητα), καθώς επίσης και παρεμβάσεις σύμφωνα με τις καμπύλες λειτουργικότητας των κοιλιών αποτελούν τη βάση τη θεραπευτικής προσέγγισης στις επεμβάσεις CABG. Η χρήση φαρμακευτικών παραγόντων για την αιμοδυναμική υποστήριξη των ασθενών που υποβάλλονται σε χειρουργική επαναμιάτωση πρέπει να γίνεται σταδιακά και οι απαντήσεις να πιστοποιούνται με αιμοδυναμικές μετρήσεις. Παρά τη μέγιστη φαρμακευτική υποστήριξη, πολλοί ασθενείς δε μπορούν να διατηρήσουν επαρκή ικανότητα μεταφοράς οξυγόνου και σε αυτές τις περιπτώσεις η μηχανική υποβοήθηση της καρδιάς κρίνεται απαραίτητη.

3.5.1. ΡΥΘΜΙΣΗ ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ

Η μειωμένη καρδιακή λειτουργία αποτελεί σύνηθες φαινόμενο στη διαδρομή ή μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις [65,167,168]. Η διαστολική δυσλειτουργία μετά από CABG συνήθως οφείλεται είτε στην παρουσία οιδήματος του μυοκαρδίου είτε στη διαταραγμένη διαστολική χάλυση. Η τελευταία προκαλεί μεγάλη κατανάλωση ενέργειας και έτσι συμπεριλαμβάνεται στο πεδίο της μυοκαρδιακής ισχαιμίας. Η χορήγηση ενός αγγειοδιασταλτικού παράγοντα αποτελεί τη θεραπευτική προσέγγιση της παραπάνω κατάστασης. Εκτός από τη χρήση της νιτρογλυκερίνης έχουν προταθεί και οι αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης (αμρινόνη, μιλρινόνη) οι οποίοι βρέθηκαν να βελτιώνουν τη διαστολική δυσλειτουργία [169,170]. Η προεγχειρητική κατάσταση του μυοκαρδίου και το είδος της επέμβασης θα καθορίσουν την "κατάλληλη" πίεση πλήρωσης. Σε περιπτώσεις "δύσκαμπτου" μυοκαρδίου απαιτούνται υψηλές πιέσεις πλήρωσης για την επίτευξη ικανοποιητικού διαστολικού όγκου. Η συστολική καρδιακή λειτουργία επηρεάζεται και αυτή δυσμενώς μετά από επεμβάσεις χειρουργικής επαναμιάτωσης [65,168]. Η δυσλειτουργία αυτή είναι μέτριου βαθμού, ενώ η διατήρηση μερικός αυξημένου προφορτίου και αυξημένης καρδιακής συχνότητας μπορεί να διατηρήσουν τη συνολική καρδιακή λειτουργία σε ικανοποιητικά επίπεδα. Η καταγραφή της καρδιακής παροχής θεωρείται απαραίτητη στις παραπάνω καταστάσεις. Καταγραφή παραμέτρων όπως SAP <100 mmHg, CI <2 l/min και PCWP >16 mmHg αποτελούν σημεία ανησυχίας για τα οποία θα πρέπει να ληφθούν μέτρα [98].

Ένα από τα βασικά φάρμακα υποστήριξης του καρδιαγγειακού θεωρείται το ασβέστιο. Η χορήγηση του θα οδηγήσει στην αύξηση της ινότροπης κατάστασης του μυοκαρδίου και στην αύξηση του αγγειακού τόνου (μεταφορτίο) [171,172]. Εάν η συγκέντρωση του εξωκυττάρου ασβεστίου είναι φυσιολογική, η χορήγηση του θα έχει μικρή δράση στην ενδοκυττάρια συγκέντρωση και μικρότερη αιμοδυναμική επίδραση. Από την άλλη πλευρά, όταν η συγκέντρωση του ιονισμένου ασβεστίου στο πλάσμα είναι χαμηλή, η εξωγενής χορήγηση μπορεί να αυξήσει την καρδιακή παροχή και την αρτηριακή πίεση [173].

Η χρήση ινοτρόπων παραγόντων δεν αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα πρόβλεψης κακής έκβασης [99]. Η χορήγηση τους κατά τη λήξη της εξωσωματικής κυκλοφορίας έχει συνδεθεί με επιδείνωση της ισχαιμικής βλάβης από επαναμιάτωση [174]. Οι πιο συνηθισμένοι θετικοί ινότροποι παράγοντες που χρησιμοποιούνται στην καρδιοχειρουργική είναι οι β-αδρενεργικοί αγωνιστές. Η επινεφρίνη, η νορεπινεφρίνη, η ντοπαμίνη, η ισοπροτερενόλη και η δοβουταμίνη είναι οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες κατεχολαμίνες που διεγείρουν τους β₁-υποδοχείς της καρδιάς. Αν και υπάρχουν διαφορές μεταξύ των κατεχολαμινών στον τρόπο σύνδεσης με τους παραπάνω υποδοχείς, οι πιο σημαντικές διαφορές μεταξύ τους αφορούν τη δράση τους στους α και β₂-υποδοχείς. Γενικά η διέγερση των α-υποδοχέων προκαλεί αγγειοσυστολή, ενώ των β₂-υποδοχέων, αγγειοδιαστολή. Τονίζεται ότι η ύπαρξη των α και β₂-υποδοχέων δεν περιορίζεται μόνο στα αιμοφόρα αγγεία αλλά εντοπίζεται και στο μυοκάρδιο [175,176,177]. Στην κλινική πράξη, η επιλογή ενός ινοτροπικού παράγοντα βασίζεται

περισσότερο στις ανεπιθύμητες δράσεις του, παρά στις άμεσες ινότροπες ιδιότητες του. Η νορεπινεφρίνη δρα κύρια στους α και β_1 -υποδοχείς, σε μικρότερο βαθμό στους β_2 -υποδοχείς και παρουσιάζει ινότροπη και αγγειοσπαστική δράση. Η επινεφρίνη και η ντοπαμίνη είναι μικτοί αγωνιστές με α , β_1 και β_2 δράση. Σε χαμηλές δόσεις έχουν κύρια ινότροπη δράση, ενώ σε υψηλές δόσεις παρουσιάζουν αγγειοσπαστική δράση [178]. Η δοβουταμίνη είναι περισσότερο εκλεκτικός β_1 -αγωνιστής, σε αντίθεση με την ισοπροτερενόλη που είναι περισσότερο μικτού τύπου β -αγωνιστής.

Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης μπορούν να αποβούν πολύ δραστηριοί παράγοντες όταν οι κατεχολαμίνες δε μπορούν να αυξήσουν επαρκώς την καρδιακή παροχή [179,180,181]. Τα πιο σημαντικά φάρμακα της παραπάνω κατηγορίας είναι η αμρινόνη και μιλρινόνη. Αυξάνουν τη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου με μικρή επίδραση στην καρδιακή συχνότητα, ενώ προκαλούν και αγγειοδιαστολή. Η διατήρηση επαρκούς προφορτίου είναι απαραίτητη συνθήκη για τη χρήση των αναστολέων της φωσφοδιεστεράσης προκειμένου να αποφευχθεί σημαντικό υπόταση [182]. Σημειώνεται ότι η μιλρινόνη προκαλεί μικρότερο βαθμό θρομβοπενία από την αμρινόνη, κατάσταση που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τη χορήγηση τους [170]. Τελευταία, η χρήση αναστολέων της φωσφοδιεστεράσης συνεχώς αυξάνεται τόσο κατά τη διάρκεια της αποδεύσμευσης από την εξωσωματική κυκλοφορία όσο και κατά τη θεραπεία του συνδρόμου χαμηλής καρδιακής παροχής [170, 83,184,185,186].

Παρά την ευρεία χρήση των ινοτρόπων στην καρδιοχειρουργική, υπάρχουν σχετικά λίγες συγκριτικές μελέτες στη βιβλιογραφία που αφορούν την περιεχειρητική τους χρήση. Το 1978, οι Steen και συν. περιέγραψαν τις αιμοδυναμικές επιδράσεις της επινεφρίνης, ντοπαμίνης και δοβουταμίνης αμέσως μετά την αποδεύσμευση από την εξωσωματική κυκλοφορία [187]. Στην παραπάνω μελέτη η μεγαλύτερη αύξηση του καρδιακού δείκτη επιτεύχθηκε με τη χρήση ντοπαμίνης (15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). Σημειώνεται ότι η δόση της επινεφρίνης που μελετήθηκε ήταν της τάξης των 0,04 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Σε μια μεταγενέστερη συγκριτική μελέτη της ντοπαμίνης και της δοβουταμίνης, οι Salomon και συν. κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η δοβουταμίνη προκάλεσε μεγαλύτερη αύξηση του καρδιακού δείκτη σε σχέση με τη ντοπαμίνη [188]. Οι Fowler και συν. βρήκαν μη σημαντικές διαφορές μεταξύ της ντοπαμίνης και της δοβουταμίνης όσον αφορά τις αιμοδυναμικές επιδράσεις αλλά κατέγραψαν ότι η στεφανιαία αιματική ροή αυξήθηκε περισσότερο, σε σχέση με τη μυοκαρδιακή κατανάλωση οξυγόνου, με τη χρήση της δοβουταμίνης [189]. Η μελέτη των Sethna και συν. υποστήριξε ότι η αύξηση του καρδιακού δείκτη με τη χορήγηση της δοβουταμίνης οφειλόταν στην αύξηση της καρδιακής συχνότητας [190], ενώ οι Butterworth και συν. έδειξαν ότι η επινεφρίνη αύξησε δραστικά τον όγκο παλμού με όχι τόσο μεγάλη αύξηση της καρδιακής συχνότητας, όπως η δοβουταμίνη [191]. Σε μια πιο πρόσφατη μελέτη όπου συγκρίθηκε η χρήση δοβουταμίνης και μιλρινόνης βρέθηκαν να είναι εξίσου δραστικές στην αντιμετώπιση του συνδρόμου χαμηλής καρδιακής παροχής μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις [192].

Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι η επινεφρίνη μπορεί να ελαττώσει τη σπλαχνική αιμάτωση σε σύγκριση με το συνδυασμό νορεπινεφρίνης και δοβουταμίνης [193,194]. Η νορεπινεφρίνη από μόνη της έχει διάφορη δράση στη σπλαχνική αιματική ροή κατά τη διάρκεια της σηπτικής καταπληξίας, αν και η προσθήκη της δοβουταμίνης μπορεί να αυξήσει σημαντικά τη σπλαχνική αιμάτωση όταν η αρτηριακή πίεση υποστηρίζεται με νορεπινεφρίνη [194]. Χαμηλή δόση ντοπαμίνης βελτιώνει τη σπλαχνική αιμάτωση [195], ενώ υψηλές δόσεις την ελαττώνουν [196]. Η σχέση αυτών των μελετών, που αφορούν σηπτικούς ασθενείς, με τους καρδιοχειρουργικούς ασθενείς είναι ασαφής, αν και υπάρχουν ομοιότητες μεταξύ της σηπτικής κατάστασης και της φλεγμονώδους απάντησης μετά από εξωσωματική κυκλοφορία.

Κατά τη διάρκεια της καρδιοχειρουργικής επέμβασης μπορεί να παρουσιαστεί όλο το φάσμα των αρρυθμιών. Η χρήση φαρμακευτικών παραγόντων, βηματοδοτών διαφόρων τύπων και η ηλεκτρική απινίδωση αποτελούν τρόπους αντιμετώπισης τους.

Η κλινική κατάταξη των αντιαρρυθμικών φαρμάκων γίνεται με βάση τις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητές τους. Συνήθως όμως χρησιμοποιείται μια περισσότερο πρακτική κατάταξη με βάση την περιοχή στην

οποία δρουν. Τα φάρμακα της ομάδας 1 δρουν κύρια στον κολποκοιλιακό κόμβο και χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των υπερκοιλιακών αρρυθμιών (βεραπαμίλη, διλτιαζέμη, β-αναστολείς, διγοξίνη). Η ομάδα 2 περιλαμβάνει παράγοντες όπως η λιδοκαΐνη, μεξιλετίνη και φαινυτοΐνη, που δρουν στις κοιλίες και χορηγούνται για την αντιμετώπιση κοιλιακών αρρυθμιών. Τα φάρμακα της ομάδας 3 δρουν τόσο στους κόλπους όσο και τις κοιλίες αλλά και στο παραπληρωματικό δεμάτιο του Kent και χρησιμοποιούνται τόσο για υπερκοιλιακές όσο για κοιλιακές αρρυθμίες (κινιδίνη, δισοπυραμίδη, αμιοδαρόνη, προκαϊναμίδη και φλεικανίδη). Τα περισσότερα από τα παραπάνω φάρμακα έχουν κάποιου βαθμού αρνητική ινότροπη δράση, γι' αυτό χρειάζεται προσοχή στη χορήγηση τους σε ασθενείς με εκτεταμένη μυοκαρδιακή βλάβη. Πρόβλημα αποτελεί και η αρρυθμογόνος δράση των ίδιων των αντιαρρυθμικών φαρμάκων. Η επιλογή του αντιαρρυθμικού παράγοντα γίνεται κατά περίπτωση ανάλογα με το είδος της αρρυθμίας, τη συνυπάρχουσα αιμοδυναμική επιβάρυνση, την παρουσία και της έκταση της μυοκαρδιακής βλάβης, τη λειτουργική κατάσταση του φλεβοκόμβου και του κολποκοιλιακού κόμβου, καθώς και την ανάγκη για βραχείας ή μακράς διάρκειας θεραπεία.

Η αιμοδυναμική και κλινική κατάσταση του ασθενούς, η ύπαρξη του κατάλληλου monitoring και η ικανότητα ερμηνείας του αποτελούν τους βασικότερους παράγοντες επιλογής των κατάλληλων τεχνικών και φαρμακευτικών παραγόντων για την υποστήριξη του καρδιαγγειακού συστήματος ενός ασθενή που υποβάλλεται σε CABG.

3.5.2. ΜΗΧΑΝΙΚΑ ΜΕΤΡΑ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Περίπου το 5% των καρδιοχειρουργικών ασθενών δε μπορούν να διατηρήσουν επαρκή ικανότητα μεταφοράς οξυγόνου παρά τη μέγιστη ινότροπη υποστήριξη και τις προσπάθειες διατήρησης των κατάλληλων συνθηκών φόρτισης των κοιλιών [197], με αποτέλεσμα να μη μπορούν να καλυφθούν οι μεταβολικές ανάγκες των ιστών. Σε αυτές τις περιπτώσεις συνίσταται η μηχανική υποβοήθηση της κυκλοφορίας. Τα τελευταία χρόνια, ο τρόπος αυτός υποστήριξης του κυκλοφορικού συστήματος καταλαμβάνει όλο και περισσότερο έδαφος. Παράγοντες που συντελούν στην εμφάνιση αυτού του φαινομένου είναι: οι μεγαλύτερες ηλικίες των καρδιοχειρουργικών ασθενών, η αύξηση του αριθμού των επεμβάσεων επείγουσας επαναιμάτωσης, ο μεγάλος αριθμός υποληφίων καρδιοχειρουργικών ασθενών με βαριά δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και με σοβαρά συνοδά προβλήματα (νεφρική δυσλειτουργία, κρωτιδική νόσος) καθώς και η αύξηση του αριθμού των επανεγχειρήσεων [198].

Υπάρχουν ποικίλα μέσα υποστήριξης της κυκλοφορίας που αφορούν την υποβοήθηση της μίας ή και των δύο κοιλιών. Η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη συσκευή υποστήριξης αριστερής κοιλίας είναι ο ενδοαορτικός ασκός (Intraortic Ballon Counterpulsation-IABP). Οι κύριες ενδείξεις για την τοποθέτηση του περιλαμβάνουν τις περιπτώσεις της μη ελεγχόμενης φαρμακευτικά καρδιακής ανεπάρκειας κατά την αποσύνδεση από την εξωσωματική κυκλοφορία, της σταθεροποίησης της ασταθούς στηθάγχης προεγχειρητικά ή τη σοβαρή δυσλειτουργία του μυοκαρδίου και το έμφραγμα του μυοκαρδίου, το οποίο δεν απαντά στη φαρμακευτική αγωγή και το οποίο εξελίσσεται σε καρδιογενή καταπληξία. Η λειτουργία του βασίζεται στην αύξηση της διαστολικής πίεσης, της πίεσης άρδευσης και της ροής διαμέσου των στεφανιαίων αγγείων, ενώ παράλληλα επιτυγχάνεται ελάττωση του μεταφορτίου κατά τη διάρκεια της συστολής. Ουσιαστικά ο IABP θεωρείται ότι παρέχει εξωτερική ενέργεια στο καρδιαγγειακό σύστημα. Η συσκευή αποτελείται από μια αντλία που παρέχει και αναρροφά περιοδικά το αέριο (συνήθως ήλιο) για τη λειτουργία του αεροθαλάμου και από μια θόνη για τη συνεχή παρακολούθηση παραμέτρων. Η άκρη του αεροθαλάμου προωθείται στην κατιούσα θωρακική αορτή και τοποθετείται 1 έως 2 cm περιφερικότερα της έκφυσης της αριστερής υποκλειδίου αρτηρίας. Η πλήρωση του αεροθαλάμου (inflation) γίνεται κατά τη διαστολή και αρχίζει αμέσως μετά τη σύγκλιση της αορτικής βαλβίδας, ενώ η κένωση του

αεροθαλάμου (deflation) αρχίζει με την έναρξη εξώθησης της αριστερής κοιλίας. Έτσι, κατά τη διαστολή προωθείται αίμα στη ρίζα της αορτής, αυξάνεται η ενδοαορτική πίεση και η παροχή αίματος στο στεφανιαίο αρτηριακό δίκτυο. Στη συστολή αδειάζει ο αεροθάλαμος και στη θέση του καταλείπεται κενός χώρος, με αποτέλεσμα η αριστερή κοιλία να εξωθεί έναντι μειωμένης αντίστασης (ελαττωμένο μεταφορτίο). Η αποτελεσματικότητα του IABP εξαρτάται από το είδος και την έκταση της μυοκαρδιακής βλάβης, την έγκαιρη τοποθέτηση και τη σωστή ρύθμιση του χρόνου υποβοήθησης της αριστερής κοιλίας που γίνεται με βάση το κύμα της αρτηριακής πίεσης ή το ΗΚΓ του ασθενούς [199]. Καθώς η ισορροπία του μυοκαρδιακού οξυγόνου βελτιώνεται σημαντικά με τη χρήση του IABP, η τεχνική είναι αρκετά αποτελεσματική στην αναστροφή της ισχαιμικής δυσλειτουργίας τόσο της δεξιάς όσο και της αριστερής κοιλίας. Η αυξημένη συστηματική πίεση άρδευσης επιτρέπει την ελάττωση των χορηγούμενων αγγειοσυσπαστικών παραγόντων, ενώ ο αποχωρισμός από τη χρήση του IABP θα πρέπει να γίνεται σταδιακά, με ελάττωση της αναλογίας των υποβοηθούμενων καρδιακών κύκλων. Οι επιπλοκές που συνοδεύουν τη χρήση του IABP κυμαίνονται από 5-47%, είναι αρκετά σοβαρές και αφορούν κυρίως ισχαιμικές αλλοιώσεις κάτω άκρου, διαχωρισμό της αορτής, εν τω βάθει φλεγμονή και θρομβοκυτταροπενία. Αυτό υπαγορεύει μια πιο συντηρητική προσέγγιση όσον αφορά τη χρήση αυτού του μηχανήματος για την υποβοήθηση της κυκλοφορίας [200,201].

Οι αντλίες που μπορούν παροδικά να αντικαταστήσουν τη δεξιά ή την αριστερή κοιλία αποτελούν τη μόνη θεραπευτική επιλογή για ένα ποσοστό 0,5-1% καρδιοχειρουργικών ασθενών που δε μπορούν να βγουν από την εξωσωματική κυκλοφορία [202]. Τα μηχανήματα υποστήριξης των κοιλιών (ventricular assist device-VAD) έχουν σχεδιαστεί να αποσυμφορούν αποτελεσματικά τη δεξιά ή την αριστερή κοιλία και να υποστηρίζουν πλήρως τη συστηματική ή την πνευμονική κυκλοφορία, αφού αποτύχουν όλα τα μέτρα για την αντιμετώπιση του συνδρόμου χαμηλής καρδιακής παροχής. Βασικός στόχος αυτών των συσκευών είναι η ανάρρωση του μυοκαρδίου που επιτυγχάνεται με την ελάττωση του προφορτίου και μεταφορτίου της κοιλίας, με την ελάττωση του καρδιακού έργου της καθώς και με τη βελτίωση του μεταβολισμού του μυοκαρδίου. Οι συσκευές αυτές αποτελούνται από αρτηριακό και φλεβικό καθετήρα, όμοιους με αυτούς που χρησιμοποιούνται στην εξωσωματική κυκλοφορία, από ένα σύστημα σωληνώσεων και από μια περιστροφική αντλία. Η μέγιστη παροχή αίματος που επιτυγχάνεται είναι 5-7 L/min. Η αποτελεσματικότητα της υποβοήθησης της αριστερής κοιλίας με τις συσκευές αυτές ανέρχεται στο 40%, ενώ το 30% των ασθενών μετά την αφαίρεση της συσκευής εμφανίζει μακρόχρονη επιβίωση [203]. Η περιστροφική ενδοκοιλιακή αντλία (Hemopump) και η φυγόκεντρη αντλία (Centrifugal pump) αποτελούν τέτοιες συσκευές υποστήριξης. Παρόλα αυτά, τα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών μετά τη χρήση τους είναι 31.7% και 19.5-25% αντίστοιχα [204,205]. Οι φυγόκεντρες αντλίες είναι πιο εύκολες στη χρήση τους, αλλά έχουν το μειονέκτημα της μικρής δυνατότητας για παρατεταμένη χρήση.

Η συσκευή οξυγόνωσης με εξωσωματική κυκλοφορία (Extracorporeal Membrane Oxygenation-ECMO) χρησιμοποιείται κυρίως σε παιδιατρικά περιστατικά για την υποβοήθηση του κυκλοφορικού μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις [206] ή για την αντιμετώπιση βαρύτατων αναπνευστικών προβλημάτων [207], αλλά μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σε ενήλικες σε περίπτωση μη ανατασόμενης καταπληξίας [208], για την υποστήριξη ασθενών με αναπνευστική ή καρδιακή ανεπάρκεια μετά από επεμβάσεις καρδιάς με εξωσωματική. Η συσκευή μοιάζει με τη μηχανή της εξωσωματικής κυκλοφορίας αφού αποτελείται από μια φυγόκεντρη αντλία αρτηριακής παροχής, από οξυγονωτή μεμβράνης, από συσκευή ψύξης-θέρμανσης καθώς και από συσκευές παρακολούθησης αιμοδυναμικών παραμέτρων, θερμοκρασίας, ανίχνευσης φυσαλίδων κ.α. Μπορεί να παρέχει υποστήριξη για μικρό χρονικό διάστημα και όχι μόνιμη κυκλοφορική υποβοήθηση. Η συνολική επιβίωση των ασθενών με σύνδρομο χαμηλής καρδιακής παροχής που υποστηρίχθηκαν με τη συσκευή ECMO ανέρχεται σε ποσοστό 44% [209].

Οι αναισθησιολόγοι θα πρέπει να γνωρίζουν τα πρωτόκολλα θεραπειών και monitoring που συνδέονται με τα μηχανήματα αυτά, ενώ η μετεγχειρητική φροντίδα των ασθενών αυτών είναι πολύπλοκη, απαιτεί σημαντικό χρόνο και υψηλού βαθμού γνώσεις τεχνικής.

3.6. ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ

Η μετεγχειρητική υποστήριξη των καρδιοχειρουργικών ασθενών απαιτεί εντατική παρακολούθηση των ζωτικών λειτουργιών, συνεχή χρήση των φαρμάκων που υποστηρίζουν το καρδιαγγειακό σύστημα, αποτελεσματική αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού πόνου, έντονη φροντίδα του αναπνευστικού συστήματος και πρόωπη κινητοποίηση.

Η εφαρμογή νέων τεχνικών στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, η κατανόηση της φυσιολογίας και φαρμακοκινητικής σε συνδυασμό με την ανακάλυψη νέων φαρμάκων, καθώς και η εξέλιξη του monitoring οδήγησαν στην πρακτική της γρήγορης άρσης της μηχανικής υποστήριξης του αναπνευστικού, εντός 3 έως 6 ωρών από την άφιξη του ασθενούς στη ΜΕΘ [210]. Το ποσοστό των ασθενών, στους οποίους ο μηχανικός αερισμός συνεχίζεται πέρα από 48 ώρες είναι μικρό, με κυριότερες αιτίες την αιμοδυναμική αστάθεια και την κακή οξυγόνωση ή τον ανεπαρκή αερισμό. Η ταχεία αποδέσμευση από το μηχανικό αερισμό αποτελεί τον κύριο στόχο και σχετίζεται με μειωμένη εμφάνιση νοσοκομειακών λοιμώξεων, νοσοκομειακής παραμονής καθώς και με ελάττωση του οικονομικού κόστους [211]. Σε μερικούς ασθενείς απαιτείται η εφαρμογή υψηλής PEEP (10 cm H₂O ή και μεγαλύτερης) για τη βελτίωση της αναπνευστικής τους λειτουργίας. Χρειάζεται όμως ιδιαίτερη προσοχή κατά την εφαρμογή της, γιατί μπορεί να μειώσει τη φλεβική επιστροφή και να επιβαρύνει τη λειτουργία της δεξιάς και της αριστερής κοιλίας. Ο αερισμός σε πριηνή θέση, ως τελικό μέτρο αντιμετώπισης της μετεγχειρητικής οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας σε καρδιοχειρουργικές ασθενείς, έδειξε να βελτιώνει την οξυγόνωση [212]. Η χρήση του νιτρικού οξειδίου (NO) ως προσωρινού μέτρου αντιμετώπισης του ARDS ή της δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας έχει αποδειχθεί ωφέλιμη [213]. Η φυσιοθεραπεία του αναπνευστικού συστήματος αποτελεί βασικό στοιχείο της μετεγχειρητικής υποστήριξης αυτών των ασθενών, παρόλο που η χρησιμότητα της όσον αφορά την πρόληψη αναπνευστικών επιπλοκών δεν έχει αποδειχθεί [214].

Στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο απαιτείται ικανοποιητική αναλγησία και καταστολή, για να μειωθούν το άγχος, ο πόνος και το αιμοδυναμικό stress του ασθενούς, αφού αυτά μπορεί να οδηγήσουν σε υπέρταση και μυοκαρδιακή ισχαιμία. Εκτός από τη διαλείπουσα και συνεχή έγχυση αναλγητικών, έχει θέση και η ελεγχόμενη από τον ασθενή αναλγησία (Patient Controlled Analgesia-PCA). Ο μετεγχειρητικός πόνος μπορεί να αντιμετωπιστεί με συνεχή έγχυση ενός οπιοειδούς σε χαμηλή δόση, όπως της μορφίνης (0.01-0.02 mg/kg/h). Σε συνδυασμό με τη μορφίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί και ένα περιφερικό αναλγητικό. Η θωρακική επισκληρίδιος αναλγησία συνοδεύεται από σημαντικά πλεονεκτήματα όπως η συμβολή της στην ταχύτερη αποσωλήνωση, στη βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας καθώς και στην καλύτερη κατανομή της στεφανιαίας αιματικής ροής [215]. Σε ασθενείς με θωρακική επισκληρίδιο, θα πρέπει να υπάρχει ένας υψηλός δείκτης εγρήγορης για την εμφάνιση επισκληριδίου αιματώματος, όταν κατά την παραμονή τους στη ΜΕΘ παρουσιαστεί αδυναμία ή μείωση της κινητικότητας των κάτω άκρων [216]. Σε αυτήν την περίπτωση συνίσταται η άμεση διακοπή χορήγησης τοπικών αναισθητικών καθώς και η άμεση εκτέλεση αξονικής τομογραφίας σπονδυλικής στήλης. Η εμφάνιση του επισκληριδίου αιματώματος ανέρχεται σε 1:150.000 και η γρήγορη διάγνωση με την αποτελεσματική χειρουργική αντιμετώπιση, μπορούν να προλάβουν την εμφάνιση της παραπληγίας.

Ιδιαίτερη προσοχή στη μετεγχειρητική περίοδο θα πρέπει να δίνεται στην επαναθέρμανση του ασθενούς όταν αυτή απαιτείται, καθώς και στη διόρθωση διαταραχών οξεοβασικής ισορροπίας, ηλεκτρολυτών και πήξης. Η εμφάνιση της εν τω βάθει θρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής δεν είναι τόσο συχνή στους καρδιοχειρουργικούς ασθενείς. Η οξεία νεφρική ανεπάρκεια (ONA) που εμφανίζεται μετεγχειρητικά,

αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα νοσηρότητας και θνησιμότητας [217]. Μικρή αύξηση της κρεατινίνης ορού που διορθώνεται μέσα σε 48-72 ώρες, θεωρείται άνευ σημασίας. Το χαμηλό κλάσμα εξόθησης, η υποβολαιμία, η χορήγηση αμινογλυκοσιδών, αναστολέων μεταπρεπτικού ενζύμου καθώς και μη-στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης ONA. Για την πρόληψη εγκατάστασης της θα πρέπει να διορθωθούν οι προνεφρικοί παράγοντες πρόκλησης ONA με το αιμοδυναμικό monitoring να παίζει κυρίαρχο ρόλο. Η διουρητική δόση της ντοπαμίνης δεν παίζει κανένα ρόλο στην πρόληψη και θεραπεία της ONA [218] και επιπλέον μπορεί να αυξήσει την εμφάνιση επιπλοκών, όπως οι αρρυθμίες και η εντερική ισχαιμία. Η πρόωπη χορήγηση ασπιρίνης, έδειξε να ελαττώνει την εμφάνιση ONA, AEE και εντερικής ισχαιμίας [219]. Η εφαρμογή της υπερδιήθησης, γνωστή και ως continuous renal replacement therapy, θα πρέπει να γίνεται έγκαιρα μετά την εγκατάσταση της ONA, μιας και η καθημερινή εφαρμογή της ελαττώνει την παραμονή στη ΜΕΘ και τη θνητότητα [220]. Η μελέτη των Vander Burghe και συν. έχει δείξει ότι η εντατική παρακολούθηση και η αποτελεσματική αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας στους καρδιοχειρουργικούς ασθενείς, ελαττώνει το ποσοστό των λοιμώξεων, τη θνητότητα καθώς και την παραμονή στη ΜΕΘ. Στόχος είναι η διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης μεταξύ 100-150 mg/dl με τη βοήθεια της ινσουλινθεραπείας [221]. Το ποσοστό εμφάνισης νευρολογικών επιπλοκών κατά τη μετεγχειρητική περίοδο θεωρείται υψηλό (2.1%) [222]. Παράγοντες κινδύνου θεωρούνται η μεγάλη ηλικία των ασθενών, η ύπαρξη αθηροσκληρωτικής αορτικής νόσου, η καρωτιδική νόσος, η κολπική μαρμαρυγή καθώς και η παρουσία θρόμβων στον αριστερό κόλπο/κοιλία. Η νευρολογική σημειολογία συνίσταται κυρίως σε εστιακές νευρολογικές διαταραχές, κόμα και σπασμούς [220]. Παρά την επίτευξη σημαντικής προόδου, πολλά θέματα παραμένουν προς διερεύνηση. Ο έλεγχος των λοιμώξεων, οι συσκευές υποβοήθησης των κοιλιών, η ανάπτυξη καλύτερων στρατηγικών αερισμού, ο έλεγχος της αιμορραγίας και του πόνου, η πρόληψη της υποθερμίας μπορούν να αποτελέσουν αντικείμενα μελέτης για την καλύτερη μετεγχειρητική υποστήριξη των ασθενών που υπόκεινται σε επεμβάσεις CABG.

Οι πιο συνήθεις άμεσες επιπλοκές μετά από επεμβάσεις CABG θεωρούνται η αιμορραγία, η υπέρταση, οι αρρυθμίες, το σύνδρομο χαμηλής καρδιακής παροχής, ο καρδιακός επιπωματισμός, το περιεγχειρητικό έμφραγμα και το μετά από περικαρδιοτομή σύνδρομο [223].

Η μετεγχειρητική αιμορραγία θεωρείται αποτέλεσμα είτε διαταραχών πηκτικού μηχανισμού που προκαλούνται από την εξωσωματική κυκλοφορία, είτε είναι χειρουργικής αιτιολογίας λόγω ατελούς αιμόστασης [224]. Επίσης, η αιμορραγία μπορεί να οφείλεται στην επαναδραστηριοποίηση της ηπαρίνης (heparin rebound phenomenon) λόγω της ασταθούς σύνδεσης της με την πρωταμίνη και αντιμετωπίζεται με τη συμπληρωματική χορήγηση πρωταμίνης [225,226]. Η διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη (DIC) αποτελεί σπάνια βαριά αιτία μετεγχειρητικής αιμορραγίας. Στην εμφάνιση του συνδρόμου αυτού μπορεί να συμβάλλουν η χαμηλή καρδιακή παροχή, η χορήγηση μεγάλων δόσεων ινóτροπων φαρμάκων, η υποθερμία και η παρατεταμένη διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας [227].

Η υπέρταση έχει ως αιτία την υποθερμία, την αυξημένη αγγειοσύσπαση και μερικές φορές το σύνδρομο χαμηλής καρδιακής παροχής. Αυξάνει τις απαιτήσεις του μυοκαρδίου σε οξυγόνο και τελικά μπορεί να οδηγήσει σε έμφραγμα σε οριακά ισχαιμικές περιοχές, όπως επίσης αυξάνει και τον κίνδυνο μετεγχειρητικής αιμορραγίας. Η υποξία, η κατακράτηση διοξειδίου του άνθρακος, η διάταση του ουροδόχου κύστης και το ρίγος συμβάλλουν στην εμφάνιση της υπέρτασης και γι αυτό θα πρέπει να αντιμετωπίζονται άμεσα [228].

Η αιτιολογία εμφάνισης αρρυθμιών είναι πολυπαραγοντική και περιλαμβάνει το τραύμα, την έκλυση ενδογενών ή τη χορήγηση εξωγενών κατεχολαμινών, τη συστηματική ή μυοκαρδιακή υποξία, τις διαταραχές ηλεκτρολυτών και οξυοβασικής ισορροπίας, τα φάρμακα και φυσικά την υποκείμενη νόσο. Οι συνθήστερες

μορφές των αρρυθμιών αφορούν τις πρώιμες κοιλιακές έκτατες συστολές, την κοιλιακή μαρμαρυγή, την κοιλιακή ταχυκαρδία και μαρμαρυγή, τη φλεβοκομβική ταχυκαρδία ή βραδυκαρδία, τις υπερκοιλιακής προέλευσης αρρυθμίες καθώς και τον πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό ή τον κομβικό ρυθμό [229].

Επικίνδυνη επιπλοκή μετά από CABG θεωρείται το σύνδρομο χαμηλής καρδιακής παροχής. Οφείλεται συνήθως σε μυοκαρδιακή βλάβη, ισχαιμία ή έμφραγμα, ή υπερφόρτωση της κυκλοφορίας λόγω αυξημένης πίεσης ή όγκου. Συχνή στο σύνδρομο αυτό είναι η αύξηση του γαλακτικού 5 min μετά την επανααιμάτωση, η οποία αποτελεί ένα δείκτη χαμηλής καρδιακής παροχής. Η βασική βιοχημική διαταραχή οφείλεται συνήθως στη διαταραγμένη διακίνηση του ασβεστίου στις συσταλτές πρωτεΐνες ακτίνη και μυοσίνη. Η βελτίωση της καρδιακής απόδοσης και η ελάττωση του καρδιακού έργου αποτελούν στόχους της θεραπείας. Αυτό επιτυγχάνεται με τη διαχείριση των υγρών για τη διατήρηση κατάλληλου προφορτίου, τη χορήγηση ινотρόπων φαρμάκων για την υποβοήθηση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου και τη χορήγηση αγγειοδιασταλτικών φαρμάκων για τη μείωση του μεταφορτίου. Σε ορισμένες περιπτώσεις έχει θέση η μηχανική υποστήριξη της κυκλοφορίας με τη χρήση ενδοαρτικού ασκού ή άλλων συστημάτων υποβοήθησης [223].

Ο οξύς καρδιακός επιπωματισμός εμφανίζεται άμεσα μετεγχειρητικά και οφείλεται στη συλλογή αίματος και πηγμάτων σε ατελώς παροχετευόμενη περικαρδιακή κοιλότητα και εκδηλώνεται με πτώση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης, αύξηση της κεντρικής φλεβικής πίεσης, εμφάνιση ταχυκαρδίας και περιφερικής αγγειοσύσπαισης καθώς και με εγκατάσταση ολιγουρίας και διαταραχών οξεοβασικής ισορροπίας. Η κατάσταση πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί από τις άλλες αιτίες συνδρόμου χαμηλής καρδιακής παροχής. Η αντιμετώπιση συνίσταται στην επείγουσα επαναδιάνοιξη του στέρνου και την απομάκρυνση του αίματος και των πηγμάτων από την περικαρδιακή κοιλότητα [223].

Το περιεγχειρητικό έμφραγμα του μυοκαρδίου αποτελεί μία από τις κυριότερες αιτίες θανάτου μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση. Οι κυριότερες αιτίες του αφορούν την απόφραξη (συνήθως θρόμβωση) των μοσχευμάτων, τη βλάβη επανααιμάτωσης, το σπασμό των στεφανιαίων και τη δυσαναλογία ανάμεσα στη προσφορά και στις απαιτήσεις σε οξυγόνο. Η εμφάνιση του διεγχειρητικού εμφράγματος συνοδεύεται από υψηλό ποσοστό θνητότητας παρά τη χορήγηση ινотρόπων φαρμάκων, τη χρήση ενδοαρτικού ασκού ή και ενίοτε μιας επανεγχείρισης ή διόρθωσης των μοσχευμάτων [230].

Το σύνδρομο μετά από περικαρδιοτομή, χαρακτηρίζεται από νυχτερινή πυρετική κίνηση, περικαρδιακή τριβή και συλλογή υγρού στην περικαρδιακή και υπεζωκοτική κοιλότητα. Ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων και η ΤΚΕ είναι αυξημένα και η αντιμετώπιση γίνεται με τη χορήγηση στεροειδών και αντιφλεγμονωδών φαρμάκων για 5 έως 7 ημέρες [223].

Σήμερα, θεωρείται δεδομένο ότι η αναισθητική φροντίδα των ασθενών που υποβάλλονται σε CABG έχει σημαντική επίδραση στην τελική τους έκβαση [231].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΙΣ

4.1. ΓΕΝΙΚΑ

Ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών που υποβάλλεται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις (15%-20%), χαρακτηρίζεται από τη χρήση μεταγγιζόμενου αίματος καθώς και προϊόντων αυτού. Μια ανασκόπηση όλων των διαθέσιμων δημοσιευμένων δεδομένων, που σχετίζονται με τη διατήρηση αίματος στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, συμπεριλαμβανομένων τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών, δημοσιευμένων πληροφοριών που προέρχονται από παρατήρηση και παρουσιάσεις περιστατικών, προσδιόρισε τους ασθενείς εκείνους με αυξημένη πιθανότητα για μετεγχειρητική μετάγγιση. Έξι μεταβλητές διακρίνονται σαν σημαντικοί δείκτες κινδύνου: 1) η προχωρημένη ηλικία 2) ο χαμηλός προεγχειρητικός όγκος αίματος (προεγχειρητική ανααιμία ή μικρή επιφάνεια σώματος) 3) η προεγχειρητική λήψη αντιαιμοπεταλιακών ή αντιθρομβολυτικών φαρμάκων 4) οι επανεπεμβάσεις ή πολύπλοκες επεμβάσεις 5) οι επείγουσες επεμβάσεις 6) οι μη καρδιακές συνοδές παθήσεις. Οι προεγχειρητικές παρεμβάσεις που είναι πιθανόν να μειώσουν τη μετάγγιση αίματος, περιλαμβάνουν την αναγνώριση των ασθενών υψηλού κινδύνου, που θα πρέπει να λάβουν όλες τις διαθέσιμες προεγχειρητικές και διεγχειρητικές παρεμβάσεις για διατήρηση του αίματος, καθώς και τους περιορισμούς των αντινωδωλυτικών φαρμάκων. Οι διεγχειρητικές παρεμβάσεις διατήρησης αίματος περιλαμβάνουν τη χρήση αντινωδωλυτικών φαρμάκων, την εκλεκτική CABG χωρίς τη χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας, τη χρήση του συστήματος αυτομετάγγισης σαν ρουτίνα, και την εφαρμογή των κατάλληλων ενδείξεων μετάγγισης. Μια σημαντική παρέμβαση αποτελεί η εφαρμογή ενός πολυπαραγοντικού προγράμματος διατήρησης αίματος.

Οι υπάρχουσες ενδείξεις για διατήρηση αίματος περιλαμβάνουν 1) φαρμακευτικούς παράγοντες που αυξάνουν τον προεγχειρητικό όγκο αίματος (π.χ. ερυθροποιητίνη) ή μειώνουν τη μετεγχειρητική αιμορραγία (π.χ. αντινωδωλυτικά), 2) συσκευές που διατηρούν το αίμα (διεγχειρητική συσκευή αυτομετάγγισης), 3) παρεμβάσεις που προστατεύουν το αίμα του ασθενούς από το stress της επέμβασης (αυτόλογη προεγχειρητική κατάθεση και νορμοογκαιμική αιμοαραίωση), 4) συγκεκριμένους αλγόριθμους για τη μετάγγιση αίματος και κυρίως, 5) μια πολυπαραγοντική προσέγγιση διατήρησης αίματος που συνδυάζει όλα τα παραπάνω.

	Class I	Class IIa	Class IIb	Class III
Εκτίμηση βεβαιότητας (ακρίβειας) του θεραπευτικού αποτελέσματος.	Όφελος/Κίνδυνος :η πράξη/θεραπεία πρέπει να εκτελεστεί/εφαρμοστεί.	Όφελος/Κίνδυνος: επιπλέον μελέτες με στοχευμένο αντικείμενο απαιτούνται. Είναι λογική η εφαρμογή/εκτέλεση διαδικασίας/θεραπείας.	Όφελος/κίνδυνος: επιπλέον μελέτες με ευρύτερα αντικείμενα απαιτούνται; επιπρόσθετα registry δεδομένα θα ήταν χρήσιμα. ΕΙΝΑΙ ΛΟΓΙΚΟ να εκτελεσθεί η πράξη/να χορηγηθεί η θεραπεία	Όφελος/κίνδυνος: δεν απαιτούνται επιπρόσθετες μελέτες Η πράξη/θεραπεία ΔΕ ΘΑ ΠΡΕΠΕΙ να εκτελείται/χορηγείται ΚΑΘΩΣ ΔΕΝ ΟΦΕΛΕΙ, ΑΝΤΙΘΕΤΑ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΒΛΑΨΕΙ.
Level A Πολλαπλά (3–5) στάδια κινδύνου του πληθυσμού αξιολογήθηκαν Γενική συνέπεια της οδηγίας και μέγεθος του αποτελέσματος	Σύσταση ότι η διαδικασία ή η θεραπεία είναι χρήσιμη/αποτελεσματική. Επαρκείς αποδείξεις από πολλαπλές τυχαιοποιημένες δοκιμές ή μεταanalύσεις	Σύσταση υπέρ της χρησιμότητας/αποτελεσματικότητας της θεραπείας/πράξης. Μικρού βαθμού αντικρουόμενες αποδείξεις, από πολλαπλές τυχαιοποιημένες μελέτες ή μεταanalύσεις	Η χρησιμότητα/αποτελεσματικότητα της σύστασης, λιγότερο καλά τεκμηριωμένη. Μεγαλύτερου βαθμού αντικρουόμενες αποδείξεις, από πολλαπλές τυχαιοποιημένες μελέτες ή μεταanalύσεις	Σύσταση ότι η πράξη/θεραπεία ΔΕΝ είναι χρήσιμη/αποτελεσματική, αλλά ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΕΙΝΑΙ βλαβερή Επαρκής απόδειξη από πολλαπλές τυχαιοποιημένες μελέτες ή μεταanalύσεις
Level B Περιορισμένα (2–3) στάδια κινδύνου του πληθυσμού αξιολογήθηκαν	Σύσταση ότι η διαδικασία ή η θεραπεία είναι χρήσιμη/αποτελεσματική. Περιορισμένες αποδείξεις από μοναδική τυχαιοποιημένη δοκιμή ή μη τυχαιοποιημένες μελέτες	Σύσταση υπέρ της χρησιμότητας/αποτελεσματικότητας της θεραπείας/πράξης. Μικρού βαθμού αντικρουόμενες αποδείξεις, από μία τυχαιοποιημένη μελέτη ή από μη τυχαιοποιημένες μελέτες	Η χρησιμότητα/αποτελεσματικότητα της σύστασης, λιγότερο καλά τεκμηριωμένη. Μεγαλύτερου βαθμού αντικρουόμενες αποδείξεις, από μία τυχαιοποιημένη μελέτη ή από μη τυχαιοποιημένες μελέτες	Σύσταση ότι η πράξη/θεραπεία ΔΕΝ είναι χρήσιμη/αποτελεσματική, αλλά ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΕΙΝΑΙ βλαβερή Περιορισμένη απόδειξη από μία τυχαιοποιημένη μελέτη ή από μη τυχαιοποιημένες μελέτες
Level C Πολύ περιορισμένα (1–2) στάδια κινδύνου του πληθυσμού αξιολογήθηκαν	Σύσταση ότι η διαδικασία ή η θεραπεία είναι χρήσιμη/αποτελεσματική. Μόνο γνώμη των ειδικών, μελέτες περιστατικών, or standard-of-care	Σύσταση υπέρ της χρησιμότητας/αποτελεσματικότητας της θεραπείας/πράξης. Μόνο δισταύμενες γνώμες των ειδικών, μελέτες περιστατικών, or standard-of-care	Η χρησιμότητα/αποτελεσματικότητα της σύστασης, λιγότερο καλά τεκμηριωμένη. Μόνο γνώμη των ειδικών, μελέτες περιστατικών, or standard-of-care	Σύσταση ότι η πράξη/θεραπεία ΔΕΝ είναι χρήσιμη/αποτελεσματική, αλλά ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΕΙΝΑΙ βλαβερή Μόνο γνώμη των ειδικών, μελέτες περιστατικών, or standard-of-care

AHA/ACC Manual for Guideline Writing Committees at http://circ.ahajournals.org/manual/manual_llstep6.shtml.

BLOOD TRANSFUSION/ CONSERVATION IN CARDIAC SURGERY FERRARIS ET AL 2007;83:S27–86 STS AND SCA PRACTICE GUIDELINE

4.2. ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ-ΠΩΣ ΑΝΑΠΤΥΣΣΟΝΤΑΙ

Στον πίνακα 2 περιγράφονται οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για να ποσοτικοποιήσουν τους τύπους των ενδείξεων και το σύστημα κατάταξης που συνοψίζει τις συστάσεις σχετικά με τις κλινικά σημαντικές ερωτήσεις. Οι κατευθυντήριες οδηγίες είναι μια προσπάθεια "συμφιλίωσης" των αντικρουόμενων ενδείξεων, δίνοντας μεγαλύτερο βάρος στις ενδείξεις που προκύπτουν από περισσότερο μεθοδολογικά αυστηρές μελέτες. Πρόκειται για συστάσεις και σε καμία περίπτωση δε θα πρέπει να λαμβάνονται σαν απόλυτες.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. ΚΙΝΔΥΝΟΙ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗΣ ΑΙΜΑΤΟΣ

ΤΥΠΟΣ	ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗΣ ΜΟΝΑΔΩΝ ΑΙΜΑΤΟΣ
ΛΟΙΜΩΔΗ	
HIV [805,806]	1 σε 1.4-2.4 × 10 ⁶
HBV [805]	1 σε 58,000-149,000
HCV [806]	1 σε 872,000- 1.7× 10 ⁶
ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗ ΛΟΙΜΩΞΗ [807]	1 σε 2,000
ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ	
ΠΥΡΕΤΙΚΕΣ ΜΗ-ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗΣ [808-811]	1 σε 100
ΑΝΑΦΥΛΑΚΤΙΚΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗΣ [812]	1 σε 20,000- 50,000
ΑΒΟ ΑΣΥΜΒΑΤΟΤΗΤΑ [813]	
ΑΙΜΟΛΥΣΗ	1 σε 60,000
ΘΑΝΑΤΟΣ	1 σε 600,000
ΒΛΑΒΗ ΟΡΓΑΝΩΝ ΣΤΟΧΩΝ ΠΡΟΚΑΛΟΥΜΕΝΗ ΑΠΟ ΛΕΥΚΟΚΥΤΤΑΡΑ [233-235,814]	1 σε 20 έως 1 σε 50
ΤΡΑΛΙ [815]	1 σε 2000
ΠΟΡΦΥΡΑ [816]	ΣΠΑΝΙΑ
ΛΑΘΗ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΥ ΔΥΝΑΜΙΚΟΥ	
ΛΑΘΗ ΕΛΕΓΧΟΥ ΚΑΤΑΘΕΣΗΣ [805] (ΕΛΟΝΟΣΙΑ, CREUTZFELD- JAKOB)	1 σε 4× 10 ⁶
ΛΑΘΗ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟΥ ΔΥΝΑΜΙΚΟΥ [817]	1 σε 14,000

4.3. ΚΙΝΔΥΝΟΙ ΚΑΙ ΟΦΕΛΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗΣ ΑΙΜΑΤΟΣ–ΤΟ ΔΙΛΗΜΜΑ

Με δεδομένο ότι ο κίνδυνος μετάδοσης γνωστών ιογενών λοιμώξεων με τη μετάγγιση αίματος είναι ήδη σπάνιος, δε θα πρέπει αυτή να περιορίζεται από το φόβο μετάδοσης ιογενών λοιμώξεων (Level of evidence C) Class IIa.

Στις αρχές του 1943, αναγνωρίστηκε ο κίνδυνος μετάδοσης ασθενειών από μετάγγιση αίματος, ιδιαίτερα της ηπατίτιδας [232], και έκτοτε δημιουργήθηκαν ανησυχίες που καμιά φορά παρέβλεπαν τα οφέλη της μετάγγισης. Είναι σημαντικό να τονίσουμε ότι οι κίνδυνοι μετάδοσης ιογενών και παρασιτικών λοιμώξεων αυξάνονται δραματικά στις χώρες του τρίτου κόσμου ή σε χώρες όπου οι σύγχρονες πρακτικές της τράπεζας αίματος δεν είναι διαθέσιμες.

Η μετάγγιση ερυθρών προκαλεί ανοσομετατροπή, αν και το μέγεθος και ο τύπος του ανοσολογικού ελλείμματος είναι αμφιλεγόμενος. Σε ορισμένες τράπεζες αίματος, η λευκαφαίρεση των ερυθροκυττάρων χρησιμοποιείται σαν ρουτίνα. Χωρίς λευκαφαίρεση, σε τυχαίοποιημένες δοκιμές, πολυοργανική ανεπάρκεια και θάνατος συνέβη σε 10% των μεταγγιζόμενων στη ΜΕΘ, σε σύγκριση με ένα 5% των ασθενών που έλαβαν λευκαφαιρεμένα ερυθρά [233,234,235]. Η οξεία πνευμονική βλάβη (ALI) που σχετίζεται με τη

μετάγγιση αποτελεί ίσως την πιο κοινή επιπλοκή της μετάγγισης (1/2000). Σχεδόν 1 στους 20 ασθενείς κατέληξε από μετάγγιση [233,234,235]. Σε μια μελέτη ο Blumberg και συν. [233] αναφέρουν ότι 1 στους 40 ή 50 ασθενείς που έλαβαν μη-λευκαφαραιμένα ερυθρά κατέληξαν σε μεγαλύτερο ποσοστό από εκείνους που έλαβαν μετάγγιση με λευκαφαραιμένα ερυθρά. Το κόστος της λευκαφαίρεσης μπορεί να περιορίζει την παγκόσμια αποδοχή, αλλά υπάρχουν ενδείξεις ότι η ανοσομετατροπή που συνδέεται με τη μετάγγιση αποτελεί μια σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνητότητας, γεγονός που δύναται να μειωθεί με τη λευκαφαίρεση.

Είναι δύσκολο να προσδιοριστούν τα οφέλη της μετάγγισης αίματος, καθώς δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες που να υποστηρίζουν τη χρήση προϊόντων αίματος ως θεραπευτικά μέσα. Η μετάγγιση αίματος έγινε αποδεκτή και έσωσε αμέτρητες ζωές πολύ πριν οι επιπλοκές που σχετίζονται με αυτή καταφέρουν να τεκμηριωθούν. Πολλές τραυματικές βλάβες (ειδικά τραύματα πολέμου) ήταν σχεδόν καθολικά θανατηφόρες, πριν την επικράτηση της μετάγγισης αίματος. Η πρακτική της μετάγγισης αίματος έσωσε αμέτρητες ζωές πολύ πριν αναγνωριστούν οι επιπλοκές αυτής της θεραπείας [236].

Η βελτιωμένη ικανότητα μεταφοράς οξυγόνου [237], η βελτιωμένη αιμόσταση που σχετίζεται με τη θεραπεία παραγόντων αίματος [238,239], και η υποστήριξη του όγκου της καρδιακής παροχής είναι τρία αποδεκτά οφέλη της μετάγγισης αίματος. Ο Adams και οι συν. εισήγαγαν τον "10/30" κανόνα της μετάγγισης αίματος [240,241]. Πρότειναν λοιπόν ότι το ελάχιστο ιδανικό επίπεδο ικανότητας μεταφοράς οξυγόνου διατηρείται με μια τιμή αιματοκρίτη γύρω στο 30% και με μια τιμή αιμοσφαιρίνης γύρω στο 10 g/dl. Εξαιτίας των κινδύνων της μετάγγισης, του υψηλού κόστους, καθώς και της απουσίας ξεκάθαρης απόδειξης που να αφορά το όφελος της μετάγγισης, ο αυθαίρετος κανόνας 10/30 δεν υποστηρίχθηκε θερμά.

Δεν υπάρχει ξεκάθαρη ένδειξη που να αφορά τα οφέλη της μετάγγισης. Ωστόσο, κλινικές αναφορές [242,243,244] με όφελος επιβίωσης υποστηρίζουν τη μετάγγιση σε συγκεκριμένες κλινικές καταστάσεις. Η Αμερικάνικη Εταιρία Αναισθησιολογίας (ASA) κατέληξε σε ομοφωνία βασιζόμενη κυρίως στο επίπεδο Β και C των ενδείξεων που υποστηρίζει ότι "η μετάγγιση ερυθρών δε θα πρέπει να υπογορεύεται από μια και μόνη τιμή αιμοσφαιρίνης", αλλά αντιθέτως θα πρέπει να βασίζεται στους κινδύνους του ασθενή να αναπτύξει επιπλοκές από μη επαρκή οξυγόνωση [245]. Ανέπτυξαν λοιπόν, κατευθυντήριες οδηγίες για μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων στους ενήλικες που φαίνονται στον πίνακα 4. Οι οδηγίες αυτές δεν απευθύνονται συγκεκριμένα σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς. Λόγω έλλειψης τυχαιοποιημένων δοκιμών που να προσδιορίσουν το ρόλο της μετάγγισης αίματος στην καρδιοχειρουργική και εξαιτίας των ανησυχιών από πιθανές επιπλοκές της μετάγγισης αίματος, είναι λογικό να ανασκοπήσουμε τις διαθέσιμες αποδείξεις που υποστηρίζουν τις αποφάσεις για μετάγγιση στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Ο σκοπός αυτής της ανασκόπησης είναι να παρέχει κλινικά σημαντικές κατευθυντήριες οδηγίες, ώστε να βοηθήσει τους καρδιοχειρουργούς και τους αναισθησιολόγους στις αποφάσεις τους σχετικά με τη διατήρηση και τη μετάγγιση αίματος.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4. ΟΔΗΓΙΕΣ ΤΗΣ ΑΜΕΡΙΚΑΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΓΙΑ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΣΥΜΠΥΚΝΩΜΕΝΩΝ ΕΡΥΘΡΩΝ ΣΤΟΥΣ ΕΝΗΛΙΚΟΥΣ [818]

- Ενδείκνυται μετάγγιση για ασθενείς που υποβάλλονται σε CABG με αιμοσφαιρίνη ≤ 6 g/dl [374,375,819,820]
- Τιμές αιμοσφαιρίνης ≤ 7 g/dl σε ασθενείς >65 ετών και ασθενείς με χρόνιες καρδιαγγειακές ή αναπνευστικές παθήσεις δικαιολογούν μετάγγιση. [378,821]
- Για σταθερούς ασθενείς με τιμές αιμοσφαιρίνης μεταξύ 7 και 10 g/dl, το όφελος της μετάγγισης είναι αμφιλεγόμενο. [237,375,376]
- Συστήνεται μετάγγιση για ασθενείς με οξεία απώλεια αίματος >1500 ml, ή $>30\%$ του όγκου του αίματος τους.

- Ενδείξεις οξείας απώλειας αίματος χωρίς δυνατότητα άμεσου ελέγχου αιτιολογεί μετάγγιση αίματος.

4.4. ΑΙΤΙΕΣ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗΣ ΑΙΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ

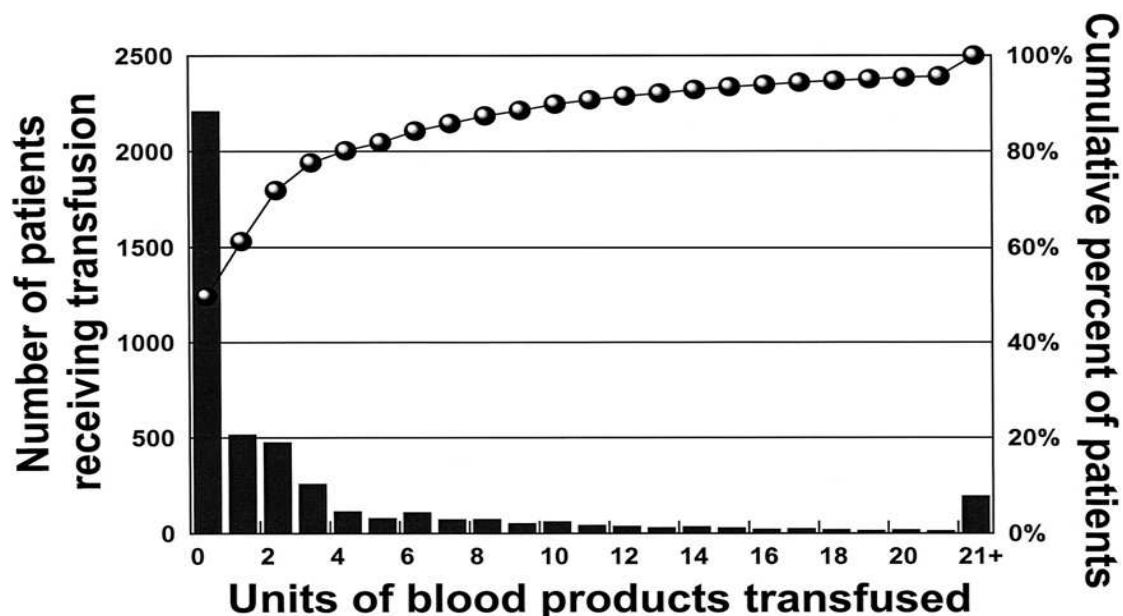
A) Ο ΑΣΘΕΝΗΣ "ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ"

Είναι λογικό να προσδιορίσουμε τους ασθενείς υψηλού κινδύνου που καταναλώνουν το μεγαλύτερο ποσοστό προϊόντων αίματος διεγχειρητικά και μετεγχειρητικά και που είναι αυτοί που είναι πιο πιθανό να οφεληθούν από τις παρεμβάσεις διατήρησης αίματος. Ένα τυπικό προφίλ μετάγγισης για τους καρδιοχειρουργικούς ασθενείς-μια κοινή πρακτική παρουσιάζεται στο σχήμα 3 [246]. Αρχικά, περισσότεροι από 50% των ασθενών που υπεβλήθησαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση δεν έλαβαν αλλογενή μετάγγιση αίματος. Δεύτερον, οι ασθενείς που έλαβαν περισσότερο από 10 μονάδες αίματος βρίσκονται στην ενενηκοστή εκατοστιαία θέση των ασθενών με πιθανότητα μετάγγισης. Τρίτον, 10-20% των ασθενών κατανόησαν περίπου 80% των προϊόντων αίματος σε αυτόν τον πληθυσμό. Συνεπώς, υπάρχει μια υποομάδα ασθενών υψηλού κινδύνου που χρειάζονται σημαντικό αριθμό προϊόντων αίματος κατά τη διάρκεια καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων. Προσδιορίζοντας αυτούς τους ασθενείς και μεταβάλλοντας την πρακτική των μεταγγίσεων, θα μπορούσαμε τελικά να διατηρήσουμε πολύτιμες πηγές αίματος.

B) ΔΕΙΚΤΕΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΑΙΜΑΤΟΣ

Η προεγχειρητική αναγνώριση των ασθενών υψηλού κινδύνου (προχωρημένη ηλικία, προεγχειρητική αναιμία, μικρή επιφάνεια σώματος, επείγουσα επέμβαση ή μη-CABG επεμβάσεις, προεγχειρητική λήψη αντιθρομβωτικών φαρμάκων, συγγενής ή επίκτητη διαταραχή της πήκτακότητας και πολλαπλές συνοδές παθήσεις) θα πρέπει να πραγματοποιηθεί και θα πρέπει να ληφθούν όλα τα διαθέσιμα προεγχειρητικά και διεγχειρητικά μέσα διατήρησης του αίματος σε αυτή την ομάδα ασθενών, μιας και είναι υπεύθυνοι για το μεγαλύτερο ποσοστό κατανόησης προϊόντων αίματος (Level of evidence A) Class I

Πολλές αναφορές προσδιορίζουν πολυμεταβλητούς δείκτες μετεγχειρητικής αιμορραγίας και μετάγγισης αίματος μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Επιπρόσθετα, πολλαπλές δημοσιεύσεις τεκμηριώνουν ανέκδοτες ή αναφορές μελετών παρατήρησης επίκτητων, συγγενών ή επί της διαδικασίας μεταβλητών που σχετίζονται με αυξημένη αιμορραγία. Ο πίνακας 5 είναι μια σύνοψη αυτών των δημοσιεύσεων, με τις μεταβλητές να χωρίζονται σε αυτές που σχετίζονται με τον ασθενή, σε αυτές που σχετίζονται με την επέμβαση και αυτές που σχετίζονται με τη διαδικασία. Πολλοί λίγες μελέτες που παρουσιάζονται στον πίνακα 5 διαφοροποιούν τη μετάγγιση ερυθρών και μη-ερυθρών αιμοστατικών παραγόντων μετάγγισης. Όπου έγινε αυτή η διαφοροποίηση, ελήφθη υπόψη στον πίνακα. Μια μειοψηφία μελετών που αναφέρεται στον πίνακα παρέχουν στατιστική πιθανότητα ή τιμή p για να υποστηρίξουν την ισχύ κάποιου συγκεκριμένου παράγοντα κινδύνου ως δείκτη μετάγγισης αίματος. Συνεπώς, οι παράγοντες παρουσιάζονται απλά χωρίς να γίνεται προσπάθεια να προστεθεί ποσοτικό μέσο στον κάθε παράγοντα κινδύνου. Πολλοί από τους παράγοντες στον πίνακα παρουσιάζονται σαν μοναδικοί, μολονότι έχει γίνει αντιληπτό ότι ο κίνδυνος αποτελείται από ένα ευρύ φάσμα παραγόντων που εκτείνεται από μικρής έως μεγάλης σημαντικότητας.



Σχήμα 3. Διάγραμμα του Pareto για την κατανομή των μη αυτόλογων μονάδων αίματος που μεταγγίστηκαν σε 4.445 καρδιοχειρουργικούς ασθενείς σε διάρκεια 4 ετών. 86% των μεταγγιζόμενων μονάδων καταναλώθηκαν από ένα ποσοστό 20% των ασθενών που έλαβαν περισσότερες από 10 μονάδες ανά επέμβαση. (Μπάρες = συχνότητα; μπάλες= αθροιστική εκατοστιαία αναλογία)

Για παράδειγμα ο κίνδυνος που σχετίζεται με ηλικία μεγαλύτερη από 75 ετών είναι σημαντικά μεγαλύτερος από τον κίνδυνο για ένα ασθενή 55 ετών ή νεότερο και είναι αρκετά πιθανό ότι ο κίνδυνος μετάγγισης που σχετίζεται με την ηλικία δεν είναι μια συνεχής λειτουργία. Παρομοίως, ο κίνδυνος που σχετίζεται με κάποια αντιθρομβωτικά φάρμακα (π.χ. ασπιρίνη) είναι χαμηλός στο φάσμα κινδύνου, ενώ με άλλα φαρμακευτικά σκευάσματα (π.χ. κλοπιδογρέλη) είναι πολύ μεγαλύτερος. Δεν έγινε καμία προσπάθεια να μετρηθεί το φάσμα κινδύνου των μεταβλητών που παρουσιάζονται στον πίνακα 5, καθώς η βάση αποδείξεων αυτών των μεταβλητών σαν παράγοντες κινδύνου περιορίζεται και λίγα ποσοτικά χαρακτηριστικά κινδύνου είναι διαθέσιμα. Οι μελέτες που παρουσιάζονται στον πίνακα 5 είναι πολύ ετερογενείς για να οδηγήσουν σε μεταanalύσεις. Το επίπεδο αποδείξεων στις περισσότερες περιπτώσεις είναι χαμηλό, αλλά η κοινή γνώμη χρησιμοποιήθηκε για να παράσχει σημασία σε κάθε δείκτη-μεταβλητή. Από αυτές τις τρεις κατηγορίες (που σχετίζονται με τον ασθενή, με τη διαδικασία, ή με την επέμβαση), οι μεταβλητές παραθέτονται σε φθίνουσα σειρά σημαντικότητας. Συγκεκριμένες μεταβλητές υποστηρίζονται σαν δείκτες υψηλού κινδύνου και περιλαμβάνουν την προχωρημένη ηλικία, την προεγχειρητική αναμία ή τη μικρή επιφάνεια σώματος (π.χ. χαμηλός όγκος ερυθρών αιμοσφαιρίων), τη διάρκεια ή την επείγουσα επέμβαση, τη λήψη αντιθρομβωτικών ή αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων μέσα σε σύντομο χρονικό διάστημα πριν την επέμβαση και την παρουσία πολλαπλών μη καρδιακών συνοδών παθήσεων (π.χ. νεφρική ανεπάρκεια, σακχαρώδης διαβήτης, συγγενής ή επίκτητη διαταραχή πήκτικότητας). Κάθε ένας από αυτούς τους κοινούς παράγοντες κινδύνου θα πρέπει να θέτει σε επιφυλακή τον κλινικό γιατρό για κίνδυνο αιμορραγίας και θα πρέπει να πυροδοτεί τα εκάστοτε στοχευμένα προς αυτούς τους παράγοντες μέσα διατήρησης αίματος.

Ειδικές κλινικές καταστάσεις απαιτούν ειδικές παρεμβάσεις και είναι "κόκκινη σημαία" για τους χειρουργούς που έρχονται αντιμέτωποι με αυτά τα προβλήματα. Ασθενείς με συγγενή ή επίκτητη διαταραχή πήκτικότητας, ασθενείς που προγραμματίζονται για πολύπλοκες επεμβάσεις (π.χ. συνδυασμένη διόρθωση βαλβιδοπάθειας/στεφανιαία επαναγγείωση), επαναλαμβανόμενες καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, σήψη με θρομβοκυτταροπενία, και μάρτυρες του Ιεχωβά, υπόκεινται σε αυτή την κατηγορία.

ΠΙΝΑΚΑΣ 5. ΠΑΡΑΛΛΑΓΕΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΜΕΣΩ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΗΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ Ή ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΑΙΜΑΤΟΣ ΚΑΤΑ Ή ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΚΑΡΔΙΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ

ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	ΑΝΑΦΟΡΕΣ ΠΟΥ ΔΗΛΩΝΟΥΝ ΟΤΙ Ο ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΧΕΤΙΖΕΤΑΙ ΜΕ ΤΗ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΕΡΥΘΡΩΝ	ΑΝΑΦΟΡΕΣ ΠΟΥ ΔΗΛΩΝΟΥΝ ΟΤΙ Ο ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΧΕΤΙΖΕΤΑΙ ΜΕ ΤΗ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΜΗ-ΕΡΥΘΡΩΝ ΑΙΜΟΣΤΑΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ
ΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ		
Προχωρημένη ηλικία ή ηλικία > 70 ετών	250,256,258,343,606,822-828	517,823.829
Προεγχειρητική αναιμία	237,250,256,258,278,343,666,822,855,825, 827,830,831	237,829,831
Γυναικείο φύλο	256,258,302,343,606,822,824,829,832	292,302,517,822,824829,833
Μέγεθος σώματος ή επιφάνεια σώματος	250,256,258,278,302,343,366,606,833,824 827,828	366,829
Προεγχειρητική αντιθρομβωτική θεραπεία		
Υψηλής δραστηριότητας (κλοπιδογρέλη, LMWH, θρομβολυτική θεραπεία)	283,297,317-321,337,338,834-848	283,297,318-321,606,834-835,838-840,842-845,848-851
Χαμηλής δραστηριότητας (ασπιρίνη, διπυριδαμόλη)	247,248,303,305,606,838,852-858	247,248,303,305,517,853,855,856, 858
Προεγχειρητική διαταραχή πήκτικότητας		
Κληρονομική διαταραχή πήκτικότητας ή έλλειμμα αιμοπεταλίων (νόσος του von Willebrand 's, Αιμοφιλλία Α ή Β)	252,859-871	252,859-822
Επίκτητη διαταραχή πήκτικότητας ή διαταραχή αιμοπεταλίων (κίρρωση, μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο, Β-θαλασσαιμία)	250,251,253,255,278,872-877	251,253,255,872-877
Καρδιογενές shock, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή πτωχή λειτουργία αριστερής κοιλίας	258,343,825,827,831	827
Νεφρική ανεπάρκεια	258,278,827	888
Σακχαρώδης ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης ενηλίκων πρόσφατης έναρξης	258,877	258,278,292,342,832, 878
Περιφερική αγγειακή νόσος	258	
Προεγχειρητική σήψη	879,880	879,880
Ηπατική ανεπάρκεια ή υπολευκοματιναμία	258,882	882
ΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΕΠΕΜΒΑΣΗ		
Παρατεταμένη διάρκεια CPB	274,278,517,666,822,827-829,831,883	517,827,829
Επανεπέμβαση		
Τύπος επέμβασης (άλλες [αορτική, πολύπλοκη, κ.λ.π]> βαλβίδας/CABG>βαλβίδας>CABG	517,606,831,883	578
Αυξημένη δόση πρωταμίνης μετά από CPB	517	517
Αυξημένος όγκος αυτομετάγγισης	517	517
Διεγχειρητική αυτόλογη κατάθεση	666,829	829
Ανάγκη για μετάγγιση κατά την CPB	517,822,823,831	517,822,823,831
Χρήση πολυμερούς αμύλου για αύξηση του όγκου	822,884	822,884

ΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ		
Απουσία αλγόριθμου μετάγγισης με κριτικές δοκιμασίες	274,416,790-795,885-888	416,790-795,887,888
Χρήση της έσω μαστικής αρτηρίας (μίας ή και των δύο)	883	
Μειωμένη δόση ηπαρίνης	889	889
Χαμηλή θερμοκρασία σώματος στη ΜΕΘ	517	517

Γ) ΑΙΤΙΕΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ

Οι ασθενείς που έχουν θρομβοπενία (<50,000/ mm³), που παρουσιάζουν υπερευαισθησία στην ασπιρίνη ή σε άλλα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα όπως εκδηλώνεται από τις δοκιμασίες λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων ή την παρατεταμένη αιμορραγία ή έχουν γνωστά ποιοτικά αιμοπεταλιακά ελλείμματα, αντιπροσωπεύουν μια ομάδα υψηλού κινδύνου για αιμορραγία. Οι μέγιστες πρακτικές διατήρησης αίματος κατά τη διάρκεια καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων είναι λογικές σε αυτούς τους υψηλού κινδύνου ασθενείς (Level of evidence B). Class IIa

Υπάρχουν αποδείξεις ότι συγκεκριμένοι ασθενείς παρουσιάζουν μια εντυπωσιακή ανταπόκριση στις συνήθεις δόσεις των αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων [247]. Ορισμένοι ασθενείς που εμφανίζουν υπερβολικές αντιδράσεις στις συνήθεις δόσεις ασπιρίνης επιδεικνύουν παρατεταμένο χρόνο αιμορραγίας δέρματος [248,249,250]. Αυτή η εντυπωσιακή αντίδραση στην ασπιρίνη μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα αυξημένη περιεγχειρητική απώλεια αίματος που είναι δυνατόν να επιδεινωθεί από την προεγχειρητική αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία. Οι μηχανισμοί αυτών των εντυπωσιακών αποτελεσμάτων της ασπιρίνης και των άλλων αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων σχετίζονται χωρίς αμφιβολία με εξατομικευμένη φαρμακολογική παραλλαγή και περιλαμβάνουν την αντιαιμοπεταλιακή, αντιπλεγμονώδη, αντιπηκτική, και την προστατευτική στο ενδοθήλιο δράση αυτών των παραγόντων.

Οι ασθενείς με θρομβοκυττοπενία από οποιαδήποτε αιτία (που ορίζεται ως αριθμός αιμοπεταλίων < 50,000) βρίσκονται σε εξαιρετικά αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας μετά από CABG [251,252,253,254,255]. Επιπρόσθετα, ασθενείς με προεγχειρητική αναιμία (π.χ νεφρική ανεπάρκεια, επαναλαμβανόμενες αιμοληνίες κατά την παραμονή τους στη ΜΕΘ, πρόσφατες πολλαπλές διαδερμικές διαδικασίες, κ.λπ) επιδεικνύουν αυξημένη περιεγχειρητική μετάγγιση αίματος [250,256,257,258]. Μια από τις πιο πρόσφατες παρατηρήσεις σχετικά με την αναιμία είναι ότι ο χρόνος αιμορραγίας ήταν παρατεταμένος σε αναιμικούς ασθενείς [259,260]. Οι αιμορραγικές διαταραχές που σχετίζονται με την αναιμία είναι πιθανό να χειροτερέψουν από την αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία [247].

Οι ασθενείς με άλλες συγγενείς ή επίκτητες ποιοτικές διαταραχές των αιμοπεταλίων βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας [256-258,261-267]. Οι συγγενείς διαταραχές περιλαμβάνουν τη νόσο von Willebrand, το σύνδρομο Bernard-Soulier, τη θρομβασθένεια του Glanzmann και άλλες. Οι επίκτητες ποιοτικές διαταραχές ανευρίσκονται σε ηπατοπάθειες, νεφροπάθειες και ορελόμενες σε φάρμακα ποιοτικές διαταραχές αιμοπεταλίων.

Δ) ΑΙΤΙΕΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΟ ΘΕΡΑΠΟΝΤΑ

Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι οι πρακτικές του θεράποντα επηρεάζουν την αιμορραγία και τη μετάγγιση αίματος. Οι χειρουργικές πρακτικές διαφέρουν ευρέως και μπορούν να επηρεάσουν δραματικά την περιεγχειρητική αιμορραγία και μετάγγιση. Ανεξάρτητα από την κατάσταση του ασθενούς διεγχειρητικά ή άμεσα

μετεγχειρητικά, όλοι οι θεράποντες δεν εφαρμόζουν με συνέπεια τις ίδιες ενδείξεις ή τα ασφαλή όρια για μετάγγιση αίματος. Η πρακτική των μεταγγίσεων διαφέρει μεταξύ των διαφόρων ιδρυμάτων [268-271]. Ο Stover [232] έδειξε ότι τόσο το εκάστοτε ίδρυμα, όσο και ο κάθε θεράπων είναι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για αλλογενή μετάγγιση. Ο Johnson και οι συν. [272] περιέγραψαν την έκβαση δυο διαφορετικών στρατηγικών μετάγγισης (συντηρητική και ελεύθερη) και συμπέραναν ότι δεν υπάρχει ασφαλές όριο μετάγγισης, αλλά ο σημαντικός δείκτης μετάγγισης θα πρέπει να είναι η κλινική κατάσταση και τα συμπτώματα του ασθενούς. Παραλλαγές στην πρακτική της καρδιοπνευμονικής παράκαμψης, που περιλαμβάνει τη διάρκεια της εξωσωματικής, επηρεάζει τη λειτουργία των αιμοπεταλίων και την περιεγχειρητική αιμορραγία [273,274]. Διαφορές στο μοντέλο της πρακτικής σχετικά με την αναγνώριση, τη διόρθωση, τη διερεύνηση της υπερβολικής μετεγχειρητικής αιμορραγίας επίσης συνεισφέρουν στην ευρεία παραλλαγή των πρακτικών μετάγγισης [275,276].

Ε) ΑΙΤΙΕΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ

Είναι δύσκολο να διαχωρίσουμε τις αιτίες της αιμορραγίας που σχετίζονται με τη διαδικασία από αυτές που είναι αποτέλεσμα της πρακτικής του θεράποντα, αλλά συγκεκριμένοι παράγοντες που σχετίζονται με τη διαδικασία ξεχωρίζουν. Οι επαναλαμβανόμενες επεμβάσεις έχουν υψηλότερο ποσοστό μεταγγίσεων [277], και ο τύπος και η επείγουσα επέμβαση είναι ανεξάρτητοι δείκτες μετάγγισης [278]. Η υποθερμία που σχετίζεται με την CABG επηρεάζει τη λειτουργία των αιμοπεταλίων και την πήκτικότητα [279-281], κάτι που μπορεί να επιμείνει και στη νοσηλεία στη ΜΕΘ [282]. Οι επεμβάσεις CABG χωρίς εξωσωματική κυκλοφορία σχετίζονται με μια συνολική μείωση των αναγκών σε μετάγγιση [283-285]. Από τους ασθενείς που υποβάλλονται σε CABG, αυτοί που έλαβαν αμφοτερόπλευρα μοσχεύματα έσω μαστικής αρτηρίας είχαν μεγαλύτερη μετεγχειρητική αιμορραγία από ότι αυτοί που έλαβαν σαφηνή μοσχεύματα ή ένα μόσχευμα έσω μαστικής αρτηρίας [286]. Η αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδας με αυτομόσχευμα πνευμονικής (επέμβαση Ross) είναι μια προκλητική επέμβαση, με συχνότητα εμφάνισης μετεγχειρητικής αιμορραγίας 20% που απαιτεί επανεπέμβαση [287] και θνησιμότητα πάνω από τη μέση συχνότητα [288]. Η αιμοστατική δυσλειτουργία και οι συνακόλουθες διαταραχές πήκτικότητας ανευρίσκονται συχνά σε υπονήφους λήπτες μηχανικής υποστήριξης της αριστερής κοιλίας ή τεχνητών καρδιών [289-291]. Αυτές οι μεταβλητές που σχετίζονται με τη διαδικασία επηρεάζουν την περιεγχειρητική αιμορραγία και θα πρέπει να κινητοποιούν το χειρουργό και τον αναισθησιολόγο για την πιθανότητα επιπρόσθετου κινδύνου.

ΣΤ) ΑΙΤΙΕΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

1. *Είναι λογικό να διακόπτεται η λήψη θειονουριδινών 5 με 7 ημέρες πριν την καρδιοχειρουργική επέμβαση προκειμένου να μειωθεί η απώλεια αίματος και η μετάγγιση. Αν δε διακοπεί η λήψη τους, αυξάνεται η αιμορραγία και η πιθανότητα κακής έκβασης. Ιδιαίτερη προσοχή στην αφνίδια σπόσυρση της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε παρουσία ενδοπροθέσεων εμβασπισμένων σε φάρμακα. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε θρόμβωση της ενδοπρόθεσης, και η χειρουργική ομάδα θα πρέπει να σκεφτεί εναλλακτικούς τρόπους να διατηρήσει τη βατότητά της. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει τη νοσηλεία του ασθενούς για μετατροπή της θεραπείας με θειονουριδίνες σε μικρής διάρκειας αναστολέων γλυκοπρωτεϊνών GP2b/3a για λίγες ημέρες πριν την επέμβαση (Level of evidence B). Class IIa*

2. *Είναι λογικό να διακόπτονται τα χαμηλής δραστηριότητας αντιαιμοπεταλιακά φαρμακευτικά σκευάσματα (π.χ ασπιρίνη) μόνο σε καθαρά εκλεκτικούς ασθενείς χωρίς οξεία στεφανιαία σύνδρομα πριν την επέμβαση με την προσδοκία ότι η μετάγγιση αίματος θα μειωθεί (Level of evidence A). Class IIa*

3. Τα περισσότερα υψηλής δραστηριότητας αντιθρομβωτικά και αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα (συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων ADP-υποδοχέων, των άμεσων αναστολέων θρομβίνης, των ηπαρινών χαμηλού μοριακού βάρους, των αναστολέων αιμοπεταλιακών γλυκοπρωτεϊνών, του ενεργοποιητή πλασμινογόνου, της στρεπτοκινάσης), συνδέονται με αυξημένη αιμορραγία μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Είναι λογικό να διακόπτεται αυτή η φαρμακευτική αγωγή πριν την επέμβαση ώστε να μειωθεί η πιθανότητα αιμορραγικών επεισοδίων. Ο χρόνος της διακοπής εξαρτάται από το φαρμακοδυναμικό χρόνο ημίσειας ζωής του κάθε σκευάσματος, καθώς και τη δυναμική απουσία αναστρεψιμότητας. Η μη-κλασματική ηπαρίνη είναι μια αξιοσημείωτη εξαίρεση που μπορεί να διακοπεί σύντομα πριν την επέμβαση ή και να μη διακοπεί καθόλου (Level of evidence C). **Class IIb**

4. Η διπυριδαμόλη δεν ενδείκνυται για να μειώσει τη μετεγχειρητική αιμορραγία, δεν είναι απαραίτητη για να εμποδίσει την απόφραξη του μοσχεύματος και μπορεί να αυξήσει την αιμορραγία (Level of evidence B). **Class III**

Η φαρμακευτική θεραπεία έχει έναν αυξανόμενο ρόλο και επιρροή στην προστασία και θεραπεία της καρδιαγγειακής νόσου. Πολλά από τα ενεργά καρδιακά φάρμακα ασκούν τα οφέλη τους με αναστολή της λειτουργίας των αιμοπεταλίων ή προκαλώντας λύση του θρόμβου. Για αυτό το λόγο όποια χειρουργική επέμβαση απαιτείται υπό τη λήψη αυτών των φαρμάκων θέτει έναν μεγαλύτερο από το φυσιολογικό κίνδυνο για περιεγχειρητική αιμορραγία και ανάγκη για μετάγγιση.

Η προεγχειρητική αντιαιμοπεταλιακή και αντιπηκτική αγωγή σαν προφυλακτική θεραπεία για στεφανιαία αποφρακτική νόσο σχετίζεται με υπερβολική διεγχειρητική και μετεγχειρητική αιμορραγία και με επακόλουθη μετάγγιση στις περισσότερες [250,292-297], αλλά όχι σε όλες τις περιπτώσεις [298-302]. Για αυτό το λόγο οι ασθενείς με προεγχειρητική λήψη αυτών των σκευασμάτων πρέπει να διαχειρίζονται με στόχο το μέγιστο καρδιοπροστατευτικό όφελος, ενώ ο κίνδυνος αιμορραγικών επιπλοκών πρέπει να ελαχιστοποιείται. Κατευθυντήριες οδηγίες που να βοηθούν την απόφαση αυτής της πρακτικής είναι διαθέσιμες [303]. Οι ασθενείς με θρομβοκυττοπενία ή με ποιοτικά ελλείμματα αιμοπεταλίων (π.χ νεφρική ανεπάρκεια, νόσος του von Willebrand, αναιμία) είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοι στην αντιαιμοπεταλιακή φαρμακευτική αγωγή και αντιπροσωπεύουν μια υποομάδα υψηλού κινδύνου που χρειάζεται πολλαπλές παρεμβάσεις διατήρησης αίματος προκειμένου να μειωθεί η απώλεια αίματος και η μετάγγιση. Η διακοπή της αντιαιμοπεταλιακής και αντιθρομβωτικής θεραπείας πριν την CABG σε αυτούς τους υψηλού κινδύνου ασθενείς είναι συνετή.

Για την πλειονότητα των ασθενών με οξεία στεφανιαία σύνδρομα που χρειάζονται επείγουσα CABG, η καλύτερη επιλογή φαίνεται να είναι η διακοπή της ασπιρίνης μέχρι την επέμβαση [219]. Για τους προγραμματισμένους ασθενείς που απαιτούν CABG και δεν έχουν οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, ίσως είναι λογικό να διακόπτεται η ασπιρίνη για λίγες ημέρες (2-3 ημέρες).

Η διπυριδαμόλη μείωσε τη μετεγχειρητική απώλεια αίματος και τις μεταγγίσεις σε μια μελέτη, και φάνηκε να διατηρεί τα αιμοπετάλια κατά τις διεγχειρητικές παρεμβάσεις [304]. Ο συνδυασμός της διπυριδαμόλης και της ασπιρίνης αύξησε την αιμορραγία σε σχέση με το placebo ή την ασπιρίνη σαν μονοθεραπεία [305-308], και η απόφραξη των μοσχευμάτων μειώθηκε, αλλά δεν εξαλείφθηκε [309]. Ο Breyer και συν. [310] περιέγραψαν αυξημένη επίπτωση καθυστερημένου μετεγχειρητικού καρδιακού επιποματισμού με περιεγχειρητική λήψη ασπιρίνης και διπυριδαμόλης σαν πρακτική ρουτίνας.

Οι θειενοπυριδίνες είναι μια ομάδα αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων που μειώνουν τη διφωσφορική αδενοσίνη (ADP) που μεσολαβεί για την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, με σημαντική βελτίωση της κλινικής έκβασης σε πολλές στεφανιαίες και καρδιαγγειακές καταστάσεις. Η τικλοπιδίνη, ήταν η πρώτη διαθέσιμη θειενοπυριδίνη, αλλά η αρχικά ευρεία χρήση της περιορίστηκε από συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως ουδετεροπενία και θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα [311-313]. Αντιθέτως η κλοπιδογρέλη, έχει ένα πολύ περισσότερο ασφαλές προφίλ και έχει γίνει σταθερή θεραπεία μετά από εμφύτευση στεφανιαίας ενδοπρόθεσης [311]. Επειδή η κλοπιδογρέλη, είναι τόσο καλά ανεκτή και η θεραπεία πριν την εμφύτευση της

ενδοπρόθεσης δίνει πλεονέκτημα στη βατότητα της στεφανιαίας αρτηρίας, είναι κοινή πρακτική οι ασθενείς που υποβάλλονται σε επείγουσα ή υπερεπείγουσα CABG να λαμβάνουν άμεσα προεγχειρητικά διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη. Αυτή η διπλή θεραπεία, αν και είναι ασφαλής και αποτελεσματική κατά τις στεφανιαίες παρεμβάσεις [314-317], είχε σαν αποτέλεσμα μεγαλύτερη μετεγχειρητική αιμορραγία, περισσότερα μεταγγιζόμενα προϊόντα αίματος και υψηλότερο ποσοστό επανεπέμβασης για διερεύνηση μεσοθωρακικής αιμορραγίας κατά την CABG [319-322]. Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες της ACC/AHA καθώς και οι τρέχουσες STS κατευθυντήριες οδηγίες, συστήνουν τη διακοπή των αναστολέων ADP 5-7 ημέρες πριν την καρδιοχειρουργική επέμβαση, αν είναι δυνατόν, διότι είναι κοινά αποδεκτό ότι η επέμβαση πριν τις 5 ημέρες σε ασθενείς που λαμβάνουν ADP- αναστολείς ενέχει αυξημένο τον κίνδυνο για μετεγχειρητική αιμορραγία και μετάγγιση, ενώ οδηγεί πιθανώς σε χειρότερη έκβαση μακροπρόθεσμα [302,322]. Ωστόσο, με τις νέες ενδοπρόθεσεις εμβαπτισμένες σε φάρμακα η αιφνίδια απόσυρση των αναστολέων αιμοπεταλίων φαίνεται να προκαλεί κίνδυνο θρόμβωσης [323,324]. Οι ενδοπρόθεσεις εμβαπτισμένες σε φάρμακα παρουσιάζουν καθυστερημένη ενδοθηλιοποίηση σε σχέση με τις μεταλλικές ενδοπρόθεσεις και από τη στιγμή που η αναστολή των αιμοπεταλίων απομακρύνεται, η ξένη επιφάνεια μέσα στο τοίχωμα του αγγείου δημιουργεί μια βάση για ενεργοποίηση αιμοπεταλίων και λευκών, καθώς και την πιθανότητα αντίδρασης υπερευαισθησίας [325,326]. Υπάρχουν ελάχιστες αποδείξεις που να καθοδηγούν τη θεραπεία σε αυτή την κατάσταση. Η κοινή γνώμη ευνοεί κάποια στοιχεία αναστολής αιμοπεταλίων στους ασθενείς που χρειάζονται CABG αλλά φέρουν μια επενδεδυμένη ενδοπρόθεση. Πιθανές εναλλακτικές περιλαμβάνουν τη μετάβαση σε έναν αναστολέα γλυκοπρωτεΐνης μικρής διάρκειας ζωής IIb/ IIIa (GPI) ή σε έναν άμεσο αναστολέα θρομβίνης, ενώ αναμένεται να μειωθούν οι επιδράσεις των θειενοπυριδινών.

Οι GPI αιμοπεταλίων, που εισήχθησαν εδώ και μια δεκαετία, παίζουν έναν εξέχοντα ρόλο στην κατάργηση της συσσώρευσης αιμοπεταλίων και το σχηματισμό του θρόμβου και μειώνουν τον κίνδυνο ισχαμικών επιπλοκών μετά από απόφραξη της στεφανιαίας και αγγειοπλαστική των στεφανιαίων. Ο Collet και συν. [327] ανέφεραν μια σχεδόν διπλάσια αύξηση του κινδύνου για μεγάλη αιμορραγία σε ασθενείς που λαμβάνουν αμπιξιμάμπη. Οι βραχείας δράσης, τироφιμπάνη και επιφιμππατίδη και ο συνδυασμός ασπιρίνης και ηπαρίνης, χρησιμοποιούνται κατά τη στεφανιαία παρέμβαση χωρίς σημαντική αύξηση σε σοβαρά περιστατικά αιμορραγίας που σχετίζονται με τον καθετηριασμό [328-330]. Ο μακρύτερης διάρκειας GPI αμπιξιμάμπη, βελτιώνει την κλινική έκβαση της διαδερμικής στεφανιαίας παρέμβασης, αλλά προκαλεί θρομβοκυτοπενία και αιμορραγία στο σημείο της πρόσβασης [331,332]. Η τироφιμπάνη και η αμπιξιμάμπη, έχουν ανάλογη αποτελεσματικότητα και επιπλοκές αιμορραγίας [332]. Περιορισμένες αποδείξεις είναι διαθέσιμες για να καθοδηγήσουν τη χρήση των GPI σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή με ασταθή στεφανιαία σύνδρομο που χρειάζονται επίσης καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις [302,322]. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να θεωρούνται υψηλού κινδύνου για αιμορραγία και μετάγγιση αίματος, και η κλινική κρίση που αφορά τη χρονική στιγμή της παρέμβασης και της ανάγκης για μετάγγιση, ίσως αποτελεί τον πιο σημαντικό αποφασιστικό παράγοντα της έκβασης. Και εδώ κατευθυντήριες οδηγίες στηρίζονται στην κοινή γνώμη για να βοηθήσουν την απόφαση για μετάγγιση [302].

Η ηπαρίνη αποτελεί ένα ζωτικό συστατικό της θεραπείας για οξεία στεφανιαία σύνδρομα. Η συστηματική ανασκόπηση έξι τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών που εξέτασε την ηπαρίνη σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου που έλαβαν θρομβολυτική θεραπεία, έδειξε ότι η σοβαρή αιμορραγία ήταν παρόμοια σε αυτούς που έλαβαν ηπαρίνη και σε αυτούς που δεν έλαβαν [334]. Η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους παρουσιάζει έναν αποδεκτό κίνδυνο αιμορραγίας στη διαχείριση της ασταθούς στηθάγχης [335], και η μικρής διάρκειας μη-κλασματική ηπαρίνη, καθώς και η χαμηλού βάρους ηπαρίνη χρησιμοποιείται στα οξεία στεφανιαία σύνδρομα. Η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους μετά από τοποθέτηση στεφανιαίας ενδοπρόθεσης είχε 10.5% πιθανότητα αιματώματος ή ψευδοανευρύσματος και 3.25% πιθανότητα μετάγγισης ή χειρουργικής αποκατάστασης [336]. Μια μελέτη έδειξε ότι η αιμορραγία και η διερεύνηση για

αιμορραγία μετά από CABG ήταν σημαντικότερη σε ασθενείς που έλαβαν ενοξασπαρίνη σε σχέση με αυτούς που έλαβαν μη-κλασματική ηπαρίνη, αλλά η χρονική στιγμή της προεγχειρητικής δόσης δεν περιγράφεται στη μελέτη αυτή [337]. Οι ασθενείς που έλαβαν ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους εντός 12 ωρών από την καρδιοχειρουργική επέμβαση, είχαν σημαντικά μεγαλύτερη απώλεια αίματος και αυξημένη μετάγγιση σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν IV ηπαρίνη ή μια δόση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους σε διάστημα μεγαλύτερο των 12 ωρών [339]. Ο Medalion και συν. [339] έδειξαν ότι, όταν η ενοξασπαρίνη χορηγήθηκε σε διάστημα μεγαλύτερο των 8 ωρών από την CABG, δε σχετίστηκε με αυξημένη μετεγχειρητική αιμορραγία ή ανάγκη για μετάγγιση.

Παρά τη σχεδόν παγκόσμια χρήση της μη-κλασματικής ηπαρίνης, ειδικά κατά την CABG, παραμένουν κάποιες ανησυχίες σε ότι αφορά το φαινόμενο rebound, την αντίσταση στην ηπαρίνη, την αντίδραση στην πρωταμίνη, το ΗΠΤ, τη δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων εξαιτίας της ηπαρίνης [340,341]. Έρευνα που αφορά τα εναλλακτικά της μη-κλασματικής ηπαρίνης είχε σαν αποτέλεσμα τη διαθεσιμότητα κάποιων άμεσα δρώντων αναστολέων θρομβίνης (π.χ hirudin, μπιβαλουροδίνη και argatroban) για τον περιορισμό των θρομβώσεων σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο. Δυναμικά πλεονεκτήματα των άμεσων αναστολέων θρομβίνης περιλαμβάνουν μια πιο προβλέψιμη αντιπηκτική απάντηση από την ηπαρίνη. Με βάση τυχαιοποιημένες μελέτες οι άμεσοι αναστολείς της θρομβίνης είναι ανώτεροι της ηπαρίνης στην αποφυγή αρτηριακών θρομβώσεων.

4.5. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗΣ ΑΙΜΑΤΟΣ-"ΑΣΦΑΛΗ ΟΡΙΑ"

A) ΓΕΝΙΚΑ

Οι ενδείξεις για μετάγγιση προϊόντων αίματος στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις περιλαμβάνουν τη θεραπεία των διαταραχών πήκτικότητας και τη διόρθωση των αναιμιών με τελικό στόχο τον περιορισμό της αιμορραγίας και τη βελτίωση της μεταφοράς οξυγόνου. Οι ενδείξεις αυτές, εξελίχθηκαν σημαντικά από τις αρχές του 1940, όταν υποκειμενικές πλέον απόψεις αναπτύχθηκαν για να τονίσουν αυτές τις θεωρητικές εκτιμήσεις. Στη σύγχρονη εποχή η σχέση κινδύνου και οφέλους της μετάγγισης αίματος "σταθμίζει" το πιθανό όφελος της βελτιωμένης μεταφοράς οξυγόνου με τον κίνδυνο μετάδοσης ασθενειών ή των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών. Το οικονομικό αντίκτυπο και το κόστος της μεταγγισιοθεραπείας σε ένα περιβάλλον που το αίμα μπορεί να είναι σωτήριο, αν και δυσεύρετο, είναι απαραίτητη η κατανόηση των ενδείξεων της μετάγγισης και η διαδικασία της σωστής διαχείρισης αυτού. Ο τελικός στόχος οποιασδήποτε συζήτησης που σχετίζεται με τις ενδείξεις για θεραπεία παραγόντων αίματος είναι η μεγιστοποίηση του οφέλους του ασθενούς και ο περιορισμός του κινδύνου όπου είναι δυνατό.

B) ΑΣΦΑΛΗ ΟΡΙΑ-TRANSFUSION TRIGGER

1. Με επίπεδα αιμοσφαιρίνης 6 g/dl, η μετάγγιση συμπτωκωμένων ερυθρών είναι λογική, διότι μπορεί να αποβεί σωτήρια. Η μετάγγιση είναι λογική στους περισσότερους μετεγχειρητικούς ασθενείς που η τιμή της αιμοσφαιρίνης τους είναι <7 g/dl, αν και δεν υποστηρίζεται αυτή η σύσταση από υψηλό επίπεδο τεκμηρίωσης (**Level of evidence C**). **Class IIa**

2. Είναι λογικό να μεταγγίσεις μη-ερυθρά αιμοστατικά προϊόντα αίματος βασίζόμενος στην κλινική αιμορραγία και ακόμα καλύτερα κατευθυνόμενος από δοκιμασίες που εκτιμούν την αιμοστατική λειτουργία με ακριβή τρόπο (**Level of evidence C**). **Class IIa**

3. Σε συγκεκριμένους ασθενείς με κριτική μη-καρδιακή ισχαιμία τελικών οργάνων (π.χ κεντρικό νευρικό σύστημα, έντερο) που τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης είναι της τάξης του 10 g/dl, είναι λογική η μετάγγιση συμπτωκωμένων ερυθρών, αλλά χρειάζονται περισσότερες ενδείξεις για να υποστηρίξουν αυτή τη σύσταση **(Level of evidence C). Class IIb**

4. Η μετάγγιση είναι απίθανο να βελτιώσει τη μεταφορά οξυγόνου όταν τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης είναι μεγαλύτερα από 10 g/dl, και δε συστήνεται **(Level of evidence C). Class III**

Η τιμή της αιμοσφαιρίνης, του αιματοκρίτη ή του αριθμού των αιμοπεταλίων όπου ερυθρά αιμοσφαίρια ή αιμοπετάλια χορηγούνται, συχνά αναφέρεται ως "transfusion trigger". Ενώ οι χειρουργοί, οι αναισθησιολόγοι και οι εντατικολόγοι ανέπτυξαν μια "μακροχρόνια παράδοση" μετάγγισης όταν η αιμοσφαιρίνη ήταν κάτω από 10 g/dl ή ο αιματοκρίτης κάτω από 30%, αυτή η πρακτική δε φαίνεται πλέον να είναι σωστή, δεδομένου ότι δεν αποδείχτηκε. Υπάρχει μικρή μόνο επιστημονική υποστήριξη που να υπαγορεύει τη μετάγγιση με βάση ένα συγκεκριμένο όριο αιμοσφαιρίνης ή αιματοκρίτη. Παρομοίως, η εκτίμηση της απώλειας αίματος και του ενδοαγγειακού όγκου είναι συχνά ανεπαρκή μέσα εκτίμησης της ανάγκης για μετάγγιση. Πιο εξειδικευμένες μετρήσεις όπως η ολική ικανότητα μεταφοράς οξυγόνου, η κατανάλωση οξυγόνου, το κλάσμα δέσμευσης οξυγόνου, και η προσφορά οξυγόνου παρέχουν πιο ακριβή τρόπο εκτίμησης της ανάγκης για μετάγγιση [342].

Στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις η CABG, παρέχει οξυγόνωση και συστηματική άρδευση με ένα μη φυσιολογικό τρόπο. Ο συστηματικός ηπαρινισμός, η αιμοαραίωση και η μη σφυγμική αιματική ροή σε συνδυασμό με την υποθερμία, δημιουργεί έναν αριθμό φυσιολογικών συνεπειών που επηρεάζουν τη συστηματική φυσιολογία και το σχηματισμό αιματικών στοιχείων [343]. Με σεβασμό στις ανάγκες για μετάγγιση, η χρήση ισορροπημένων φυσιολογικών διαλυμάτων ως υγρά πλήρωσης, οδηγεί σε νορμοογκαιμική αιμοαραίωση κατά τη διάρκεια της CABG. Τα φερόμενα ως πλεονεκτήματα της αιμοαραίωσης κατά την παράκαμψη περιλαμβάνουν βελτίωση της ιστικής άρδευσης με μείωση της γλοιότητας του αίματος. Παρά τη μείωση της συνδεδεμένης αιμοσφαιρίνης για τη μεταφορά του οξυγόνου, η επαρκής μεταφορά οξυγόνου στους ιστούς διατηρείται με τιμές αιματοκρίτη κάτω από το βασικό φυσιολογικό επίπεδο. Η αιμοαραίωση μπορεί να συνεισφέρει στην περιεγχειρητική διαταραχή πήκτικότητας με την αραίωση στη συγκέντρωση των παραγόντων της πήξης και των αιμοπεταλίων. Τελικά η αναιμία της CABG, μπορεί θεωρητικά να αποδειχθεί καταστροφική στη στεφανιαία επαναγγείωση [344]. Μια μελέτη η οποία διεξήχθη αμέσως μετά την CABG δεν έδειξε καμία αλλαγή στη μυοκαρδιακή αποδέσμευση ή παραγωγή γαλακτικού ακόμα και με εκλεκτική αιμοαραίωση και αιμοσφαιρίνη 5.0 g/dl [345]. Μελέτες που έγιναν στις αρχές της δεκαετίας του 1980 έδειξαν ότι η αιμοαραίωση με αιμοσφαιρίνη 5.0g/dl παρέχει επαρκές οξυγόνο κατά τη διάρκεια της CABG, αλλά αυτές οι μελέτες χρειάζονται επιβεβαίωση σε ασθενείς με επηρεασμένη κοιλιακή λειτουργία [346,347].

Ο φυσιολογικός ουδός μείωσης της κατανάλωσης οξυγόνου εξαιτίας της μη επαρκούς μεταφοράς του στους ανθρώπους είναι η τιμή αιμοσφαιρίνης 3-4 g/dl, το κλάσμα αποδέσμευσης οξυγόνου 0.44, το μεικτό φλεβικό αίμα 34 mmHg και ο κορεσμός μικτού φλεβικού αίματος 56% [348]. Είναι επίσης ενδιαφέρον ότι το χαμηλότερο κρίσιμο όριο μεταφοράς οξυγόνου είναι 333 ml/O₂/min/m², κάτω από το οποίο η μεταφορά οξυγόνου πάσχει, και είναι το ίδιο για όλα τα θηλαστικά [349]. Σε καλά ελεγχόμενες μελέτες νορμοογκαιμικής αιμοαραίωσης, ολόκληρος ο μεταβολισμός μετακινείται προς την πλευρά του αναερόβιου (π.χ. "πέφτει" κάτω από τον κρίσιμο ουδό μεταφοράς οξυγόνου) και αυτό πιθανώς να αποτελεί την απόλυτη ένδειξη για μετάγγιση. Στη στεφανιαία νόσο, η ήπια αιμοαραίωση κατά την CABG γίνεται καλά ανεκτή από τους ασθενείς [346]. Ωστόσο, τα αποθέματα της στεφανιαίας αιματικής ροής και η αποδέσμευση του οξυγόνου, μπορεί να ξεπεραστούν από την υπερβολική αιμοαραίωση σε τιμές αιμοσφαιρίνης < 6.0 g/dl [350]. Ο Wiesel και οι συν. [348] ανακάλυψαν ότι οι ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο για περιεγχειρητική ισχαιμία, άρα η πλειοψηφία των ασθενών που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, παρουσιάζουν μια καθυστέρηση

στη μυοκαρδιακή μεταβολική ανάρρωση αν χρησιμοποιηθεί αιμοραΐωση, όταν η μετεγχειρητική τιμή της αιμοσφαιρίνης πέσει κάτω από 6 g/dl. Ωστόσο, η μετάγγιση από την τράπεζα αίματος δεν ελέγχθηκε σε αυτή τη μελέτη. Η αυξημένη καρδιακή παροχή, το κλάσμα δέσμευσης οξυγόνου και ο χρόνος μετάβασης των ερυθρών αιμοσφαιρίων στα τριχοειδή είναι οι αρχικοί αντιρροπιστικοί μηχανισμοί για τη μειωμένη ικανότητα μεταφοράς οξυγόνου. Οι ασθενείς με επηρεασμένη κοιλιακή λειτουργία μπορεί να μην είναι ικανοί να αυξήσουν την καρδιακή παροχή. Υπάρχουν πολύ λίγα δεδομένα για την καρδιοχειρουργική που να καταπιάνονται με την κρίσιμη μεταφορά και χρήση του οξυγόνου σε όργανα στόχους σε παθολογικές καταστάσεις, αν και υπάρχουν μελέτες που αναφέρουν ότι η ιστική οξυγόνωση διατηρείται σε υγιείς, νορμοσγκαμικούς ασθενείς με αιμοσφαιρίνη 6-7 g/dl και αιματοκρίτη 15-20% [351,352]. Ο Fang και οι συν. [353] δεν κατάφεραν να αποδείξουν αυξημένη θνητότητα μεταξύ καρδιοχειρουργικών ασθενών με τιμές περιεγχειρητικής αιμοσφαιρίνης ≤ 5 g/dl. Οι μελέτες παρατήρησης δίνουν γενικές οδηγίες για να κατευθύνουν την πρακτική, αν και υπάρχει μια σειρά κλινικής αλληλουχίας που παρέχει αντικρουόμενα δεδομένα, ειδικά ως αναφορά ιδιαίτερους πληθυσμούς όπως οι μάρτυρες του Ιεχωβά.

Η πρωτότυπη ανακοίνωση του Ott και Cooley [354] καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων σε παιδιά μαρτύρων του Ιεχωβά, απέδειξε ότι αυτές οι υψηλού κινδύνου επεμβάσεις ήταν δυνατές με ένα ποσοστό θνητότητας 9.4%. Αυτή η αναφορά βοήθησε στον προσδιορισμό των κανόνων για τις ανοιχτές επεμβάσεις καρδιάς σε αυτή την ομάδα ασθενών. Σε μια ανασκόπηση δημοσιευμένων μελετών την περίοδο 1983-1990 που αφορούσε 1.404 επεμβάσεις σε μάρτυρες του Ιεχωβά, η αναιμία και η απουσία μετάγγισης επηρέασαν τη διεγχειρητική θνητότητα μόνο σε 20 ασθενείς (1.4%) [355]. Σε μια σύνοψη 61 αναφορών 4.722 ασθενών που ήταν μάρτυρες του Ιεχωβά, αναγνωρίστηκαν 23 θάνατοι λόγω αναιμίας, που όλοι εκτός από δύο ήταν ασθενείς με συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης μικρότερη των 5 g/dl [356]. Βασιζόμενοι σε αυτές τις αναφορές, οι βαριές καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις συμπεριλαμβανομένης και της CABG, εκτελούνται με ασφάλεια στους μάρτυρες του Ιεχωβά. Και αυτές οι αναφορές παρέχουν επίπεδο B και C απόδειξης ότι η οξεία και η χρόνια αναιμία μπορεί να γίνει ανεκτή σε συγκεκριμένες κλινικές καταστάσεις.

Εξαιτίας της έλλειψης υψηλού επιπέδου αποδείξεων που θα οδηγήσει την πρακτική της μετάγγισης, οι συστάσεις βασίζονται σε απόψεις ειδικών. Το 1988, το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας συγκάλυψε σύσκεψη και δημοσίευσε κατευθυντήριες οδηγίες για τη μετάγγιση αίματος, τη χορήγηση αιμοπεταλίων και φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος [357]. Μέσω αυτών των δραστηριοτήτων και ενός αριθμού άλλων συναινετικών διασκέψεων από την Αμερικάνικη Εταιρεία Τραπεζών Αίματος και το Αμερικάνικο Κολλέγιο Ιατρών στις αρχές του 1990, οι κατευθυντήριες οδηγίες που αφορούν τη χρήση αίματος και τις πρακτικές μετάγγισης, πέτυχαν μια σημαντική εστίαση και προσοχή σε αυτά τα θέματα. [358,359] Το 1990, η Επιτροπή Τεχνικών Μετάγγισης της Αμερικάνικης Ένωσης Τραπεζών Αίματος εξέδωσε κατευθυντήριες οδηγίες για ασθενείς που υποβάλλονται σε CABG [360]. Το 1994, η ASA δημιούργησε μια ομάδα εργασίας πάνω στη θεραπεία με προϊόντα αίματος για να εκδώσει εμπειριστατωμένες κατευθυντήριες οδηγίες για την ορθή ένδειξη περιεγχειρητικής και περιγεννητικής χορήγησης ερυθρών αιμοσφαιρίων, αιμοπεταλίων, φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος και κρυσταλλικού διαλύματος [361]. Αυτή η ομάδα εργασίας ανασκόπησε ένα σύνολο 1.417 άρθρων, 160 από τα οποία θεωρήθηκαν συναφή. Οι δημοσιευμένες αποδείξεις θεωρήθηκαν σχετικές αν καταπιάνονταν με την περιεγχειρητική ή περιγεννητική χρήση παραγώγων αίματος και η μετρούμενη αποτελεσματικότητα εκτιμούσε την κλινική έκβαση. Αναγνωρίζοντας ως πρωταρχικό ρόλο της μετάγγισης τη βελτίωση της ανεπαρκούς μεταφοράς οξυγόνου, η ομάδα εργασίας προσδιόρισε δύο υποθέσεις, ως αρχές πάνω στις οποίες θα πρέπει να βασίζεται η απόφαση για μετάγγιση: 1) οι ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργικές επεμβάσεις εμφανίζουν δυσμενή έκβαση λόγω μειωμένης ικανότητας μεταφοράς οξυγόνου, και 2) η μετάγγιση συμπτωκωμένων ερυθρών, μπορεί να αποτρέψει τη δυσμενή έκβαση βελτιώνοντας την ικανότητα μεταφοράς οξυγόνου.

Μετά από το διαχωρισμό των αποτελεσμάτων της υποογκαιμίας και της αναιμίας που σχετίζονται με την απώλεια αίματος στη βιβλιογραφία, φάνηκε ότι δε μπορεί να θεσπιστεί απόλυτος χαμηλότερος ουδός

για τον αιματοκρίτη ή την αναιμία. Ωστόσο, συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης της τάξης των 7 g/dl βρέθηκε ότι είναι αρκετή για να παρέχει ιστική οξυγόνωση σε υγιείς ευσογκαμικούς ανθρώπους. Το Εθνικό Ίδρυμα Υγείας (NIH) συμπεράνει ότι η μετάγγιση δε μπορεί να στηριχτεί σε ένα και μοναδικό κριτήριο, όπως το ασφαλές όριο αιμοσφαιρίνης των 10 g/dl [357]. Η σύνοψη των ομόφωνων συστάσεων παρουσιάζεται στον πίνακα 6.

4.6. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗΣ ΣΕ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ CABG

1. Σε επεμβάσεις CABG με ήπια υποθερμία, η μετάγγιση συμπτωκωμένων ερυθρών για τιμές αιμοσφαιρίνης ≤ 6 g/dl είναι λογική εκτός από τους ασθενείς εκείνους που βρίσκονται σε κίνδυνο για μειωμένη εγκεφαλική μεταφορά οξυγόνου (π.χ. ιστορικό εγκεφαλικού αγγειακού επεισοδίου, σακχαρώδους διαβήτη, αγγειακής εγκεφαλικής νόσου, καρωτιδικής στένωσης), όπου υψηλότερες συγκεντρώσεις αιμοσφαιρίνης δικαιολογούνται (**Level of evidence C**). **Class IIa**

2. Για τιμές αιμοσφαιρίνης πάνω από 6 g/dl κατά τη διάρκεια της CABG, είναι λογική η μετάγγιση συμπτωκωμένων ερυθρών βασισμένη στην κλινική κατάσταση του ασθενούς και αυτό θα πρέπει να θεωρείται ο πιο σημαντικός παράγοντας της απόφασης για μετάγγιση. Οι ενδείξεις για μετάγγιση συμπτωκωμένων ερυθρών θα πρέπει να είναι πολυπαραγοντικές και θα πρέπει να καθοδηγούνται από τους παράγοντες εκείνους που σχετίζονται με τον ασθενή (π.χ ηλικία, βαρύτητα της νόσου, καρδιακή λειτουργία ή τον κίνδυνο για ισχαιμία των ζωτικών οργάνων), την εκάστοτε κλινική κατάσταση (μαζική ή ενεργή απώλεια αίματος), καθώς και εργαστηριακές ή κλινικές παραμέτρους (π.χ αιματοκρίτη, SvO_2 , ηλεκτροκαρδιογραφικά ή υπερηχοκαρδιογραφικά στοιχεία μυοκαρδιακής ισχαιμίας) (**Level of evidence C**). **Class IIa**

3. Για ασθενείς υπό CABG και κίνδυνο για ισχαιμία ζωτικών οργάνων, είναι λογικό να διατηρείται η τιμή της αιμοσφαιρίνης ≥ 7 g/dl. (**Level of evidence C**). **Class IIb**

Πολύς λόγος γίνεται για την ανάγκη βελτίωσης των ενδείξεων μετάγγισης στην καρδιοχειρουργική, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της CABG [271]. Πολλές μελέτες έχουν συνδέσει την απόφαση για μετάγγιση προϊόντων αίματος (ή το χαμηλότερο αιματοκρίτη στην εξωσωματική κυκλοφορία) με τη μετεγχειρητική έκβαση, σαν μέσο είτε για την επιβεβαίωση των πλεονεκτημάτων της διατήρησης αίματος ή για την ταυτοποίηση προγνωστικών παραγόντων δυσμενούς έκβασης [362,363]. Μεταξύ αυτών των μελετών, ένας αριθμός προοπτικών μονοκεντρικών και πολυκεντρικών αναφορών προσέφερε μια προοπτική στη διαχείριση της αναιμίας από αιμοαραίωση στην CABG. Το 1997, ο Fang και οι συν. [353], περιέγραψαν τα αποτελέσματα ενός ιδρύματος σε 2.738 επεμβάσεις CABG, συμπεραίνοντας ότι λαμβάνοντας υπόψη τα διαφορετικά χαρακτηριστικά ασθενών και τα διαφορετικά χαρακτηριστικά της νόσου, μια χαμηλή τιμή αιματοκρίτη $\leq 14\%$ για χαμηλού κινδύνου ασθενείς και μια τιμή $\leq 17\%$ για υψηλού κινδύνου ασθενείς ήταν ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για θνητότητα. Σε μια μελέτη της βάσης δεδομένων από το Northern New England, οι συγγραφείς ανέφεραν ότι από τους 6.980 συναπτούς ασθενείς που υπεβλήθησαν σε επεμβάσεις CABG σε έξι ιατρικά κέντρα στο Maine, στο New Hampshire, στο Vermont, και στη Βοστώνη κατά την περίοδο 1996-1998, εκείνοι που ο αιματοκρίτης τους κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής "επιτρεπτόταν" να πέσει κάτω από το 19% είχαν υψηλότερο ποσοστό ενδονοσοκομειακής θνησιμότητας, μεγαλύτερη συχνότητα διεγχειρητικής χρήσης μηχανικής υποστήριξης της καρδιάς, και παρουσίασαν αυξημένη συχνότητα αποτυχίας αποσύνδεσης από την εξωσωματική κυκλοφορία [364]. Οι γυναίκες, οι ασθενείς με μικρή επιφάνεια σώματος καθώς και αυτοί που ήταν αναμικοί προεγχειρητικά, είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν σοβαρή αναιμία στην εξωσωματική κυκλοφορία. Από αυτές τις μελέτες καμία δεν εκτίμησε τη μετάγγιση, τη συνήθη αντίδραση του θεράποντος ιατρού στην πτώση του αιματοκρίτη, σαν πιθανή αιτία

της αυξημένης θνησιμότητας. Αρκετές μελέτες εισηγήθηκαν δυσμενή έκβαση που σχετίζεται με την αναιμία κατά την εξωσωματική κυκλοφορία. Ο Karkouli και συν. [365] εκτίμησαν τη σχέση ανάμεσα στον κατώτερο δυνατό αιματοκρίτη κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής και το περιεγχειρητικό εγκεφαλικό επεισόδιο, ενώ προσάρμοσαν τις μεταβλητές εκείνες που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με την αναιμία και το εγκεφαλικό επεισόδιο. Σε μια προοπτική αξιολόγηση ασθενών (10.949 συναπτοί ασθενείς), που υπεβλήθησαν σε CABG με εξωσωματική κυκλοφορία από το 1999 έως το 2004, ο κατώτερος αιματοκρίτης κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας ήταν ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας του περιεγχειρητικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Μετά από έλεγχο για ανατρεπτικές παραμέτρους, κάθε 1 % μείωση στον αιματοκρίτη συνδέθηκε με 10% αύξηση της πιθανότητας περιεγχειρητικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Οι συγγραφείς συμπεράναν ότι υπάρχει μια ανεξάρτητη σύνδεση ανάμεσα στο βαθμό της αιμοαραίωσης κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας και στον κίνδυνο για εμφάνιση εγκεφαλικού επεισοδίου.

Σε μια πιο πρόσφατη ανασκόπηση των αποτελεσμάτων του χαμηλού αιματοκρίτη κατά την CABG, ο Habib και οι συν. [366] ανέφεραν μια αναδρομική ανάλυση 5.000 καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων CABG. Το εγκεφαλικό επεισόδιο, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, η χαμηλή καρδιακή παροχή, η καρδιακή ανακοπή, η νεφρική ανεπάρκεια, το πνευμονικό οίδημα, η επανεπέμβαση λόγω αιμορραγίας, η σήψη και η πολυοργανική ανεπάρκεια αξιήθηκαν σημαντικά, όταν ο χαμηλότερος αιματοκρίτης ήταν κάτω από 22%. Κατά συνέπεια, η παραμονή στο νοσοκομείο, το κόστος της επέμβασης και οι διεγχειρητικοί θάνατοι ήταν επίσης σημαντικά υψηλότεροι λόγω της βαρύτητας της αιμοαραίωσης. Η μακροπρόθεσμη επιβίωση βελτιώθηκε στους ασθενείς με υψηλότερη τιμή αιματοκρίτη στην CPB, υποδεικνύοντας ότι ο βαθμός αιμοαραίωσης κατά τη διάρκεια της CPB σχετίζεται με δυσμενή περιεγχειρητική έκβαση. Όπως και στις αναφορές του Fang και συν., ο Habib και συν. δε συνεκτίμησαν τη μετάγγιση στην έκβαση αυτής της συγκεκριμένης μελέτης. Δύο μελέτες [367,368] εξέτασαν μια μεγάλη βάση δεδομένων προκειμένου να εκτιμήσουν τα αποτελέσματα της αναιμίας στη νεφρική λειτουργία στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Δεν υπήρξε καμία σύνδεση ανάμεσα στον κατώτερο αιματοκρίτη στην CPB και στην αυξημένη συχνότητα εμφάνισης μετεγχειρητικής νεφρικής δυσλειτουργίας. Ωστόσο, η χρήση της μετάγγισης σαν θεραπευτικό μέσο της χαμηλής αιμοσφαιρίνης ή σα μέσο αποφυγής της αναιμίας από αιμοαραίωση στην παράκαμψη, πολλαπλασίασε τον κίνδυνο της νεφρικής δυσλειτουργίας 2-3.5 φορές. Εξαιτίας αυτών των ευρημάτων, κάποιοι συγγραφείς αποφάνθησαν ότι η μετάγγιση προϊόντων αίματος χειροτέρευσε την έκβαση κατά την CPB [369], αλλά η μετάγγιση μπορεί απλά να είναι δείκτης σοβαρότητας της νόσου, και όχι αιτία κακής έκβασης. Χρειάζονται προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες για να ενισχύσουν τη σχέση της μετάγγισης αίματος και της δυσμενούς έκβασης μετά από CPB.

Εξαιτίας της πιθανής σχέσης της μετάγγισης αίματος στην CPB με δυσμενή έκβαση, αρκετοί ερευνητές εκτίμησαν αυτήν την πιθανότητα με μελέτες παρατήρησης. Ο Surgenor και συν. [370], έδειξαν ότι αν και η αναιμία από αιμοαραίωση αυξάνει τον κίνδυνο για ανεπάρκεια χαμηλής παροχής μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, μια επιπλέον αύξηση του κινδύνου κατά 27% προστίθεται με τη μετάγγιση 1 με 2 μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών, ανεξάρτητα από τον κατώτατο αιματοκρίτη. Η διεγχειρητική χορήγηση μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών κατά τη διάρκεια CABG επεμβάσεων, φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο μετεγχειρητικής καρδιακής ανεπάρκειας χαμηλής παροχής. Ο Engoren και συν. [371] μελέτησαν 1.915 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε μεμονωμένες επεμβάσεις CABG κατά τη χρονική περίοδο 1994-1997 και βρήκαν ότι 649 ασθενείς αυτής της μελέτης (34%) μεταγγίστηκαν κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους. Οι μεταγγιζόμενοι ασθενείς ήταν μεγαλύτεροι σε ηλικία, με μικρότερη επιφάνεια σώματος, οι περισσότερες ήταν γυναίκες και είχαν βεβαρημένο ιστορικό. Οι μεταγγιζόμενοι ασθενείς παρουσίασαν επίσης διπλάσια πενταετή θνησιμότητα (15% έναντι 7%) σε σχέση με τους μη-μεταγγιζόμενους ασθενείς. Ακόμα και μετά από τη διόρθωση των συνοδών παθήσεων και των άλλων παραγόντων, η μετάγγιση εξακολούθησε να σχετίζεται με 70% αύξηση στη θνησιμότητα. Μετά από πολυμεταβλητή ανάλυση, η μετάγγιση, η περιφερική αγγειακή νόσος, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, η κατάταξη της καρδιακής λειτουργίας στην τάξη IV κατά NYHA, και η ηλικία αναγνωρίστηκαν ως σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες της μακροχρόνιας

θνησιμότητας. Οι συγγραφείς συμπεράναν ότι οι μεταγγίσεις αίματος κατά τη διάρκεια ή μετά την CABG σχετίζονται με αυξημένη μακροχρόνια νοσηρότητα και θνητότητα. Η συχνότητα εγκεφαλικού επεισοδίου και θανάτου ήταν αυξημένη σε σχέση με τη χορήγηση αιμοπεταλίων σε μια μελέτη του Spiess και των συν. [367]. Ωστόσο σε μια πιο πρόσφατη μελέτη των Karkouti και συν. [372] δε βρέθηκε αυξημένη νοσηρότητα ή θνητότητα σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε CABG επεμβάσεις και έλαβαν μετάγγιση αιμοπεταλίων. Οι ασθενείς που έχουν χαμηλότερο αιματοκρίτη, αιμορραγούν περισσότερο και ούτως ή άλλως λαμβάνουν περισσότερες μεταγγίσεις, συμπεριλαμβανομένων και αιμοπεταλίων. Σε μια ανασκόπηση περισσότερων από 15.000 ασθενών που υπεβλήθησαν σε CPB επεμβάσεις στην κλινική του Cleveland, περιγράφηκε μια ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στις μεταγγίσεις και στις μετεγχειρητικές λοιμώξεις [370]. Όλα τα ανασκοπημένα δεδομένα που αναφέρθηκαν πιο πάνω προήλθαν από μελέτες παρατήρησης και συνεπώς από συσχετισμό δεδομένων. Η αναμία μπορεί κάλλιστα να οδηγήσει σε έναν αριθμό φυσιολογικών αντιδράσεων, όπως επίσης και σε διαφορετικές ιατρικές πρακτικές (π.χ. μετάγγιση). Είναι λοιπόν ασαφές προς το παρόν πόσο σημαντικό είναι ο ελάχιστος βαθμός αναμίας, στη δημιουργία οργανικής ανεπάρκειας ή μακροπρόθεσμα στη δυσμενή έκβαση. Επιπλέον είναι ασαφές ποιο ρόλο παίζει η μετάγγιση αίματος σε αυτή την πολύπλοκη διαδικασία. Για αυτούς τους λόγους, η μετάγγιση αίματος θα πρέπει να γίνεται με προσοχή και να τηρούνται οι κατευθυντήριες οδηγίες όταν είναι δυνατόν.

4.7. ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗΣ

1. *Για ασθενείς μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση με τιμές αιμοσφαιρίνης κάτω από 6 g/dl, συμπτωκνωμένα ερυθρά είναι λογικό να χορηγούνται και μπορεί να αποβούν σσιτήρια. Η μετάγγιση συμπτωκνωμένων ερυθρών είναι λογική στους περισσότερους μετεγχειρητικούς ασθενείς με τιμή αιμοσφαιρίνης ≤ 7 g/dl, αλλά αυτή η σύσταση δεν υποστηρίζεται από υψηλό επίπεδο απόδειξης (**Level of evidence C**). **Class IIa***
2. *Είναι λογική μετάγγιση μη-ερυθρών αιμοστατικών προϊόντων αίματος με βάση την κλινική ένδειξη αιμορραγίας και είναι καλύτερα να καθοδηγείται από συγκεκριμένες δοκιμασίες που εκτιμούν την αιμοστατική λειτουργία με έγκυρο και ακριβή τρόπο (**Level of evidence C**). **Class IIa***

Οι αποφάσεις για μετάγγιση στη ΜΕΘ σε μετεγχειρητικούς ασθενείς είναι πολύπλοκες. Είναι προφανές ότι η κλινική κατάσταση του ασθενούς και η κατάσταση της νόσου είναι σημαντικοί παράγοντες στην απόφαση για μετάγγιση σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε CABG. Η κατάσταση του όγκου του ασθενούς, η κατάσταση των πνευμόνων και της καρδιάς, η αγγειακή εγκεφαλική κατάσταση, η χρονιότητα της αναμίας, η συμπτωματολογία του ασθενούς, η πιθανή απώλεια αίματος, το μέγεθος της επέμβασης και ο κίνδυνος επανααιμορραγίας, όλα συμβάλλουν σε αυτή την απόφαση. Οι κλινικοί δείκτες της υπογκαϊμίας και τα δευτερογενή κλινικά σημεία της περιλαμβάνουν την ταχυκαρδία, την υπόταση και την ολιγουρία. Οι φυσιολογικοί δείκτες της σημαντικής ανεπάρκειας της αναλογίας παροχής και ζήτησης οξυγόνου, περιλαμβάνουν επίπεδο κορεσμού του μικτού φλεβικού αίματος (SvO₂) μικρότερο από 55% ή τάση οξυγόνου του μικτού φλεβικού αίματος μικρότερη από 30 mmHg.

Δεδομένα που να υποστηρίζουν τη μετεγχειρητική απόφαση για μετάγγιση στην καρδιο-θωρακοχειρουργική πρακτική είναι ελλιπή. Βασιζόμενοι στην κλινική κρίση τους, πολλοί ιατροί υποθέτουν ότι η αναμία αυξάνει τον κίνδυνο μυοκαρδιακής ισχαιμίας μετά από CABG επεμβάσεις, αν και η προηγούμενη ανασκοπημένη εμπειρία με τους μάρτυρες του Ιεχωβά και άλλες κλινικές αναφορές προβάλλουν αντίθετη άποψη [355,373]. Οι κλινικοί δείκτες για μετεγχειρητική μετάγγιση σε επεμβάσεις CABG που λαμβάνουν υπόψη την κλινική κατάσταση και την κατάσταση της νόσου προτάθηκαν το 1990 και εκσυγχρονίστηκαν το 1996, για να δώσουν κατευθύνσεις με σεβασμό στις ενδείξεις για μετάγγιση [374,375]. Απουσία προοπτικών τυχαιοποιημένων δεδομένων, αυτές οι ειδικές συστάσεις παρέχουν τα θεμέλια πάνω στα οποία στηρίζεται η πρακτική της

μετάγγισης και ακόμα φαίνεται ότι είναι γενικά εφαρμόσιμοι στη μοντέρνα καρδιοχειρουργική πρακτική (πίνακας 6).

Πιο πρόσφατες εκτιμήσεις για την επίδραση της μετάγγισης είναι διαθέσιμες. Σε μια αναδρομική ανάλυση δεδομένων, ο Hebert και συν. [376] βρήκαν ότι οι ασθενείς με καρδιακή νόσο που εισήχθησαν στη ΜΕΘ, είχαν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο θανάτου με χαμηλότερες τιμές αιμοσφαιρίνης. Προκειμένου να αποσαφηνίσουν την ενδεχόμενη επίδραση των μεταγγίσεων στη θνησιμότητα των βαρέως πασχόντων που εισήχθησαν στη ΜΕΘ, οι ίδιοι ερευνητές διεξήγαγαν μια προοπτική τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη [377] για να αποφασίσουν την έκβαση του πρωτοκόλλου μετάγγισης που διατηρεί το επίπεδο αιμοσφαιρίνης μεταξύ 7 και 9 g/dl (πρωτόκολλο περιορισμού) ή ≥ 10 g/dl (ελεύθερο πρωτόκολλο). Συμπεράναν ότι τελικά δεν υπάρχει διαφορά στη θνησιμότητα μεταξύ των δύο ομάδων και ότι ένα πρωτόκολλο περιορισμού ήταν τουλάχιστον όσο αποτελεσματικό και ίσως λίγο καλύτερο από ένα ελεύθερο πρωτόκολλο μετάγγισης. Σε μια υποομάδα ασθενών που είχαν γνωστή στεφανιαία νόσο, η θνησιμότητα δε διέφερε στα δύο πρωτόκολλα μετάγγισης [378].

Σε μια πολυκεντρική μελέτη της περιεχειρητικής ισχαιμίας, ο Spiess και συν. [379] ανέφεραν ότι ο κίνδυνος μετεγχειρητικού μυοκαρδιακού εμφράγματος ήταν υψηλότερος στους CABG ασθενείς με τιμές αιματοκρίτη μεγαλύτερες από 34% και με σοβαρότερη δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, αμφισβητώντας τους οπαδούς του αυθαίρετου ουδού μετάγγισης στους καρδιοχειρουργικούς ασθενείς.

Με βάση μη-τυχαιοποιημένες μελέτες παρατήρησης, περιγραφικές αναφορές περιστατικών, ορισμένες προοπτικές τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες και απόψεις ειδικών, η κοινή γνώμη πρότεινε ότι η μετάγγιση συμπτωκωμένων ερυθρών για βελτίωση της μεταφοράς οξυγόνου όταν τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης είναι μεγαλύτερα από 10 g/dl, δεν είναι σχεδόν ποτέ ωφέλιμη. Το Εθνικό Ίδρυμα Υγείας (NIH) και οι πρακτικές κατευθυντήριες οδηγίες της ASA, συμπεράναν ότι οι ασθενείς με τιμές αιμοσφαιρίνης μεγαλύτερες από 10 g/dl δε χρειάζονται αίμα, ενώ οι περισσότεροι ασθενείς με αιμοσφαιρίνη μικρότερη από 7 g/dl, οφελούνται από τη μετάγγιση [357, 361]. Σε μια πρόσφατη προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη μετάγγισης ασθενών μετά από CABG, με αισθητήρες ιστικού οξυγόνου μέτρησαν το αποτέλεσμα της μετάγγισης 1 ή 2 μονάδων συμπτωκωμένων ερυθρών [380]. Η μετάγγιση δε βελτίωσε τη μεταφορά οξυγόνου στους ιστούς, αλλά η αύξηση της εισπνεόμενης συγκέντρωσης οξυγόνου από 50% σε 100% όντως βελτίωσε την ιστική μεταφορά οξυγόνου. Άλλες μελέτες σε ζώα επιβεβαίωσαν αυτό το εύρημα [381,382]. Μια τέτοια μελέτη σε μοντέλα αρουραίων, έδειξε ότι τα ζωικά σημεία (αρτηριακή πίεση, κεντρική φλεβική πίεση) και αέρια αίματος (αρτηριακά και μικτά φλεβικά) βελτιώθηκαν με τη μετάγγιση από τράπεζα αίματος. Με το βασικό κρίσιμο monitoring, η μετάγγιση φαίνεται να βελτιώνει τις φυσιολογικές μεταβλητές (αρτηριακή πίεση, αρτηριακά αέρια αίματος, αέρια μικτού φλεβικού αίματος), αλλά η μεταφορά οξυγόνου στους ιστούς μπορεί στην πραγματικότητα να μειωθεί με μετάγγιση από την τράπεζα αίματος [382]. Χρειάζονται περισσότερες μελέτες για να αποδειχθεί το όφελος της μετάγγισης. Τότε μόνο, ρεαλιστικοί και αποδεδειγμένοι ουδοί μετάγγισης θα μπορέσουν να καθιερωθούν.

4.8. ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΜΕΙΩΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗΣ ΑΙΜΑΤΟΣ

Α)Φαρμακολογικές παρεμβάσεις

Ι) ΑΙΜΟΣΤΑΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΜΕ ΑΝΤΙΙΝΩΔΟΛΥΤΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

1. *Η υψηλή δόση ασπρονίνης ενδείκνυται για τη μείωση των ασθενών που χρειάζονται μετάγγιση, για τη μείωση της ολικής απώλειας αίματος και για περιορισμό της επανεπέμβασης σε υψηλού κινδύνου ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Τα οφέλη θα πρέπει να εξετάζονται λόγω του αυξημένου κινδύνου νεφρικής ανεπάρκειας (Level of evidence A). Class I*

2. Η χαμηλή δόση απροτινίνης ενδείκνυται για τη μείωση του αριθμού των ασθενών που χρειάζονται μετάγγιση και για μείωση της ολικής απώλειας αίματος σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις (**Level of evidence A**). **Class I**

3. Τα ανάλογα λυσίνης όπως το ε-αμινοκαπρικό οξύ (EACA) και το τρανεξαμικό οξύ (TXA) ενδείκνυται για τη μείωση του αριθμού των ασθενών που χρειάζονται μετάγγιση και για τη μείωση της ολικής απώλειας αίματος μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Αυτοί οι παράγοντες είναι λιγότερο δραστικοί στη συντηρητική χρήση αίματος και το ασφαλές προφίλ τους δεν είναι τόσο καλά μελετημένο όσο της απροτινίνης (**Level of evidence A**). **Class I**

Τρία φαρμακευτικά σκευάσματα που παίζουν ρόλο στην περιεγχειρητική διατήρηση αίματος και περιορίζουν την ινωδόλυση είναι σε κλινική χρήση. Το ε-αμινοκαπρικό οξύ (EACA [Amicar, Xanodyne Pharmaceuticals, Newport, KY]) αναστέλλει την ινωδόλυση με κατάργηση της δράσης των αναστολέων πλασμινογόνου και σε μικρότερο βαθμό μέσω της δράσης της αντιπλασμίνης. Το τρανεξαμικό οξύ (TXA [Cyklokapron, Pharmacia & Upjohn, Somerset Country, NJ]) έχει παρόμοια δράση με το ε-αμινοκαπρικό οξύ αλλά είναι σχεδόν 10 φορές πιο δραστικό. Αυτά τα δύο σκευάσματα κατατάσσονται σαν ανάλογα λυσίνης διότι αναστέλλουν το πλασμινογόνο, μέσω δέσμευσής του στις θέσεις σύνδεσης της λυσίνης στο μόριο του πλασμινογόνου.

Η απροτινίνη (Tranylol, Bayer Pharmaceuticals, West Haven, CT) είναι μια βόειος πρωτεΐνη που αναστέλλει τις πρωτεάσες μέσω ενεργών υπολοίπων σερίνης, ειδικά την πλασμίνη, με αποτέλεσμα την άμβλυνση της φλεγμονώδους αντίδρασης, της ινωδόλυσης και της δημιουργίας θρομβίνης. Η απροτινίνη και τα ανάλογα λυσίνης έχουν πολύ διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης, αλλά τελικά αναστέλλουν την ινωδόλυση, περιορίζοντας τη δράση της πλασμίνης. Από τις αρχές του 1990, οι αντινωδολυτικές θεραπείες έχουν ευρέως υιοθετηθεί στην καρδιοχειρουργική. Βέβαια με αυτή την ευρεία αποδοχή, γίνεται αρκετός λόγος σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα τους [383,384]. Για αυτό το λόγο, οι κίνδυνοι και τα οφέλη (ισχαιμικές επιπλοκές έναντι μειωμένης απώλειας αίματος και μετάγγιση) αυτών των παραγόντων πρέπει να επανεκτιμούνται συνεχώς. Έτσι, οι κατευθυντήριες οδηγίες θα πρέπει όχι μόνο να συνοψίζουν τις αποδείξεις για τη χρήση των φυσικών αναστολέων πρωτεασών σερίνης (απροτινίνη) και των αναλόγων λυσίνης, αλλά και να προσδιορίζουν την ασφάλεια αυτών των παραγόντων.

Η ιστορία της απροτινίνης ξεκίνησε το 1987, όταν διαπιστώθηκε η μείωση των αναγκών μετάγγισης σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε redo-καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις [385]. Το 1993, παίρνει έγκριση από τον FDA για μείωση της απώλειας αίματος σε CABG και τυγχάνει ευρείας αποδοχής στην καρδιοχειρουργική. Το 2006, η χρήση της κατέστη αμφιλεγόμενη, όταν συνδέθηκε με αυξημένο κίνδυνο νεφρικής ανεπάρκειας, εμφράγματος του μυοκαρδίου, εγκεφαλικού επεισοδίου, και θνησιμότητας σε μια μεγάλη μελέτη παρατήρησης [383,386]. Η διαμάχη και η αβεβαιότητα αμβλύθηκαν με μια πρόσφατη μεταανάλυση που δεν απέδειξε καμία από αυτές τις επιπλοκές στους ασθενείς που έλαβαν απροτινίνη [387,388]. Το Μάιο του 2008, ήρθε η μελέτη Bart [389] να επαναπροσδιορίσει τη θέση της απροτινίνης στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις ασθενών υψηλού κινδύνου. Πρόκειται για μια πολυκεντρική, τυφλή μελέτη 2.331 ασθενών που εξέτασε την υπεροχή της απροτινίνης ως αναφορά τη μείωση της μαζικής μετεγχειρητικής αιμορραγίας και της θνησιμότητας εντός 30 ημερών σε σύγκριση με το TXA και το EACA. Η μελέτη διακόπηκε πρόωρα εξαιτίας της αυξημένης θνητότητας στην ομάδα της απροτινίνης (6%) συγκριτικά με την ομάδα του TXA (3.9%, relative risk, 1.55, 95% CI, 0.99-2.42) και 4.0% στην ομάδα του EACA (relative risk, 1.52, 95% CI, 0.98-2.36). Παρατηρήθηκε μια αύξηση δύο εκατοστιαίων μονάδων στη θνησιμότητα στους ασθενείς που έλαβαν απροτινίνη, σε σχέση με αυτούς που έλαβαν TXA ή EACA. Η χρήση της δε, συνδέθηκε με διπλάσιο κίνδυνο θνησιμότητας από καρδιακά αίτια σε σύγκριση με τα άλλα δύο αντινωδολυτικά σκευάσματα, ενώ έδωσε μέτριες αποδείξεις για την υπεροχή της ως αποτελεσματικού αιμοστατικού παράγοντα μιας και οι ασθενείς που έλαβαν απροτινίνη είχαν μειωμένο κίνδυνο για μαζική μετεγχειρητική αιμορραγία. Φαίνεται

ότι με βάση τη μελέτη BART ελήφθη η απόφαση για απόσυρση του φαρμακευτικού σκευάσματος, αν και φαίνεται ότι η ιστορία της απροτινίνης δεν έχει ακόμα τελειώσει [385].

II) ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΤΙΝΗ

1. *Η ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη (EPO) είναι λογικό να χρησιμοποιείται στην αποκατάσταση του όγκου των ερυθρών σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αυτόλογη προεγχειρητική κατάθεση αίματος πριν τις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Ωστόσο, δεν υπάρχουν μεγάλης κλίμακας ασφαλείας μελέτες για τη χρήση αυτού του παράγοντα σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Οι διαθέσιμες αποδείξεις δηλώνουν ένα ασφαλές προφίλ (Level of evidence A). Class IIa*

2. *Η EPO αποτελεί μια λογική εναλλακτική για αναιμικούς χαμηλού κινδύνου προγραμματισμένους ασθενείς (αιμοσφαιρίνη < 13 g/dl) πριν την καρδιοχειρουργική επέμβαση, με την προϋπόθεση ότι δίνεται σε συνδυασμό με θεραπεία σιδήρου αρκετές μέρες πριν την επέμβαση (Level of evidence B). Class IIa*

3. *Είναι λογική η προεγχειρητική χρήση EPO, χορηγούμενη τουλάχιστον λίγες ημέρες πριν την επέμβαση για να αυξήσει τη μάζα των ερυθρών σε προγραμματισμένους ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο για μεταεγχειρητική αναιμία και μειωμένη ενδογενή παραγωγή EPO (Level of evidence C). Class IIb*

Η ερυθροποιητίνη (EPO) είναι μια ενδογενής γλυκοπρωτεϊνική ορμόνη που διεγείρει την παραγωγή ερυθρών σε απάντηση στην υποξία και την αναιμία. Η ενδογενής EPO παράγεται από τους νεφρούς και η παραγωγή της μειώνεται σημαντικά σε ασθενείς με ανεπαρκή νεφρική λειτουργία. Η ανασυνδυασμένη ανθρώπινη EPO αναπτύχθηκε στα μέσα του 1980 και είναι εμπορικά διαθέσιμη σε διάφορες μορφές. Ο συνδυασμός EPO και από του στόματος θεραπεία με σίδηρο ενδείκνυται στη θεραπεία της αναιμίας (επίπεδα αιμοσφαιρίνης <13 g/dl) στη νεφρική ανεπάρκεια, συνδυασμένη με χημειοθεραπεία ή στον HIV και όταν δίνεται προεγχειρητικά, για τη μείωση της ανάγκης για μετάγγιση μια ποικιλίας επεμβάσεων [390].

Πολλές αποδείξεις, συμπεριλαμβανομένων και τεσσάρων μετααναλύσεων [391-394], υπάρχουν για να δικαιολογήσουν την προεγχειρητική χορήγηση EPO για τη μείωση της προεγχειρητικής αναιμίας ιδιαίτερα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αυτόλογη κατάθεση αίματος [395-398], και σε παιδιά [399,400]. Η ερυθροποιητίνη φαίνεται να είναι ασφαλής και αποτελεσματική για τη βελτίωση της προεγχειρητικής αναιμίας, με κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια την υπέρταση. Επαρκής συμπληρωματική αγωγή με σίδηρο απαιτείται σε συνδυασμό με την EPO. Μια τυπική προεγχειρητική αγωγή με EPO είναι ακριβή, και υπάρχει αβεβαιότητα σχετικά με την αποτελεσματικότητα σε σχέση με το κόστος της για ασθενείς που υποβάλλονται σε αυτόλογη κατάθεση αίματος πριν τις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις.

Αποδείξεις που να υποστηρίζουν την προεγχειρητική χρήση EPO σε αναιμικούς ασθενείς (αιμοσφαιρίνη ≤ 13 g/dl) χωρίς αυτόλογη προεγχειρητική κατάθεση είναι λιγότερο συναρπαστικές, αλλά παραμένουν υποστηρικτικές. Το μεγαλύτερο μέρος της βιβλιογραφίας που υποστηρίζει τη χρήση της EPO για μείωση της προεγχειρητικής αναιμίας δεν έχει εκδοθεί και συσχετίζει τις επιτυχείς αναφορές περιστατικών με έναν μικρό αριθμό ασθενών, ιδιαίτερα με Μάρτυρες του Ιεχωβά [391,401-407]. Εφόσον η προεγχειρητική αναιμία αυξάνει τη διεγχειρητική νοσηρότητα και θνησιμότητα στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις [408], η EPO αναμένεται να τις μειώσει, διογκώνοντας τη μάζα των ερυθρών στους αναιμικούς ασθενείς που λαμβάνουν σίδηρο, αν αυτό συμβαίνει για περισσότερο από μία εβδομάδα πριν την επέμβαση. Αυτή η σύσταση βασίζεται σε περιορισμένες αποδείξεις και λογικές παραδοχές. Δεν υπάρχουν μεγάλης κλίμακας μελέτες για ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, και γι' αυτό αν κάποιος προσανατολίζεται σε αυτή τη χρήση, θα πρέπει να συνειδητοποιήσει ότι αυτό είναι ανεπίσημο και μη μελετημένο. Για ασθενείς με ασταθή στηθάγχη ή ακόμα και με σταθερή στηθάγχη, υπάρχει περιορισμένη ένδειξη που να προσανατολίζει τη χρήση της προεγχειρητικής EPO, εξαιτίας έλλειψης ασφαλών δεδομένων. Οι προεγχειρητικές παρεμβάσεις

που κάνουν χρήση της EPO μοιάζουν δικαιολογημένες για εκλεκτικούς ασθενείς με μειωμένο όγκο αίματος εξαιτίας του υψηλού κινδύνου υπερβολικής μετάγγισης σε αυτή την υποομάδα.

Ακόμα λιγότερα αντικειμενικά δεδομένα είναι διαθέσιμα σχετικά με τη χρήση της EPO για τη θεραπεία της διεγχειρητικής και μετεγχειρητικής ανααιμίας. Επειδή η έναρξη της δράσης του φαρμάκου είναι 4 με 6 ημέρες, είναι απαραίτητο να χορηγείται η EPO λίγες ημέρες νωρίτερα από την επέμβαση, μια πολυτέλεια που δεν είναι πάντα δυνατή. Η λογική υποστηρίζει την προσθήκη της EPO σε ασθενείς που αναμένεται να έχουν μεγάλη απώλεια αίματος κατά την επέμβαση ή που είναι ανααιμικοί προεγχειρητικά. Οι β-αναστολείς καταστέλλουν την ενδογενή παραγωγή EPO [409]. Οι κυτοκίνες ενεργοποιούνται από τη φλεγμονώδη αντίδραση που σχετίζεται με την CPB, περιορίζουν την παραγωγή EPO [410]. Η περιεγχειρητική νεφρική ισχαιμία μπορεί να περιορίσει την παραγωγή EPO. Παρομοίως, η προσεκτική περιεγχειρητική διαχείριση μπορεί να βελτιώσει την ιστική μεταφορά οξυγόνου και να καταστείλει την ενδογενή παραγωγή EPO παρά τη μετεγχειρητική ανααιμία. Όλοι αυτοί οι παράγοντες υποστηρίζουν τη χορήγηση προεγχειρητικά (λίγες ημέρες πριν την επέμβαση) της EPO, παρά την έλλειψη απόδειξης, ότι θεραπεύει το μειωμένο όγκο ερυθρών σε εκλεκτικούς ασθενείς.

III) DDAVP ΚΑΙ ΑΝΑΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ VIIA

1. *Η χρήση της δεσμοπρεσσίνης (DDAVP) είναι λογική στην άμβλυνση της υπερβολικής αιμορραγίας και της ανάγκης για μετάγγιση σε συγκεκριμένους ασθενείς με αποδεδειγμένη δυσλειτουργία αιμοπεταλίων, με γνωστή ανταπόκριση σε αυτόν τον παράγοντα (π.χ ουραϊμική ή CPB δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων, τύπος I νόσος του von Willebrand) (Level of evidence B). Class IIb*

2. *Η χρήση του ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa είναι λογική για τη διαχείριση μη ελεγχόμενης αιμορραγίας που δεν ανταποκρίνεται στην κλασική αιμοστατική θεραπεία μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις με CPB (Level of evidence B). Class IIb*

3. *Η συνήθης προφυλακτική χρήση της DDAVP δε συστήνεται για μείωση της αιμορραγίας ή της μετάγγισης αίματος μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις με CPB (Level of evidence A). Class II*

Η δεσμοπρεσσίνη (DDVAP [1-δεάμυνο-8-d-αργινίνη-βασοπρεσσίνη]) είναι ένας παράγοντας που έχει εγκριθεί για θεραπεία αντικατάστασης σε ασθενείς με υπολειτουργία της υπόφυσης. Απελευθερώνει ενδογενείς προδρομικούς παράγοντες VIII, τον παράγοντα von Willebrand, και τον ενεργοποιητή ιστικού τύπου πλασμινογόνου από το αγγειακό ενδοθήλιο. Οι ενδογενείς αποθήκες του προδρομικού παράγοντα VIII που απελευθερώνεται από την DDAVP δεν αναστηλώνονται πραγματικά και απαιτείται διάστημα δύο εβδομάδων για αναστήρωση. Πολλαπλές μελέτες, συμπεριλαμβανομένων και μεταανάλυσεων, τονίζουν την αποτελεσματικότητα της DDAVP στον περιορισμό της αιμορραγίας μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις με CPB [411-428]. Όταν χορηγείται προφυλακτικά, η DDAVP δε μειώνει την αιμορραγία μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Αυτός ο παράγοντας δεν έχει προφυλακτική δράση όσον αφορά στη μείωση της αιμορραγίας μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Ωστόσο, δεδομένα παρατήρησης και προοπτικά τυχαιοποιημένα δεδομένα αναφέρουν ότι συγκεκριμένες υποομάδες ασθενών μπορεί να οφεληθούν από άτυπη χρήση αυτού του παράγοντα. Η δεσμοπρεσσίνη μπορεί να εξεταστεί προεγχειρητικά σε κάποιους ασθενείς με συγγενή ή επίκτητη διαταραχή στην πρωτογενή αιμόσταση που ανηγνέεται από δοκιμασίες που μετράνε τη λειτουργία των αιμοπεταλίων (π.χ PFA-100) [416,429]. Μια τεράστια πλειονότητα (>90%) ασθενών που διαγνώστηκαν προεγχειρητικά να έχουν είτε συγγενή είτε επίκτητη (π.χ νόσος του von Willebrand) διαταραχή στην πρωτογενή αιμόσταση με τη δοκιμασία PFA-100 οφελούνται από τη χρήση της DDAVP. Ο Konscielnny και συν. [430] βρήκαν ότι η DDAVP ανέστρεψε περισσότερο από 90% ανωμαλίες του PFA-100 των επίκτητων ή συγγενών διαταραχών στην πρωτογενή αιμόσταση όταν δόθηκε πριν την επέμβαση. Η

αναστροφή αυτών των πρωτογενών αιμοστατικών ανωμαλιών συνδέθηκε με σημαντική μείωση της αιμορραγίας και της μετάγγισης αίματος [430].

Υπάρχουν αποδείξεις ότι ένα σημαντικό συστατικό της μετεγχειρητικής αιμόστασης συνδέεται με τον παράγοντα VII/ιστικός παράγοντας εξωγενούς οδού της θρομβίνης και της γένεσης της ινικής [431432]. Ως εκ τούτου, δεν είναι περίεργο που όταν ο ανασυνδυασμένος ενεργοποιημένος παράγοντας VII (r-FVIIa) διατέθηκε στο εμπόριο, χρησιμοποιήθηκε γρήγορα για δύσκολο έλεγχο αιμορραγίας κατά και μετά τις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις με CPB. Σχεδόν όλη η υπάρχουσα εμπειρία με αυτό το ισχυρό αιμοστατικό φάρμακο δεν έχει δημοσιευτεί [433-444]. Ωστόσο, φαίνεται ότι υπάρχει ένα πολύ σταθερό όφελος από αυτό το φάρμακο στον περιορισμό της απειλητικής για τη ζωή αιμορραγίας, ιδιαίτερα όταν υπάρχει μια οριακή απάντηση στη συνήθη αιμοστατική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων και των ασθενών σε οξυγόνωση με εξωσωματική μεμβράνη [435], και παιδιά που υποβάλλονται σε υψηλού κινδύνου πολύπλοκες καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις [440]. Οι κλινικοί ιατροί συνειδητοποιούν τη μη ελεγχόμενη φύση αυτών των παρατηρήσεων και μια τυχαιοποιημένη μελέτη είναι υπό κατασκευή [445]. Άλλοι έχουν δημοσιεύσει πιο επιφυλακτικές αναφορές χρήσης αυτού του παράγοντα άτυπα, λαμβάνοντας υπόψη την τάση για θρομβωτικές επιπλοκές ιδιαίτερα σε ασθενείς υψηλού κινδύνου [446-449]. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε συνήθεις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις μπορεί να εμφανίζουν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο για ανάπτυξη θρομβωτικών επιπλοκών με αυτόν τον παράγοντα λόγω της αύξησης των συστηματικών επιπέδων του ιστικού παράγοντα και της θρομβίνης που συμβαίνει κατά την CPB [448]. Αυτές οι ανησυχίες καθρεπίζονται στις πρόσφατες εντολές του FDA, να συμπεριλαμβάνεται στη συσκευασία ειδοποίηση για αυτόν τον παράγοντα. Μέχρι να είναι διαθέσιμες επαρκείς αποδείξεις σχετικά με τους κινδύνους και τα οφέλη αυτού του φαρμάκου μπορεί να συστήνεται μόνο σαν θεραπεία σωτηρίας για σοβαρή μη ελεγχόμενη αιμορραγία χωρίς αναγνωρίσιμη χειρουργική αιτία, που δεν ανταποκρίνεται στις συνήθεις παρεμβάσεις μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις με CPB.

B)Συσκευές που βοηθούν στη διατήρηση αίματος

I) ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΑ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΑΙΜΑΤΟΣ- ΘΕΤΙΚΗ ΤΕΛΟΕΚΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΠΙΕΣΗ

1. *Μια δοκιμασία θεραπευτικής τελοεκπνευστικής πίεσης (PEEP) για μείωση της υπερβολικής μετεγχειρητικής αιμορραγίας είναι λογική (Level of evidence B). Class IIb*
2. *Η προφυλακτική χρήση PEEP για μείωση της μετεγχειρητικής αιμορραγίας δεν είναι αποτελεσματική (Level of evidence B).Class III*

Η αυξημένη τελοεκπνευστική πίεση (PEEP) ασκεί μηχανική πίεση στο μυοκάρδιο και μπορεί να περιορίσει τη μικροαγγειακή αιμορραγία μετά από επέμβαση καρδιάς. Αρκετές μελέτες τονίζουν αυτή την υπόθεση. Δύο μη ελεγχόμενες μελέτες βρήκαν ότι η εφαρμογή κλιμακούμενων δόσεων PEEP (5, 10, 15, 20 cm H₂O) κατάφερε να ελέγξει την υπερβολική αιμορραγία (>200 ml/h) σε 15 από τους 15 και σε 11 από τους 15 ασθενείς [450,451]. Αντιστρόφως, μια μικρή τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη σε 35 ασθενείς που είχαν απώλεια πάνω από 180 ml αίματος την πρώτη ώρα μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις ανέφερε ότι δεν υπήρχε διαφορά σε επακόλουθες αιμορραγίες μεταξύ αυτών που λαμβάνουν PEEP στα 10 cm H₂O συγκριτικά με αυτούς που δε λαμβάνουν PEEP [452]. Τέσσερις μικρές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (80, 83, 85 και 129 ασθενών που υποβάλλονται κυρίως σε εκλεκτικές CABG) δε βρήκαν διαφορά στην παροχέτευση του θώρακα ή στην επανειέμβαση λόγω μετεγχειρητικής αιμορραγίας όταν η PEEP εφαρμόστηκε προφυλακτικά (έναρξη την ώρα της σύγκλεισης της στερνοτομής) [451], κατά την είσοδο στη ΜΕΘ [453,454], ή μία ώρα μετεγχειρητικά [452]. Με βάση περιορισμένες αποδείξεις, η προφυλακτική εφαρμογή

PEEP δε βοηθά, αλλά η PEEP που εφαρμόζεται για ασυνήθιστα υψηλές παροχές από τις παροχτεύσεις του θώρακα μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμη σε κάποιες περιπτώσεις. Όταν η PEEP είναι αποτελεσματική, τα οφέλη γίνονται συνήθως ορατά εντός μίας ώρας. Χρειάζονται περισσότερα δεδομένα για να εκτιμήσουν τη σχέση κινδύνου/οφέλους με την αυξανόμενη PEEP στο μετεγχειρητικό περιβάλλον όπου οι αιμοδυναμικοί παράγοντες μπορεί να διακυβεύονται.

II) ΤΥΠΟΙ ΟΞΥΓΟΝΩΤΩΝ

Είναι λογική η χρήση της ανοικτής φλεβικής δεξαμενής του συστήματος του οξυγονωτή μεμβράνης κατά την CPB για μείωση της χρήσης αίματος και βελτίωση της ασφάλειας (Level of evidence C). Class IIIb

Αρκετά συστήματα οξυγονωτών είναι διαθέσιμα για την εκτέλεση της CPB, συμπεριλαμβανόμενων των οξυγονωτών με φυσαλίδες καθώς και των κλειστών και ανοικτών οξυγονωτών μεμβράνης. Εξαιρέτες περιλήψεις των τύπων των οξυγονωτών είναι διαθέσιμες [45]. Μια σταδιακή ανάπτυξη από τους παλαιότερους (film) οξυγονωτές στους οξυγονωτές φυσαλίδων και τελικά στους οξυγονωτές μεμβράνης συντελέστηκε τα τελευταία 50 χρόνια. Οι οξυγονωτές φυσαλίδων απαιτούν άμεση επαφή αίματος-αερίου, ενώ οι οξυγονωτές μεμβράνης απαιτούν διάχυση αερίου μέσω μιας διαπερατής μεμβράνης διαχωρίζοντας το αίμα από το οξυγόνο. Οι παλαιότεροι (film) οξυγονωτές έχουν εκλείψει από την κλινική πρακτική λόγω σημαντικών τεχνικών προβλημάτων, που περιλαμβάνει μεγάλους όγκους πλήρωσης και εργώδες "στήσιμο", γεγονός που περιορίσει την κλινική τους χρησιμότητα.

Οι οξυγονωτές φυσαλίδων συγκρίνονται ευνοϊκά με τους οξυγονωτές μεμβράνης τις περισσότερες φορές, εκτός από τις περιπτώσεις εκείνες που η παράκαμψη ξεπερνά τις 2 ώρες [45-46]. Οι αρχικές αντιρρήσεις στην καθημερινή χρήση των οξυγονωτών μεμβράνης περιλαμβάνουν το αυξημένο κόστος και το χρόνο ρύθμισης. Τα πλεονεκτήματα των οξυγονωτών μεμβράνης περιλαμβάνουν την εξάλειψη της άμεσης επαφής αίματος-αερίου, ξεχωρίζοντας το οξυγόνο και το διοξείδιο του άνθρακα, και την εξάλειψη φυσαλίδων από τον αρχικό όγκο του κυκλώματος, μέσω μικροπόρων που βρίσκονται πάνω στη μεμβράνη. Σε μια άμεση ανταπόκριση, οι κατασκευαστές μείωσαν το κόστος που είχε συνδεθεί με τους οξυγονωτές μεμβράνης και αυτομάτως τα οφέλη αυτών εμφανίστηκαν στη βιβλιογραφία. Πλεονεκτήματα που αφορούν τους οξυγονωτές μεμβράνης περιλαμβάνουν λιγότερα εγκεφαλικά έμβολα [46], καλύτερη βιοσυμβατότητα [46,46] και μειωμένη χρήση αίματος [46,46]. Χωρίς αρκετές αποδείξεις τάξης I, οι οξυγονωτές μεμβράνης έχουν αντικαταστήσει τους οξυγονωτές φυσαλίδων στη μοντέρνα κλινική πρακτική. Η αιτία αυτής της προτίμησης περιλαμβάνει το μειωμένο πλέον κόστος των οξυγονωτών μεμβράνης, την ευκολότερη ρύθμιση του εξοπλισμού, το παρατηρημένο όφελος σε πολύπλοκα περιστατικά με παρατεταμένους χρόνους CPB, και τη βελτιωμένη ασφάλεια με μικρότερη πιθανότητα μαζικής αερώδους εμβολής. Στην περίπτωση απώλειας της φλεβικής επιστροφής, μεγάλες ποσότητες αέρα μπορούν να μεταφερθούν στον οξυγονωτή, αλλά σπάνια στον ασθενή, με τους οξυγονωτές μεμβράνης, ενώ οι οξυγονωτές φυσαλίδων έχουν τον κίνδυνο άμεσης εμβολής αέρα στο αρτηριακό κύκλωμα. Αυτό αποτελεί ένα σημαντικό δυνητικό όφελος των οξυγονωτών μεμβράνης και για αυτό το λόγο η κοινή γνώμη τους ευνοεί.

Οι οξυγονωτές μεμβράνης έχουν είτε κλειστά είτε ανοικτά φλεβικά συστήματα. Κανένα καθαρό όφελος στη βελτιωμένη βιοσυμβατότητα, στο χαμηλότερο εμβολικό φορτίο, ή στη μειωμένη μετάγγιση αίματος, δεν προκύπτει είτε από το ανοικτό είτε από το κλειστό σύστημα. Ένα σημαντικό μειονέκτημα της κλειστής φλεβικής δεξαμενής στους οξυγονωτές μεμβράνης είναι η διακίνηση αέρα στη φλεβική δεξαμενή. Δεν απαιτείται ούτε φλεβικό φίλτρο αέρα ούτε επιπλέον πηγή φλεβικής δεξαμενής για την απομάκρυνση αέρα στα κλειστά συστήματα μεμβράνης [46,46]. Αυτό αποτελεί μια δυνητική δυσκολία άρδευσης που μπορεί να εξαιρεθεί χρησιμοποιώντας τα ανοικτά συστήματα οξυγονωτών μεμβράνης.

III) ΑΝΤΛΙΕΣ ΠΑΡΟΧΗΣ ΑΙΜΑΤΟΣ

Όλες οι εμπορικά διαθέσιμες αντλίες παροχής αίματος παρέχουν αποδεκτά μέσα διατήρησης αίματος κατά την CPB. Είναι λογικό να προτιμώνται οι φυγόκεντρες αντλίες λόγω των χαρακτηριστικών ασφαλείας της άρδευσης (Level of evidence B). Class IIb

Ένα σημαντικό εξάρτημα της μηχανής καρδιάς-πνευμόνων είναι η αντλία αίματος. Η συνήθης κλινική χρήση τις διαχωρίζει σε φυγόκεντρες και περιστροφικές αντλίες. Βασικές διαφορές υπάρχουν μεταξύ των δύο τύπων, με τις φυγόκεντρες να είναι μη αποφρακτικές και τις περιστροφικές να είναι ικανές να παράγουν απεριόριστη πίεση λόγω απόφραξης στην περιστρεφόμενη κεφαλή. Η μη αποφρακτική φύση της φυγόκεντρης αντλίας είναι ένα από τα θετικά χαρακτηριστικά αυτού του συστήματος αντλιών, ειδικά για μακροχρόνια υποστήριξη. Επειδή η παροχή των φυγόκεντρων αντλιών σχετίζεται με την πίεση εισόδου και εξόδου, μικρές ποσότητες αέρα στην αντλία θα ελαττώσουν την απόδοσή της, ενώ η προοπτική για μαζική εμβολή αέρα, μειώνεται κατά πολύ. Το μη αποφρακτικό χαρακτηριστικό της φυγόκεντρης αντλίας είναι επίσης ένα πιθανό μειονέκτημα καθώς επιτρέπει πιθανή απώλεια αίματος του ασθενούς αν ο εξωσωματιστής ξεχάσει να "κλαμπάρει" την αρτηριακή γραμμή στο τέλος της εξωσωματικής. Οι προμηθευτές των αντλιών λαμβάνοντας σοβαρά υπόψη τους την πιθανότητα λάθους, έχουν εφοδιάσει τις συσκευές με πληθώρα συναγερωμένων και μέτρων ασφαλείας [469], έτσι ώστε τα ατυχήματα της εξωσωματικής που σχετίζονται με τις αντλίες αίματος κατά την CPB είναι εξαιρετικά σπάνια.

Οι αντλίες παροχής αίματος δεν επηρεάζουν τη μετάγγιση αίματος σημαντικά. Εννέα τυχαιοποιημένες μελέτες σύγκριναν την απώλεια αίματος σε ασθενείς που αρδεύονταν με φυγόκεντρες αντλίες σε σχέση με τις περιστροφικές αντλίες [470-478]. Δε βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στην αιμορραγία ή στη μετάγγιση αίματος στους ασθενείς που αρδεύτηκαν με περιστροφικές ή φυγόκεντρες αντλίες. Υπάρχουν θεωρητικά πλεονεκτήματα στη διατήρηση του αίματος με τις φυγόκεντρες αντλίες. Αυτά τα πλεονεκτήματα περιλαμβάνουν τη μειωμένη ενεργοποίηση του συμπληρώματος και τη διατήρηση της λειτουργίας των αιμοπεταλίων [479-481]. Μέχρι τώρα, αυτά τα θεωρητικά αποτελέσματα δεν έχουν μεταφραστεί σε σταθερή μείωση της αιμορραγίας ή της μετάγγισης αίματος μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις με φυγόκεντρες αντλίες.

IV) ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΗΠΑΡΙΝΗΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ CPB

Για ασθενείς που απαιτούν μεγαλύτερη διάρκεια CPB (> 2 με 3 ώρες), είναι λογικό να μελετηθεί το ενδεχόμενο υψηλότερων ή συγκεκριμένων για κάθε ασθενή συγκεντρώσεων ηπαρίνης κατά την CPB προκειμένου να μειωθεί η ενεργοποίηση του αιμοστατικού συστήματος, η κατανόληση των αιμοπεταλίων και των πρωτεϊνών πήξης και η μετάγγιση αίματος (Level of evidence B). Class IIb

Η θρομβοπροφύλαξη χρησιμοποιείται στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις για να περιορίσει την ενεργοποίηση του κυτταρικού παράγοντα και του παράγοντα πήξης και να εμποδίσει την απροκάλυπτη θρόμβωση του κυκλώματος εξωσωματικής. Η ηπαρίνη χρησιμοποιείται στη συνήθη πρακτική γιατί είναι αποτελεσματική, άμεσα αναστρέψιμη, γενικώς καλά ανεκτή και φτηνή. Η μη-κλασματική ηπαρίνη είναι ένα μίγμα πολυσακχαριτών χαμηλού και υψηλού μοριακού βάρους, με μόρια που κυμαίνονται από 1.000 έως 50.000 Daltons) και διαφέρουν λειτουργικά. Τα κλάσματα με ελάχιστο μήκος αλυσίδας 18 μονάδες ολιγοσακχαριτών και ένα μοριακό βάρος περίπου 4.500 Daltons ή υψηλότερο αναστέλλουν τη θρομβίνη εκλεκτικά [482]. Το μήκος της αλυσίδας ολιγοσακχαριτών είναι σημαντικό, γιατί η αναστολής της θρομβίνης απαιτεί ταυτόχρονη σύζευξη της θρομβίνης και της αντιθρομβίνης III με την ηπαρίνη, που δρα σαν οδηγός. Μόνο ένα από τα τρία μη-κλασματικά μόρια ηπαρίνης έχει την κριτική πεντασακχαριτιδική αλληλουχία που απαιτείται για τη σύζευξη στην αντιθρομβίνη III [483]. Αν και η σύζευξη της ηπαρίνης στην αντιθρομβίνη

III αναστέλλει τη θρομβίνη και τον παράγοντα Xa [484], αυτό το σύμπλεγμα επίσης αναστέλλει διάφορες άλλες θέσεις στην ενδογενή και εξωγενή οδό [485,486].

Υπάρχει μια σημαντική ποικιλομορφία στην απάντηση της ηπαρίνης ως αντιπηκτικό, όπως περιγράφεται από ένα ευρύ φάσμα καμπυλών δόσης-αποτελέσματος, σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις με CPB [487,488]. Η ελαττωμένη απάντηση στην ηπαρίνη (γνωστή και ως αντίσταση στην ηπαρίνη) αποδίδεται συχνά στην ανεπάρκεια της αντιθρομβίνης III, αλλά σημαντική ποικιλομορφία στην απάντηση της ηπαρίνης ως αντιπηκτικό μπορεί επίσης να προκύψει από διαφορές μεταξύ των ασθενών στη σύζευξη της ηπαρίνης με τα ενδοθηλιακά κύτταρα [489], τα λευκά κύτταρα [490], τα αιμοπετάλια [491,492], ή τις πρωτεΐνες [493] όπως η vitronectin [494], ο vWF [495], και η γλυκοπρωτεΐνη πλούσια σε ιστιδίνη [496]. Η ιστική πηγή προέλευσης της ηπαρίνης (π.χ. εντερική έναντι πνευμονικής, χοίρεια έναντι βόειας), η μέθοδος προετοιμασίας και η κατανομή του μοριακού βάρους της ηπαρίνης που χρησιμοποιείται, μπορεί επίσης να συνεισφέρει στην ελαττωμένη ανταπόκριση [497,498]. Δυστυχώς, δεν υπάρχουν προς το παρόν διαθέσιμες δοκιμασίες για να βοηθήσουν τους κλινικούς γιατρούς να προσδιορίσουν τη συγκεκριμένη αιτία της αντίστασης στην ηπαρίνη ή τις διαφορετικές ανταποκρίσεις στην ηπαρίνη.

Όταν έγινε σύγκριση χωρίς monitoring και η δοσολογία ηπαρίνης/πρωταμίνης ελεγχόταν από τον ενεργοποιημένο χρόνο πήξης (ACT), αυτό δεν περιόρισε ιδιαίτερα την ποσότητα αίματος στην παροχέτευση του θώρακα και την έκβαση της μετάγγισης [499-509]. Από 11 μελέτες, έξι ανέδειξαν μια μείωση στην παροχέτευση του θώρακα και πέντε δεν έδειξαν καμία διαφορά. Μόνο εφτά από τις μελέτες ερεύνησαν την έκβαση της μετάγγισης και πέντε από αυτές έδειξαν ότι τα πρωτόκολλα που βασίζονται στο ACT, μείωσαν τις ανάγκες για μετάγγιση. Μόνο δύο από αυτές τις έντεκα μελέτες ήταν προοπτικές [500,507], και δε συμπεριλήφθηκε καμία τυχαιοποιημένη, τυφλή μελέτη που να μπορεί να αμφισβητήσει την ακρίβεια και την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων. Παρομοίως, όταν γίνεται σύγκριση είτε με σταθερή δόση [510] ή με δόση βασισμένη στο ACT [511-545], η επίδραση της συγκέντρωσης ηπαρίνης στην αιμορραγία και στη διατήρηση του αίματος διαφέρει. Αν και κάποιοι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι η υπερβολική αιμορραγία σχετίζεται με μεγαλύτερες δόσεις βόειας ηπαρίνης κατά την CPB [514,515], άλλοι δε βρήκαν διαφορές στην απώλεια αίματος όταν χρησιμοποιείται είτε βόειος [511,516], είτε χοίρειος ηπαρίνη [512,513,517,518].

Μια σημαντική τυχαιοποιημένη προοπτική μελέτη εκτίμησε το αποτέλεσμα της χορήγησης ηπαρίνης και πρωταμίνης καθοδηγούμενο από ένα σύστημα αιμόστασης ολικού αίματος (Hepcon, Medtronic Blood Management, Englewood, Colorado) στην αιμορραγία και στη μετάγγιση αίματος σε 254 ασθενείς [513,519]. Όταν έγινε σύγκριση με ένα εμπειρικό σχήμα δόσης βασισμένο στην τιμή του ACT για την ηπαρίνη και την πρωταμίνη, οι ασθενείς της ομάδας παρέμβασης χρησιμοποιώντας διαγνωστικές δοκιμασίες έλαβαν 25% μεγαλύτερη ολική δόση ηπαρίνης και είχαν 25% μικρότερο λόγο πρωταμίνης προς ηπαρίνη. Μια ειδική για κάθε ασθενή καμπύλη αναφοράς συγκέντρωσης ηπαρίνης μετρήθηκε για κάθε παρέμβαση στον ασθενή πριν την CPB, και τα επίπεδα ACT κατά την CPB διατηρήθηκαν στα 480s με βάση την προεγχειρητική καμπύλη συγκέντρωσης ηπαρίνης. Η δόση πρωταμίνης υπολογίστηκε από τη μετρούμενη υπολειπόμενη συγκέντρωση ηπαρίνης. Σε σύγκριση με ασθενείς από την ομάδα ελέγχου, λιγότεροι ασθενείς στην ομάδα παρέμβασης, χρειάστηκαν αιμοπετάλια (22% έναντι 34%, $p=0.03$), φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα (11% έναντι 31%, $p<0.001$) και κρυοίζημα (0% έναντι 5%, $p=0.01$). Οι ασθενείς στην ομάδα ελέγχου είχαν επίσης 10% μεγαλύτερο χειρουργικό μετά-CPB χρόνο σύγκλεισης ($p=0.02$), 15% μεγαλύτερη ποσότητα παροχέτευσης θώρακα ($p=0.05$) τις πρώτες 4 μετεγχειρητικές ώρες, και διπλάσιοι τουλάχιστον από τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου χρειάστηκαν αιμοστατικά προϊόντα αίματος (17% έναντι 33%, $p=0.005$). Αυτή η μελέτη προτείνει ότι η διατήρηση της συγκέντρωσης ηπαρίνης που απενεργοποιεί πιο αποτελεσματικά τη θρομβίνη, μπορεί να διατηρήσει την αιμόσταση κατά τη διάρκεια παρατεταμένης CPB. Το γεγονός ότι η παραγωγή προϊόντων αποδόμησης της θρομβίνης [514,520] και η αναστολή της σταθεροποίησης του θρόμβου [521], σχετίζονται αντίστροφα με τη συγκέντρωση ηπαρίνης υποστηρίζει αυτή την υπόθεση. Υψηλότερες σταθερές δόσεις ηπαρίνης κατά την CPB μπορούν επίσης να διατηρήσουν τη λειτουργία των αιμοπεταλίων κατά τη

διάρκεια παρατεταμένης CPB. Σε μια πρόσφατη μελέτη, μικρότερη ενεργοποίηση αιμοπεταλίων (π.χ. χαμηλότερος παράγοντας 4 και επίπεδα BTG) παρουσιάστηκαν σε ασθενείς που έλαβαν μεγαλύτερες δόσεις ηπαρίνης [516]. Οι υψηλότερες δόσεις ηπαρίνης περιόρισαν τη μετάγγιση αίματος σε δύο κλινικές μελέτες που αξιολόγησαν τη διατήρηση αίματος σε υψηλού κινδύνου ασθενείς. Η πρώτη μελέτη αξιολόγησε 31 ασθενείς που χρειάστηκαν επαναλαμβανόμενες ή συνδυασμένες καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις (π.χ. στεφανιαία επανααιμάτωση και αποκατάσταση βαλβίδας/αντικατάσταση) [517]. Η διατήρηση υψηλότερων δόσεων ηπαρίνης συντηρεί καλύτερα τους αναλώσιμους παράγοντες I, V, VIII και την αντιθρομβίνη III, γεγονός που σχετίζεται κυρίως με καλύτερη καταστολή της θρομβίνης (65% μείωση στα επίπεδα FPA) και την αντινωδολυτική δράση (50% μείωση των D-dimers). Μια δεύτερη μελέτη απέδειξε ότι οι υψηλότερες δόσεις ηπαρίνης καταστέλλουν καλύτερα τη θρομβίνη (π.χ. λιγότερα TAT συμπλέγματα) και την ινωδολυτική δραστηριότητα (π.χ. λιγότερα D-dimers) σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε βαθιά υποθερμική κυκλοφορική παύση από ότι οι χαμηλότερες δόσεις ηπαρίνης, ειδικά όταν χρησιμοποιείται η απροτινίνη σαν αιμοστατικός παράγοντας [516]. Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα διαθέσιμα δεδομένα, είναι λογική η χρήση υψηλότερων δόσεων ηπαρίνης με διαγνωστικές δοκιμασίες για καλύτερη αναστολή της παραγωγής θρομβίνης και περιορισμό της μετάγγισης αίματος σε υψηλού κινδύνου ασθενείς που πιθανόν να χρειαστούν παρατεταμένη CPB.

V) ΔΟΣΗ ΠΡΩΤΑΜΙΝΗΣ

Είναι λογική η χρήση είτε τιτλοποιημένης πρωταμίνης είτε εμπειρικού σχήματος χαμηλής δόσης (π.χ. 50% της ολικής δόσης ηπαρίνης) για μείωση της ολικής δόσης πρωταμίνης και για μείωση της αναλογίας πρωταμίνης-ηπαρίνης στο τέλος της CPB, προκειμένου να μειωθεί η αιμορραγία και οι απαιτήσεις σε μετάγγιση (Level of evidence B), Class IIb

Τα πρωτόκολλα παρακολούθησης μπορούν σημαντικά να επηρεάσουν τις δόσεις πρωταμίνης που χρειάζονται για να εξουδετερώσουν την ηπαρίνη [510,518,522-527]. Δύο πρόσφατες μελέτες σύγκριναν τη χρήση ενός νέου διαγνωστικού αιμοστατικού συστήματος (RxDx System, International Technidyne, Edison, New Jersey) με το πρότυπο ACT βασισμένο σε εμπειρικό σχήμα στους ενήλικες ασθενείς που υπεβλήθησαν σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις [518,527]. Το RxDx σύστημα εκτιμά τη συγκεκριμένη για τον κάθε ασθενή αντισυγκολλητική απάντηση στην ηπαρίνη (τιτλοποίηση της απάντησης της ηπαρίνης), καθορίζει τις ACT τιμές, και υπολογίζει τη δόση πρωταμίνης και τη συγκέντρωση της ηπαρίνης βασισμένη στο ACT (π.χ. δοκιμασία ανταπόκρισης πρωταμίνης). Όταν συγκρίθηκαν με ασθενείς της ομάδας ελέγχου που η ανταπύξια τους και η αναστροφή τους βασίστηκε σε εμπειρικά σχήματα, ο Jobs και συν. [518], περιέγραψαν ότι το RxDx προκάλεσε μια μείωση 50% στη δόση πρωταμίνης ($p < 0.01$), που είχε σαν αποτέλεσμα 50% λιγότερη ποσότητα παροχέτευσης θώρακα ($p < 0.01$) και 80% λιγότερες μεταγγίσεις ($p = 0.02$) τις πρώτες 24 μετεγχειρητικές ώρες. Αντιθέτως, οι Shore-Lesserson και συν. [527] δεν παρατήρησαν μείωση στην απώλεια αίματος και στις απαιτήσεις για μετάγγιση, ούτε σημαντική μείωση στη δόση της πρωταμίνης με τη χρήση του συστήματος RxDx. Από οκτώ δημοσιευμένες μελέτες που συγκεκριμένα μελέτησαν την κλινική επίδραση της μειωμένης δόσης πρωταμίνης, τέσσερις ανέδειξαν είτε μειωμένη απώλεια αίματος ή απαιτήσεις σε μετάγγιση [588,522-524], και τέσσερις όχι [510,525-527]. Η αντίφαση στο αποτέλεσμα μεταξύ των μελετών πιθανόν σχετίζεται με διαφορές στη σχετική έκταση της μείωσης της δόσης της πρωταμίνης και στη συνολική αναλογία πρωταμίνης-ηπαρίνης στην ομάδα παρέμβασης. Για αυτό στις τέσσερις μελέτες που περιέγραψαν μια σημαντική διαφορά στην έκβαση, οι καλύτερες εκβάσεις αιμορραγίας και μετάγγισης συνέβησαν όταν η μείωση στη δόση της πρωταμίνης ήταν περίπου 50% ή περισσότερο και όταν η αναλογία πρωταμίνης/ηπαρίνης ήταν μικρότερη από 1 [517,521-523]. Οι τέσσερις αρνητικές μελέτες είχαν είτε μικρότερη μείωση στη δόση της πρωταμίνης (27% έως 38%) ή στην αναλογία πρωταμίνης/ηπαρίνης επίμονα μεγαλύτερη από 1 ή και τα δύο.

Ίσως είναι λογική η χρήση τιτλοποιημένης πρωταμίνης ή εμπειρικού σχήματος χαμηλής δόσης (50% της ολικής δόσης ηπαρίνης) για μείωση της ολικής δόσης πρωταμίνης και μείωση της αναλογίας πρωταμίνης/ηπαρίνης στο τέλος της CPB, αλλά χρειάζονται περισσότερες αποδείξεις πριν δοθεί υψηλότερο επίπεδο αποδείξεως (class I ήII).

VI) ΚΥΚΛΩΜΑΤΑ ΣΥΝΔΕΔΕΜΕΝΑ ΜΕ ΗΠΑΡΙΝΗ ΚΑΙ ΧΑΜΗΛΗ ΔΟΣΗ ΗΠΑΡΙΝΗΣ ΓΙΑ CPB

1. *Τα επενδεδυμένα με ηπαρίνη κυκλώματα (είτε ο οξυγονωτής από μόνος του, είτε ολόκληρο το κύκλωμα) είναι λογικό να χρησιμοποιούνται για τη διατήρηση του αίματος στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις (Level of evidence B). Class IIb*

2. *Οι χαμηλές δόσεις συστηματικού ηπαρινισμού (ACT κατά προσέγγιση 300s) είναι λογικές για διατήρηση αίματος κατά την CPB, αλλά η πιθανότητα υπο-ηπαρινισμού καθώς και άλλες ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια δεν έχουν μελετηθεί εκτενώς (Level of evidence B). Class IIb*

Η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και του καταρράκτη της πήξης προκύπτει από αλληλεπίδραση του κυκλοφορούντος αίματος με τις συνθετικές επιφάνειες της μηχανής της εξωσωματικής. Η επένδυση του οξυγονωτή και του συστήματος παράκαμψης, ελαχιστοποιεί τη διαδικασία ενεργοποίησης και τελικά μπορεί να βελτιώσει τη διατήρηση του αίματος μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Η πιο συχνή συνθετική επένδυση του συστήματος παράκαμψης είναι η ηπαρίνη. Αρκετά εμπορικά προϊόντα είναι διαθέσιμα στις ΗΠΑ και στην Ευρώπη χρησιμοποιώντας διαφορετικά μέσα σύνδεσης της ηπαρίνης με τις συνθετικές επιφάνειες. Η επένδυση με ηπαρίνη ολόκληρου του κυκλώματος παράκαμψης ή μόνο του οξυγονωτή είναι δυνατή. Δεν υπάρχει σχεδόν καμία απόδειξη που να υποστηρίζει ότι ένας τύπος επένδυσης με ηπαρίνη ή επένδυση ολόκληρου του κυκλώματος έχει μεγαλύτερα οφέλη σε ότι αφορά τη μετάγγιση αίματος ή τη μετεχειρητική αιμορραγία παρά τις πολυάριθμες μελέτες πάνω στο αντικείμενο [528-550]. Ο ακριβής μηχανισμός του οφέλους της επένδυσης με ηπαρίνη του κυκλώματος παράκαμψης είναι αβέβαιος. Υπάρχουν αντιφατικές αναφορές που υποστηρίζουν ότι η επένδυση με ηπαρίνη του οξυγονωτή ή ολόκληρου του κυκλώματος περιορίζει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων [543,551-553], μειώνει την ενεργοποίηση του συμπληρώματος [554-558], μεταβάλλει την κυτταρική προσκόλληση στους σωλήνες του κυκλώματος [559], ή μειώνει τη φλεγμονώδη πνευμονική βλάβη που εμφανίζεται μετά από CPB [560,561]. Καμία ξεκάθαρη προτίμηση σε ένα συγκεκριμένο τύπο επένδυσης ηπαρίνης δεν προκύπτει από αυτά τα πλεονεκτήματα. Αρκετές μελέτες έχουν ερευνήσει την αιμορραγία και τη μετάγγιση αίματος σε ασθενείς με CPB με επένδυση ηπαρίνης στα κυκλώματα ή στους οξυγονωτές. Οι περισσότερες αναφορές υποστηρίζουν ότι η συνθετική επένδυση του κυκλώματος παράκαμψης περιορίζει την αιμορραγία και τη μετάγγιση αίματος μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις [532,535-542], ενώ άλλες αναφορές υποστηρίζουν το αντίθετο [543-550]. Οι μελέτες είναι πολύ ετερογενείς για να γίνουν αντικείμενα μεταανάλυσεων, καθώς χρησιμοποιούν διαφορετική επένδυση ηπαρίνης, διαφορετική δόση ηπαρίνης, ή διαφορετική τεχνική εξωσωματικής. Δεν υπάρχει ομόφωνη απόδειξη ότι προτιμάται η επένδυση με ηπαρίνη ολόκληρου του κυκλώματος ή του οξυγονωτή. Η χρήση των συνδεδεμένων κυκλωμάτων με ηπαρίνη φαίνεται ασφαλής και μπορεί να εξοικονομήσει κάποιο αίμα, αλλά περισσότερες πληροφορίες απαιτούνται για να δικαιολογήσουν μια υψηλού επιπέδου σύσταση για τη χρήση τους.

Ένα προτεινόμενο πλεονέκτημα της επένδυσης του κυκλώματος με ηπαρίνη είναι η ικανότητα για μείωση της δόσης της ηπαρίνης που δίνεται στους ασθενείς κατά την CPB και κατά συνέπεια μείωση της δόσης της πρωταμίνης που χρησιμοποιείται για να ουδετεροποιήσει την ηπαρίνη. Το αποτέλεσμα της ηπαρίνης παρακολουθείται κατά την CPB με το ACT. Μια τιμή ACT μεγαλύτερη από 400s χρησιμοποιείται σαν παραδοσιακό πρότυπο για ασφαλή CPB, βασισμένη σε μια μεγάλη μελέτη του 1978 που χρησιμοποίησε

οξυγονωτές φυσαλίδων [562]. Δεν υπάρχει πια μια μοναδική "καλύτερη" τιμή ACT ή πρότυπο που να είναι κοινά αποδεκτό με βάση την υπάρχουσα βιβλιογραφία. Για την εξωσωματική κυκλοφορία, η ηπαρίνη είναι απαραίτητη, αλλά μπορεί να έχει βλαβερές ανεπιθύμητες ενέργειες, ειδικά στη λειτουργία των αιμοπεταλίων [563]. Εξαιτίας ανησυχιών σχετικά με τα βλαβερά αποτελέσματα της ηπαρίνης, αρκετοί ερευνητές πρότειναν μειωμένη δόση ηπαρίνης για διατήρηση τιμών ACT κατά προσέγγιση 300s σαν ασφαλή εναλλακτική που περιορίζει την έκθεση στην ηπαρίνη και την αναστροφή με πρωταμίνη [514,538,564,565]. Πολυάριθμες μελέτες ερεύνησαν την επίδραση της μειωμένης δόσης ηπαρίνης και της επένδυσης των κυκλωμάτων με ηπαρίνη στη μετεγχειρητική αιμορραγία και μετάγγιση αίματος χωρίς ξεκάθαρη ομοφωνία [531,532,535-542,565-575]. Ξανά οι μελέτες ήταν πολύ ετερογενείς ώστε να οδηγήσουν σε μεταανάλυσεις, αλλά κανένα ξεκάθαρο πλεονέκτημα για τη διατήρηση αίματος δεν προέκυψε με τη χαμηλή δόση ηπαρίνης για ασθενείς σε εξωσωματική με κυκλώματα επενδεδυμένα με ηπαρίνη. Μία μελέτη πρότεινε ότι η χαμηλή δόση ηπαρίνης σχετίζεται με αυξημένη αιμορραγία μετά από επέμβαση [517]. Πολλοί ερευνητές στο πεδίο διατήρησης αίματος τόνισαν ότι, μια πολυπαραγοντική προσέγγιση που περιλαμβάνει μείωση του κινδύνου, περιεγχειρητική διατήρηση αίματος και προσήλωση στους αλγόριθμους της μετεγχειρητικής μετάγγισης είναι η πιο επιτυχής στρατηγική για διατήρηση αίματος [278,402,576,588]. Με τόσες πολλές παρεμβάσεις να παίζουν μικρό ρόλο σε ένα πολυπαραγοντικό πρόγραμμα, είναι απίθανο μια και μόνο παρέμβαση να ξεχωρίσει εκτός και αν υπάρχει μια αδιαμφισβήτητη αποτελεσματικότητα ή ένα πολύ μεγάλο μέγεθος δείγματος σε μια τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη. Μέχρι σήμερα δεν έχει διεξαχθεί μια αρκετά μεγάλη κλινική μελέτη προκειμένου να απαντήσει στην ερώτηση αν η επένδυση με ηπαρίνη με ή χωρίς χαμηλή δόση ηπαρίνης περιορίζει τη μετάγγιση, και δεν υπάρχουν υψηλά επίπεδα αποδείξεων για να υποστηρίξουν αυτή την παρέμβαση.

Τρεις συμβουλευτικές διευκρινήσεις θα πρέπει να αναφερθούν σε συνδυασμό με τη χαμηλή δόση ηπαρίνης κατά την CPB. Οι αναφορές τονίζουν ότι αυξημένη θρομβίνη μπορεί να παραχθεί όταν χαμηλότερες δόσεις ηπαρίνης χρησιμοποιούνται κατά την CPB [570,575]. Αυξημένη παραγωγή θρομβίνης σχετίζεται σχεδόν βέβαια με αυξημένη ενεργοποίηση αιμοπεταλίων κατά την CPB και μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα αυξημένη απώλεια αίματος [578]. Διαφορές στην περιεγχειρητική αιμορραγία σε ασθενείς με μικρές αυξήσεις στην παραγωγή θρομβίνης μπορεί να είναι δύσκολο να αναγνωριστούν και μπορεί να γίνουν εμφανείς σε πιο χρονοβόρες ή πιο δύσκολες CPB. Δεύτερον, λόγω των σημαντικών ιδιοτήτων διατήρησης αίματος των αντιπηκτικών παραγόντων, όπως η απροτινίνη, ασθενείς στους οποίους χρησιμοποιείται χαμηλή δόση ηπαρίνης μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο με συγκεκριμένους αντιπηκτικούς παράγοντες, ειδικά αν η κυκλοφορική παύση είναι προεξέχον μέρος της επέμβασης [579,580]. Υπάρχει περιορισμένη υποστήριξη για χρήση συνδυασμού χαμηλών δόσεων ηπαρίνης σε συνδυασμό με αντιπηκτικούς παράγοντες κατά την CPB (με ή χωρίς επένδυση ηπαρίνης των κυκλωμάτων). Τρίτον, πρώιμες αποδείξεις προτείνουν ότι η επένδυση με ηπαρίνη επιφέρει αλλαγές στην έκφραση των γονιδίων στα αρδευόμενα κυτταρικά στοιχεία μετά από CPB σε μεγαλύτερο βαθμό από ότι η επένδυση των κυκλωμάτων με πρωτεΐνη (αλβουμίνη) [581]. Εάν οι αλλαγές στην έκφραση των γονιδίων παίζουν κάποιο ρόλο στη διατήρηση του αίματος είναι αβέβαιο και μόνο ο χρόνος θα πει ποια η επίδραση τους στην αιμορραγία. Εξαιτίας αυτών των ανησυχιών και την απουσία συγκλονιστικών ασφαλών δεδομένων, οι χαμηλές δόσεις ηπαρίνης κατά την CPB θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή.

VII) ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΕΡΥΘΡΩΝ ΚΑΙ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ

1 *Η συνήθης χρήση εξοικονόμησης ερυθρών είναι βοηθητική για τη διατήρηση του αίματος στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις με CPB, εκτός από τους ασθενείς εκείνους με λοίμωξη ή νεοπλασία. (Level of evidence A). Class I*

2 *Η συνήθης διεγχειρητική χρήση αιμοπεταλίων ή πλάσμαφαίρεσης δε συστήνεται για διατήρηση αίματος τις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις με CPB. (Level of evidence A). Class III*

Η διεγχειρητική εξοικονόμηση ερυθρών, με τη βοήθεια της συσκευής αυτομετάγγισης, είναι ένα σημαντικό κομμάτι της διατήρησης αίματος στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις με την CPB. Ξεκινώντας από τα μέσα του 1970, εμπορικά διαθέσιμες συσκευές εξοικονόμησης αίματος διατέθηκαν για καθημερινή χρήση σε καρδιοχειρουργικές και άλλες υψηλού κινδύνου επεμβάσεις. Αρκετές αναφορές τεκμηριώνουν την ασφάλεια της διατήρησης των ερυθρών. Ειδικότερα, καμία ανεπιθύμητη ενέργεια από το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα [582], καμία αυξημένη φλεγμονώδης επιπλοκή [583], καμία αυξημένη αιμόλυση ή λιπώδη έμβολα [584], μειωμένοι κυκλοφορούντες δείκτες συστηματικής φλεγμονής με αιμοάκρυνση των περισσότερων [585], αλλά όχι όλων [586] των κυτοκινών από το αναρροφούμενο αίμα, και συνολικά μειωμένη συχνότητα επιπλοκών [587], σχετίζονται με τη διεγχειρητική χρήση των συσκευών αυτομετάγγισης. Τουλάχιστον 10 δημοσιευμένες αναφορές, συμπεριλαμβανομένων και τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών, υποστηρίζουν τη συνήθη χρήση της εξοικονόμησης ερυθρών για μείωση της αιμορραγίας και της μετάγγισης αίματος αν και η μείωση στις μεταγγίσεις μπορεί να είναι μέτρια [588-597]. Ωστόσο, εκτεταμένη χρήση των συσκευών αυτομετάγγισης για επεξεργασία των περιεχομένων του κυκλώματος της εξωσωματικής μετά από διακοπή της CPB ή με επεξεργασία των εκτεταμένων ποσοτήτων του αίματος που προέρχονται από την καρδιοτομία, μπορεί να οδηγήσει σε μια σοβαρή απώλεια των παραγόντων πήξης και των αιμοπεταλίων, με αποτέλεσμα αιμορραγική διάθεση. Αυτό υποστηρίζεται από μια πολυμεταβλητή ανάλυση που αποδεικνύει ότι η επεξεργασία των όγκων της αυτομετάγγισης σχετίστηκε με αιμορραγία/μετάγγιση [577]. Με τα συνήθη πρωτόκολλα διατήρησης ερυθρών, σχεδόν το μισό από το αίμα που αναρροφάται από τον ασθενή τελικά επαναχορηγείται. Με προσοχή στη διεγχειρητική αιμόσταση σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου για εγχειρητική αιμορραγία, μπορεί να ειπωθεί ότι η χρήση συσκευών αυτομετάγγισης δεν αποτελεί ένα συμφέρον μέσο, αν και οι περισσότερες εκτιμήσεις του κόστους, ευνοούν την καθημερινή χρήση αυτών των συσκευών [598-600]. Η παρουσία νεοπλασίας, λοίμωξης ή αίματος που εκτέθηκε σε τοπικούς αιμοστατικούς παράγοντες (π.χ thrombostat, κόλλα ινικής, Tissael, Gelfoam ή κάθε άλλο υλικό που περιέχει θρομβίνη), αποτελούν αντενδείξεις για τη χρήση συσκευών αυτομετάγγισης.

Η πλασμαφαίρεση πλούσια σε αιμοπετάλια, είναι μια τεχνική συνεχούς φυγοκέντρησης, που χρησιμοποιεί τεχνολογία παρόμοια με αυτή των ερυθρών αυτομετάγγισης και επιτρέπει εκλεκτική απομάκρυνση του πλάσματος που είναι πλούσιο σε αιμοπετάλια, από το κυκλοφορούν ολικό αίμα αμέσως πριν την έναρξη της CPB. Καθώς η δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων είναι ένα πρόεχον κομμάτι της θρομβοκυτταρικής αιμορραγίας κατά την CPB, φαίνεται λογική η απομάκρυνση των αιμοπεταλίων από το stress της CPB και επιστροφή αυτών των "διασωθέντων αιμοπεταλίων" στον ασθενή στο τέλος της επέμβασης. Αυτή η τεχνική έχει το θεωρητικό πλεονέκτημα, ότι η βελτίωση του αριθμού και της λειτουργίας των αιμοπεταλίων μπορεί να περιορίσει τη μετεγχειρητική αιμορραγία χωρίς μείωση της ικανότητας μεταφοράς οξυγόνου. Με παραλλαγή αυτής της φυγοκέντρης τεχνικής, είναι πιθανό να αποκτηθούν κλάσματα που είναι είτε πλούσια είτε πτωχά σε αιμοπετάλια [601,602].

Τουλάχιστον 18 μελέτες [602-619] και μια μεταανάλυση [620] εκτίμησαν την αποτελεσματικότητα της πλούσιας σε αιμοπετάλια πλασμαφαίρεσης στον περιορισμό της αιμορραγίας και της μετάγγισης αίματος μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Οι υψηλότερης ποιότητας μελέτες που περιλαμβάνουν τυφλές και τυχαιοποιημένες μελέτες δεν έδειξαν κανένα όφελος από αυτή την παρέμβαση [611-613,618], ενώ άλλες δημοσιευμένες αναφορές έδειξαν κάποιο όφελος από την πλασμαφαίρεση πλούσια σε αιμοπετάλια. Για διάφορους λόγους, η τεχνική αυτή δε χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη εκτεταμένα. Πρώτον οι προφυλακτικές μεταγγίσεις φρέσκων αιμοπεταλίων δε μεταβάλλουν την αιμορραγία και τη μετάγγιση αίματος μετά από επεμβάσεις [621,622], έτσι δεν υπάρχει λόγος να υποθέσουμε ότι τα αιμοπετάλια που διατηρούνται από την πλούσια σε αιμοπετάλια πλασμαφαίρεση, θα αποδειχθούν ωφέλιμα στη μετεγχειρητική αιμόσταση. Επιπλέον, υπάρχουν αποδείξεις ότι η διεγχειρητική αυτόλογη κατάθεση φρέσκου ολικού αίματος παρέχει την ίδια ή καλύτερη διατήρηση αιμοπεταλίων και διατήρηση αίματος με την περιεγχειρητική πλούσια σε αιμοπετάλια πλασμαφαίρεση [623,624], ενώ η τελευταία καθιστά αδύνατη τη χρήση της αυτόλογης κατάθεσης του ολικού αίματος διεγχειρητικά. Η διαδικασία της πλασμαφαίρεσης πλούσιας σε αιμοπετάλια είναι εργώδης και

οποιοδήποτε τεχνικό λάθος στη συλλογή έχει ως αποτέλεσμα απώλεια όγκου αίματος και αιμοπεταλίων, μια δυνητικά προβληματική συνέπεια, που ανατρέπει τη διατήρηση αίματος δυσμενώς. Αν για κάποιο τεχνικό λόγο, επιχειρηθεί, αλλά το αίμα που απομακρύνεται από τον ασθενή δεν είναι δυνατόν να επαναχορηγηθεί, αυτό συνθέτει ένα ιατρογενές ατυχές περιστατικό που σχετίζεται άμεσα με την παρέμβαση και είναι βλαβερό, έχοντας σαν αποτέλεσμα επιπρόσθετη μετάγγιση. Αυτό το γεγονός έχει συχνότητα εμφάνισης 1 στα 30 [610]. Με το δεδομένο ότι είναι εργώδης, εντατική και ακριβή με οριακό όφελος και πιθανόν επικίνδυνη σε σχέση με τη διεγχειρητική αυτόλογη κατάθεση ολικού αίματος, αυτή η τεχνική δε συστήνεται για συνήθη χρήση στη διατήρηση αίματος στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις.

VIII) ΔΙΗΘΗΣΗ ΛΕΥΚΟΚΥΤΤΑΡΩΝ

Τα φίλτρα των λευκών αιμοσφαιρίων στο κύκλωμα της CPB για την απομάκρυνση των λευκών δε θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για περιεγχειρητική διατήρηση αίματος και μπορεί στην πραγματικότητα να ενεργοποιήσουν τα λευκά κατά την CPB (Level of evidence B). Class III

Πολλές από τις επιβλαβείς συνέπειες της CPB μπορούν να αποδοθούν στην ενεργοποίηση των λευκών κατά την εξωσωματική. Προσωρινή απομάκρυνση των λευκών γύρω από την ώρα της CPB μπορεί να περιορίσει κάποια από αυτή τη ζημιά. Διάφορα φίλτρα λευκών είναι διαθέσιμα για χρήση σε συνδυασμό με τη συσκευή της εξωσωματικής. Αυτά τα φίλτρα είναι ικανά να εξαντλήσουν τη συστηματική κυκλοφορία των λευκών και πιθανόν να βελτιώσουν τη λειτουργία των οργάνων μετά την επέμβαση. Βελτιωμένη προσκόλληση ουδετεροφίλων [626], καλύτερη ενδοθηλιακή λειτουργία [626] και λειτουργία των πνευμόνων [627], περιορισμό της βλάβης επαναιμάτωσης [628], μειωμένη συχνότητα κολπικής μαρμαρυγής [629] και βελτίωση της εγκεφαλικής λειτουργίας μετά από κυκλοφορική παύση [630], αποτελούν φερόμενα οφέλη που αποδίδονται στη χρήση των εξασθενημένων λευκών στα διάφορα στάδια της CPB. Κανένα από τα παρατηρούμενα οφέλη δε μεταφράζεται σταθερά σε σημαντικό κλινικό όφελος [631-635]. Υπάρχουν αποδείξεις ότι η εξασθένηση των λευκών κατά την CPB μπορεί στην πραγματικότητα να ενεργοποιήσει τα λευκά αιμοσφαίρια [636,637]. Εξαιτίας της έλλειψης κλινικού οφέλους και των ανησυχιών σχετικά με την επιδείνωση της λειτουργίας των λευκών με την εξασθένηση αυτών, αυτή η μέθοδος δε συστήνεται για διατήρηση αίματος κατά την CPB.

4.9. ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΑΡΔΕΥΣΗΣ ΚΑΙ ORCAB

I) ΕΛΑΧΙΣΤΟΠΟΙΗΜΕΝΑ ΚΥΚΛΩΜΑΤΑ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Είναι λογική η χρήση λιγότερων υγρών πλήρωσης και ελαχιστοποιημένων κυκλωμάτων εξωσωματικής προκειμένου να περιορίσουμε την πτώση του αιματοκρίτη κατά την CPB σαν μέρος του πολυπαραγοντικού προγράμματος διατήρησης αίματος (Level of evidence B). Class IIb

Ελαχιστοποιημένα και μερικές φορές ολοκληρωμένα (συνδυασμός φυγόκεντρης αντλίας και οξυγονωτή), με λιγότερα υγρά πλήρωσης (450-800 ml), και με μειωμένη επιφάνεια, κυκλώματα εξωσωματικής χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη. Οι συγγραφείς ανέφεραν λιγότερη αιμοαραιώση και μειωμένη φλεγμονώδη απάντηση με αυτά τα ελαχιστοποιημένα κυκλώματα [638-643]. Ο Abdel-Rahman και συν. [643] ανέφεραν μειωμένη ενεργοποίηση της πήξης και της ινωδόλυσης με μειωμένα κυκλώματα παράκαμψης και τόνισαν μειωμένη μετάγγιση σχετιζόμενη με αυτά τα κυκλώματα. Μια αναδρομική σύγκριση 970 ασθενών που υπεβλήθησαν εκλεκτικά σε CABG [639] και δύο προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες από την ίδια ομάδα [640,641] 400 ασθενών που υπεβλήθησαν εκλεκτικά σε CABG και 100 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας ανέφεραν 50% τουλάχιστον μείωση στη συχνότητα μετάγγισης συμπτωκωμένων ερυθρών

σε σύγκριση με τα συμβατικά κυκλώματα. Από την άλλη μεριά, δύο μικρότερες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες 30 και 204 ασθενών που υπεβλήθησαν σε CABG δε βρήκαν μείωση στις ανάγκες για μετάγγιση με τη χρήση των δύο εμπορικά διαθέσιμων ελαχιστοποιημένων κυκλωμάτων [642,644]. Τα ωφέλη της πιθανής μετάγγισης από τα ελαχιστοποιημένα κυκλώματα πρέπει να ισοζυγιστούν με τους πιθανούς κινδύνους που περιλαμβάνουν την εμφολή αέρα και την αδυναμία χρήσης της αναρρόφησης της καρδιοτομίας που σχετίζεται με αυτήν την τεχνολογία [644].

II) ΟΞΕΙΑ ΝΟΡΜΟΟΓΚΑΙΜΙΚΗ ΑΙΜΟΑΡΑΙΩΣΗ (ΔΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΑΥΤΟΛΟΓΗ ΚΑΤΑΘΕΣΗ)

Η οξεία νορμοογκαιμική αιμοαραιώση (ANH) είναι λογική για τη διατήρηση αίματος αλλά η χρησιμότητα της δεν έχει καθιερωθεί πλήρως. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν μέρος της πολυπαρονοματικής προσέγγισης διατήρησης του αίματος (Level of evidence B). Class IIb

Αυτή η τεχνική περιλαμβάνει την απομάκρυνση μιας ή δύο μονάδων αίματος άμεσα πριν την επέμβαση και χρησιμοποιείται σε μια ποικιλία επεμβάσεων, όπως οι ορθοπεδικές και οι επεμβάσεις γενικής χειρουργικής. Στην καρδιοχειρουργική, μια με δύο μονάδες αυτόλογου αίματος απομακρύνονται άμεσα πριν την εγκατάσταση της CPB. Οι ασταθείς ασθενείς δεν είναι κατάλληλοι υποψήφιοι για αυτή την τεχνική, ειδικά παρουσία οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου σε εξέλιξη, ασταθούς στηθάγχης, ή καρδιογενούς shock. Άλλα τυπικά κριτήρια αποκλεισμού περιλαμβάνουν ασθενείς με σημαντική προεγχειρητική αναιμία, σήψη ή γνωστή βακτηριακία. Σχετική αντένδειξη μπορεί να αποτελεί το χαμηλό κλάσμα εξόθησης (<30%) [645,646]. Προκειμένου να διατηρηθεί ο κυκλοφορούντας όγκος αίματος, ο όγκος του αίματος που απομακρύνεται, αντικαθίσταται συνήθως από ίσο όγκο κρυσταλλοειδών ή κολλοειδών διαλυμάτων. Κατά την επακόλουθη CPB, ο αιματοκρίτης στην παράκαμψη, καθορίζει τη μετάγγιση. Η μετάγγιση αυτών των διαχωρισμένων αυτόλογων μονάδων, είναι η πρώτη πηγή της αντικατάστασης, ακολουθούμενη από τη μετάγγιση αλλογενούς αίματος, εάν ο προσδοκώμενος ελάχιστος αιματοκρίτης στην παράκαμψη δε μπορεί να διατηρηθεί με τη χρήση αυτόλογου αίματος. Η χρήση της ANH σαν μέθοδο διατήρησης αίματος στη χειρουργική βασίζεται στην αρχή ότι αν μειώσουμε τη συγκέντρωση των ερυθρών (αιματοκρίτης) στη διάρκεια της επέμβασης θα καταφέρουμε να μειώσουμε την απώλεια της μάζας των ερυθρών για έναν δεδομένο όγκο του απολεσθέντος αίματος. Η αναμενόμενη μείωση στις ανάγκες για χορήγηση αλλογενών προϊόντων αίματος είναι επιθυμητή για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου μετάδοσης ηπατίτιδας, HIV, άλλων ιογενών και βακτηριακών παθογόνων και την ανοσομετατροπή που εντείνεται από την αλλογενή μετάγγιση ερυθρών. Στην καρδιοχειρουργική, η ANH έχει το επιπρόσθετο θεωρητικό πλεονέκτημα ότι το αίμα που απομακρύνεται από το κύκλωμα της παράκαμψης πριν την εγκατάσταση της CPB, προστατεύεται από τα δυνητικά επιβλαβή αποτελέσματα της ενεργοποίησης και κατανάλωσης των αιμοπεταλίων, την αιμόλυση, την ενεργοποίηση του συμπληρώματος και την παραγωγή μιας ποικιλίας φλεγμονωδών κυτοκινών συμπεριλαμβανομένης της ιντερλευκίνης 6, 8 και του TNFα που σχετίζονται με το κύκλωμα της εξώσωματικής [647].

Διάφορες προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες έδειξαν μια σημαντική μείωση στη συχνότητα μετάγγισης αλλογενών προϊόντων αίματος χρησιμοποιώντας αυτή την τεχνική [648,649], ενώ άλλες απέτυχαν να τεκμηριώσουν κάποιο όφελος [582,645,650]. Σε μια πρόσφατη μελέτη των Hohm και συν. [646], 80 ενήλικες ασθενείς που υπεβλήθησαν σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν ANH ή τη συνήθη φροντίδα διατήρησης αίματος. Όλοι οι ασθενείς και στις δύο ομάδες υπεβλήθησαν στις συνήθειες διαδικασίες διατήρησης αίματος που περιλαμβάνουν τη συσκευή αυτομετάγγισης, την επαναχορήγηση του αναρροφούμενου από το μεσοθωράκιο αίματος, τη χορήγηση ενδοφλεβίως αποπινίνης και την επαναχορήγηση του αίματος που περιέχεται στο κύκλωμα της εξώσωματικής μετά την επέμβαση. Η οξεία νορμοογκαιμική αιμοαραιώση συγκέντρωσε ένα μέσο όρο 1.099 ml αίματος προκειμένου να επαυχθεί ένας υπολογιζόμενος αιματοκρίτης της τάξης του 28% μετά την εισαγωγή στην αναισθησία. Δεν υπήρξε καμία στατιστική διαφορά

στον αριθμό των αλλογενών μονάδων αίματος, ή στο ποσοστό των ασθενών (29% ομάδα ελέγχου, και 33% στην ομάδα της ANH) που χρειάστηκαν μετάγγιση αίματος. Ο Casati και συν. [653], σε μια μελέτη "χαμηλού όγκου" ANH τυχαιοποίησαν 204 ασθενείς στην ομάδα της ANH (5-8 ml/kg απομακρύνθηκαν πριν τον ηπαρινισμό) ή στην ομάδα ελέγχου (όχι ANH). Αυτοί οι συγγραφείς δε βρήκαν διαφορά στη συχνότητα ή στον αριθμό των μεταγγίσεων μεταξύ των δύο ομάδων [655]. Παρόλο που και οι δύο μελέτες απέφεραν αρνητικά αποτελέσματα, η μελέτη του Hohm επικρίθηκε για τόσο υπερβολική αιμοαραίωση με κολλοειδή και κρυσταλλοειδή μετά από ANH έτσι που πάνω από το 5% των ασθενών της ομάδας ANH έλαβαν πίσω, όλο (33%) ή ένα μέρος (22%) του αυτόλογου αίματος, κατά την CPB.

Τα αποτελέσματα της μελέτης των Casati και συν. [653] μπορεί να είναι περιορισμένης συνάφειας, καθώς αφενός η ANH με χαμηλό όγκο δεν είναι βέλπστη στρατηγική με βάση μαθηματικά μοντέλα αποτελεσματικότητας της [651,652] και αφετέρου αυτοί οι συγγραφείς χρησιμοποιούν την απροτινίνη σαν ρουτίνα, περιορίζοντας έτσι περαιτέρω το δυνητικό όφελος της ANH στη μείωση των αναγκών μετάγγισης. Επιπρόσθετα, μια πρόσφατη τυχαιοποιημένη μελέτη της ANH σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε εκτομή ήπατος έδειξε στατιστικά σημαντική μείωση στη συχνότητα της μετάγγισης (10% έναντι 36%, $p < 0.05$) στους ασθενείς που έλαβαν ANH [610], αλλά μια μεταανάλυση εξέδωσε μη συμπερασματικά αποτελέσματα [653]. Οι αναδρομικές μελέτες της αποτελεσματικότητας της ANH στην καρδιοχειρουργική ενγλίκων μοιράζονται εξίσου μεταξύ αυτών που καταδεικνύουν οφέλη [654-656], και αυτών που αποτυγχάνουν να τεκμηριώσουν τη μείωση της αιμορραγίας ή των αναγκών σε μετάγγιση [657,658]. Οι ασθενείς που χρειάζονται κυρίως διατήρηση αίματος είναι ελάχιστα πιθανό να είναι υποψήφιοι για ANH, καθώς η προεγχειρητική αναιμία και ο χαμηλός όγκος αίματος είναι αντενδείξεις για αυτή την τεχνική. Για μη καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις με πολύ μεγάλες απώλειες ερυθρών, η ANH μπορεί να είναι δραστηκή και οικονομικά αποδοτική [659], αλλά για καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, το όφελος της ANH είναι λιγότερο καλά αναγνωρισμένο, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις με μεγάλη απώλεια ερυθρών. Χρειάζεται φροντίδα με τη χρήση της ANH, καθώς μπορεί να αποδειχθεί καταστροφική και δεν είναι πιθανό να συνεισφέρει σημαντικά σαν μοναδική παρέμβαση διατήρησης αίματος.

Ο συνδυασμός της ANH με άλλες παρεμβάσεις διατήρησης αίματος μπορεί να είναι ευεργετικός. Για παράδειγμα, η χρήση συνθετικών φθοριοανθράκων ή προϊόντων μεταφοράς οξυγόνου βασισμένων στην αιμοσφαιρίνη σε συνδυασμό με την ANH, έδειξε ενθαρρυντικά αποτελέσματα στις περισσότερες δημοσιευμένες μελέτες [660-664]. Επιπρόσθετα, αρκετές μελέτες τόνισαν ότι ο συνδυασμός παρεμβάσεων διατήρησης αίματος είναι πιθανό να δώσει την καλύτερη μείωση στη μετάγγιση αίματος [608,665-670]. Είναι απολύτως πιθανό ότι το αποτέλεσμα του συνδυασμού των παρεμβάσεων διατήρησης αίματος που περιλαμβάνουν την ANH μπορεί να είναι πιο ευεργετικό από το άθροισμα των επιμέρους τεχνικών. Κάθε στρατηγική για περιορισμό της υπερβολικής μετάγγισης αίματος μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις θα πρέπει να προσδιορίζει τις συγκεκριμένες για κάθε ίδρυμα παρεμβάσεις διατήρησης αίματος που είναι αποδοτικές και να χρησιμοποιεί αυτές τις παρεμβάσεις σε συνδυασμό, ιδιαίτερα για τις υποομάδες ασθενών υψηλού κινδύνου. Τα συγκεκριμένα για κάθε ίδρυμα οφέλη/κίνδυνοι είναι σημαντικά για βελτιστοποίηση της διατήρησης αίματος.

III) ΑΝΤΛΙΕΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ ΑΙΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΔΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΑΥΤΟΜΕΤΑΓΓΙΣΗ

1. Κατά την CPB, είναι λογική η χρήση διεγχειρητικά αυτομετάγγισης, είτε με αίμα απευθείας από την αναρρόφηση της καρδιοτομίας είτε ανακυκλωμένο με τη χρήση συσκευής κυτταρικού διαχωριστή, για αύξηση της διατήρησης αίματος. **(Level of evidence C). Class IIb**

2. Σύντομα, μετά την ολοκλήρωση της CPB, η χορήγηση του διασωθέντος αίματος της αντλίας, χωρίς έκπλυση, είτε μετά από έκπλυση με συσκευή κυτταρικού διαχωριστή, είναι λογική σαν μέσο διατήρησης αίματος. **(Level of evidence C). Class IIb**

Η αυτομετάγγιση του μεσοθωρακικού αίματος που αναρροφάται από το εγχειρητικό πεδίο κατά την CPB εκτελείται σαν ρουτίνα στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις ενηλίκων. Σε περιπτώσεις ταχείας αιμορραγίας, η επαναχορήγηση του αίματος από τη συσκευή αναρρόφησης καρδιοτομίας μπορεί να είναι σωτήρια. Ωστόσο, η μη ελεγχόμενη αναρρόφηση καρδιοτομίας κατά την παρατεταμένη CPB (πάνω από 3 ώρες) σχετίζεται με μια αύξηση στη μετεγχειρητική αιμορραγία σε σύγκριση με την ελεγχόμενη αναρρόφηση καρδιοτομίας που σχεδιάστηκε να ελαχιστοποιήσει την αναπόφευκτη αναρρόφηση αέρα [671]. Η διεγχειρητική αυτομετάγγιση που με τη χρήση συσκευής κυτταρικού διαχωριστή είναι ικανή να συλλέξει αίμα και όταν ο ασθενής ηπαρνίζεται και στις περιόδους όπου κανένα αποτέλεσμα ηπαρίνης δεν είναι παρόν (π.χ. κατά τη λήψη της έσω μαστικής αρτηρίας) καθώς και τα οφέλη της χρήσης συσκευής κυτταρικού διαχωριστή, συζητούνται πιο πάνω. Η αναρρόφηση του μεσοθωρακικού αίματος κατά την CPB ενέχει τον κίνδυνο παγίδευσης των στερεών υλικών, ιδιαίτερα του λίπους, και υπάρχουν ενδείξεις ότι η αναρρόφηση εκ της καρδιοτομίας για αυτομετάγγιση είναι μια πηγή λιπώδους εμβολής για τον εγκέφαλο κατά την CPB [672]. Ο Reents και συν. [648] τονίζουν ότι η μόλυνση από βακτήρια είναι πιο συχνή κατά την αυτομετάγγιση με χρήση του κυτταρικού διαχωριστή, από ότι με την άμεση αναρρόφηση της καρδιοτομίας. Οι κίνδυνοι από την αυτομετάγγιση κατά την CPB είναι όμοιοι μεταξύ των διαφόρων μεθόδων που χρησιμοποιούνται για επαναχορήγηση του μεσοθωρακικού αίματος. Περιέργως δεν υπάρχει εμπειριστατωμένη προτίμηση για κάποιο τύπο διεγχειρητικής μετάγγισης κατά την CPB. Δε φαίνεται να υπάρχει διαφορά στη μετάγγιση αίματος μετά από αυτομετάγγιση με συσκευή κυτταρικού διαχωριστή μόνο κατά την CPB, από την αυτομετάγγιση με άμεση αναρρόφηση της καρδιοτομίας [685,674-678]. Δύο μελέτες σύγκριναν την αυτομετάγγιση με συσκευή κυτταρικού διαχωριστή με την απομάκρυνση του αναρροφούμενου αίματος από την καρδιοτομία κατά την CPB [679,680], με μόνο τη μελέτη των Nataf και συν. [679] να επισημαίνει ένα όφελος στη διατήρηση αίματος με τη χρήση της υποβοηθούμενης αυτομετάγγισης από τον κυτταρικό διαχωριστή κατά την CPB. Με βάση τις διαθέσιμες αποδείξεις, μπορεί να γίνει μόνο μια αδύναμη σύσταση για αυτομετάγγιση κατά την CPB, είτε με κυτταρικό διαχωριστή είτε με αναρρόφηση καρδιοτομίας.

Η εξοικονόμηση αίματος από την αντλία κατά την ολοκλήρωση της παράκαμψης γίνεται σαν ρουτίνα στα περισσότερα κέντρα. Υπάρχουν περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα για την επίδραση αυτής της πρακτικής στις απαιτήσεις για μετάγγιση αλλογενούς αίματος. Έξι μελέτες καταπίνουν με το όφελος της εξοικονόμησης αίματος από τη μηχανή της εξωσωματικής στο τέλος της CPB με ανάμικτα αποτελέσματα [677,681-685]. Οι μελέτες είναι τόσο ετερογενείς και αδύναμες για να εξάγουν σταθερά συμπεράσματα, αλλά η ομοφωνία ευνοεί τη χρήση ρουτίνας κάποιων τύπων αντλιών διατήρησης αίματος στο τέλος της CPB. Η απόρριψη ή η εκκαθάριση και η επαναχορήγηση του αίματος που προέρχεται από το μεσοθωράκιο (π.χ. χρήση συσκευών κυτταρικού διαχωριστή) δεν είναι ξεκάθαρα ωφέλιμα για τη διατήρηση του αίματος, αλλά η απώλεια των παραγόντων πήξης και των αιμοπεταλίων μπορεί να είναι δυνητικά καταστροφική με αποτέλεσμα υπερβολική αιμορραγία. Οι περισσότεροι χειρουργοί συμφωνούν ότι η απόρριψη του υπολειπόμενου αίματος της αναρρόφησης ενδεχομένως καταστρέφει μια δυνητικά πολύτιμη πηγή, ανεξάρτητα αν χρησιμοποιείται συσκευή κυτταρικού διαχωριστή ή άμεση επαναχορήγηση του αίματος. Καμία μελέτη δεν αποδεικνύει ότι η αντλία διατήρησης καταλήγει σε σοβαρή βλάβη, έτσι η αναλογία κινδύνου/οφέλους ευνοεί οποιονδήποτε τύπο επαναχορήγησης του υπολειπόμενου αίματος από τη μηχανή της εξωσωματικής, χωρίς ουσιαστική απόδειξη.

V) ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΕΠΑΝΑΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΙΜΑΤΟΣ ΑΠΟ ΤΟ ΜΕΣΟΘΩΡΑΚΙΟ

1. *Η μετεγχειρητική επαναχορήγηση εκπλυμένου αίματος από το μεσοθωράκιο είναι λογική για τη διατήρηση αίματος όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλες παρεμβάσεις διατήρησης αίματος. Η έκπλυση του μεσοθωρακικού αίματος μπορεί να μειώσει τα λιπώδη έμβολα, τη συγκέντρωση φλεγμονωδών κυτοκινών, ενώ η επαναχορήγηση του εκπλυμένου αίματος είναι λογική για τον περιορισμό της μετάγγισης αίματος σαν μέρος ενός πολυπαραγοντικού προγράμματος διατήρησης αίματος (Level of evidence B). Class IIb*

2. *Η άμεση επαναχορήγηση του μεσοθωρακικού αίματος από τη μετεγχειρητική παραγωγή του θωρακικού σωλήνα δε συστήνεται σαν μέσο διατήρησης αίματος και μπορεί να προκαλέσει βλάβη (Level of evidence B), Class III*

Μελέτες που χρησιμοποιούν τη μετεγχειρητική επαναχορήγηση του μεσοθωρακικού αίματος για περιορισμό της μετάγγισης αίματος πρωτοεμφανίστηκαν τις αρχές του 1970. Από τότε, 17 αναφορές παρείχαν αντικρουόμενα αποτελέσματα σχετικά με το όφελος αυτής της παρέμβασης [684,686-702]. Εννέα από αυτές τις 17 μελέτες τονίζουν ότι η επαναχορήγηση μετεγχειρητικά εκπλυμένου αίματος περιορίζει τη μετάγγιση αίματος [684,687,688,690,692,697,698,700,702], και οι υπόλοιπες όχι. Αυτές οι μελέτες είναι ετερογενείς καθώς κάποιες σύγκριναν την επαναχορήγηση εκπλυμένων (από τον κυτταρικό διαχωριστή) με την επαναχορήγηση μη εκπλυμένων (από την αναρρόφηση της καρδιοτομίας) μετεγχειρητικά εκπλυμένου μεσοθωρακικού αίματος, ενώ άλλες σύγκριναν μια από τις δύο τεχνικές με απόρριψη του αναρροφούμενου αίματος. Επιπλέον το μεσοθωρακικό αίμα περιέχει ινωδολυτικά, φλεγμονώδεις κυτοκίνες, συμπλήρωμα, ιστικό παράγοντα ενδοτοξίνης και ελεύθερη αιμοσφαιρίνη [583,648,672,688,693,695,702-706]. Η έγχυση του μεσοθωρακικού αίματος έχει σαν αποτέλεσμα την ενεργοποίηση της εξωγενούς οδού της πήξης [583,695,706], αν και η έκπλυσή του μπορεί να μειώσει αυτές τις ανωμαλίες [648,704]. Επιπλέον, το μεσοθωρακικό αίμα περιέχει μόρια λίπους και θρομβοεμβόλια που δεν έχουν εντελώς απομακρυνθεί από τα υπάρχοντα φίλτρα, και αυτές οι "προσμίξεις" έχουν ενοχοποιηθεί για τυχόν νευρολογική δυσλειτουργία μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση [432,707,708]. Η χρήση μιας συσκευής κυτταρικού διαχωριστή για έκπλυση του μεσοθωρακικού αίματος έχει σαν αποτέλεσμα μια σημαντική μείωση στα λιπώδη έμβολα και στις φλεγμονώδεις κυτοκίνες στο επαναχορηγούμενο αίμα σε σύγκριση με το αίμα που λαμβάνεται απευθείας από την αναρρόφηση της καρδιοτομίας [648,704,709]. Δύο μελέτες τονίζουν ότι η μετεγχειρητική επαναχορήγηση μη εκπλυμένου αίματος σχετίζεται με αυξημένες λοιμώξεις συστηματικές ή του στέρνου [686,689]. Εξαιτίας των κινδύνων που σχετίζονται με αυτή την τεχνική και την απουσία ξεκάθαρου οφέλους, η άμεση επαναχορήγηση του αναρροφούμενου αίματος δε συστήνεται σαν χρήση ρουτίνας για διατήρηση αίματος, ενώ η μετεγχειρητική επαναχορήγηση εκπλυμένου αίματος μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμη σαν μέρος ενός πολυπαραγοντικού προγράμματος διατήρησης αίματος.

V) ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΑΥΤΟΛΟΓΗ ΚΑΤΑΘΕΣΗ ΑΙΜΑΤΟΣ

Η προεγχειρητική κατάθεση έως και δύο μονάδων αυτόλογου αίματος είναι λογική για διατήρηση αυτού σε προσεκτικά επιλεγμένους (κυρίως προγραμματισμένους) ασθενείς πριν την καρδιοχειρουργική επέμβαση ρουτίνας ειδικά όταν συνδυάζεται με σωστή δόση ερυθροποιητίνης (EPO) και/ή θεραπεία με σίδηρο (Level of evidence A), Class IIa

Η αυτόλογη κατάθεση αίματος λίγες ημέρες, μέχρι λίγες εβδομάδες προεγχειρητικά είναι μια κοινή πρακτική σε μια ποικιλία μη καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων για μείωση των αναγκών σε αλλογενή μετάγγιση αίματος. Αυτή η πρακτική δε χρησιμοποιείται σαν ρουτίνα, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, γεγονός που οφείλεται εν μέρει στις ανησυχίες σχετικά με μια πιθανή αύξηση στον επιπολασμό του εμφράγματος του μυοκαρδίου ή στην αιμοδυναμική αστάθεια κατά την περίοδο μετά την κατάθεση, αλλά πριν την επέμβαση. Παρόλα αυτά υπάρχει ένας αυξανόμενος όγκος βιβλιογραφίας [587,710-718], που τεκμηριώνει την ασφάλεια αυτής της πρακτικής και μια σημαντική μείωση στη μετάγγιση αλλογενών προϊόντων αίματος που σχετίζονται με αυτή την πρακτική σε επιλεγμένους ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, ειδικά όταν αυτή εφαρμόζεται σε συνδυασμό με την ερυθροποιητίνη. Ωστόσο ο λόγος κόστους/αποτελεσματικότητας και οφέλους/κινδύνου αυτής της τεχνικής έχει αμφισβητηθεί [719,720]. Επιπλέον, η χρήση της EPO για υποβοήθηση της παραγωγής ερυθρών κατά την προεγχειρητική αυτόλογη κατάθεση σε ασθενείς που υποβάλλονται σε

καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις δε συστήνεται από τον κατασκευαστή του φαρμάκου, λόγω περιορισμένων ασφαλών δεδομένων. Συνεπώς, η χρήση της EPO σε αυτή την περίπτωση έχει μη αποδεδειγμένο προφίλ ασφάλειας και είναι μια ανεπίσημη εφαρμογή αυτού του φαρμάκου.

VI) ΑΝΑΔΡΟΜΗ ΑΥΤΟΛΟΓΗ ΠΛΗΡΩΣΗ ΤΟΥ ΚΥΚΛΩΜΑΤΟΣ ΤΗΣ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Η ανάδρομη αυτόλογη πλήρωση του κυκλώματος της CPB, είναι λογική για τη διατήρηση του αίματος (Level of evidence B). Class IIIb

Αυτή η μέθοδος αντικαθιστά την πλήρωση με κρυσταλλοειδή διαλύματα του κυκλώματος με το αίμα του ίδιου του ασθενούς, αμέσως πριν την έναρξη της παράκαμψης [598,721-723]. Τυπικά, το αρτηριακό σκέλος του κυκλώματος καθαρίζεται ανάδρομα με παλινδρομη ροή από την αορτική κάνουλα και το φλεβικό σκέλος καθαρίζεται ορθόδρομα με τη χρήση της αντλίας αίματος. Τα αντικαθιστώμενα κρυσταλλοειδή συλλέγονται και εξαιρούνται από το κύκλωμα. Η σύνδεση ενός ασθενή με ένα σύστημα φλεβικής αναρρόφησης κενού για την ανάδρομη αυτόλογη πλήρωση (π.χ. με κλειστή σκληρή αναρρόφηση), είναι μια δυνητικά δύσκολη κατάσταση. Σε μια τουλάχιστον περίπτωση, αυτό είχε σαν αποτέλεσμα μαζική συστηματική αερώδη εμβολή μέσω του βατού ωοειδούς τρήματος, έτσι η φλεβική αναρρόφηση κενού δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται για αυτόλογη ανάδρομη πλήρωση. Αυτή η τεχνική διατηρεί την κολοειδωσμοτική πίεση και μειώνει το εξωαγγειακό πνευμονικό ύδωρ σε σύγκριση με τις συνήθεις τεχνικές πλήρωσης [598]. Σε δύο από τρεις τυχαιοποιημένες μελέτες, η αυτόλογη ανάδρομη πλήρωση προκάλεσε μια σημαντική μείωση στη συχνότητα των αλλογενών μεταγγίσεων σε σύγκριση με τη συνήθη πρακτική [598,722,723]. Δύο άλλες μελέτες έδειξαν μια τάση προς λιγότερη χρήση αλλογενούς μετάγγισης, αλλά δεν έφτασαν σε στατιστική σημαντικότητα [598,721].

VII) ΑΙΜΟΔΙΗΘΗΣΗ

1. *Η χρήση τροποποιημένης υπερδιήθησης είναι λογική για τη διατήρηση αίματος κατά την CPB σε παιδιατρικούς ασθενείς ή σε ασθενείς όπου ο όγκος πλήρωσης είναι ένα πολύ σημαντικό κλάσμα του συνολικού όγκου αίματος (Level of evidence B). Class IIIb*

2. *Η χρήση της υπερδιήθησης σαν ρουτίνα κατά ή αμέσως μετά την CPB δε βοηθά τη διατήρηση αίματος σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις ενηλίκων (Level of evidence B). Class III*

Και η συμβατική υπερδιήθηση και η τροποποιημένη υπερδιήθηση χρησιμοποιούνται στην καρδιοχειρουργική. Η λογική πίσω από τη χρήση της συμβατικής υπερδιήθησης είναι ότι αυτή η τεχνική αντιπροσωπεύει τη μέθοδο απομάκρυνσης του πλεονάζοντος υγρού που σχετίζεται με τον όγκο πλήρωσης που χρειάζεται η καρδιοπνευμονική παράκαμψη. Ωστόσο, εξαιτίας του επιπλέον κρυσταλλοειδούς ή αίματος που προστίθεται στο κύκλωμα για διατήρηση επαρκούς κυκλοφορούντος όγκου κατά την CPB, τα αποτελέσματα αυτής της τεχνικής είναι αντιφατικά σε σχέση με το μειωμένο ολικό ύδωρ του σώματος, αλλά σχετίζονται γενικά με μείωση της συστηματικής συγκέντρωσης των φλεγμονωδών μεσολαβητών [724]. Η τροποποιημένη υπερδιήθηση έχει μελετηθεί πιο εκτεταμένα στην παιδιατρική καρδιοχειρουργική και έχει ως αποτέλεσμα στατιστικά σημαντικές μειώσεις στο ολικό νερό του σώματος, στην απομάκρυνση φλεγμονωδών μεσολαβητών και στη βελτίωση των αιμοδυναμικών ενδείξεων [724-727]. Η βελτιωμένη αποτελεσματικότητα της τροποποιημένης υπερδιήθησης πιθανόν σχετίζεται με το γεγονός ότι εκτελείται για ένα χρονικό διάστημα μετά την ολοκλήρωση της CPB. Υπάρχουν αρκετές προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες της συμβατικής και της τροποποιημένης υπερδιήθησης σε ενήλικες [728-733], συμπεριλαμβανομένων και δύο μελετών που εξέτασαν τη συμβατική υπερδιήθηση μόνη

της [729,733], δύο μελετών που εξέτασαν την τροποποιημένη υπερδιήθηση μόνη της [730,731] και δύο μελετών που σύγκριναν τη συμβατική σε συνδυασμό με την τροποποιημένη με τη συμβατική CPB χωρίς υπερδιήθηση [728,732]. Σε μια μελέτη 60 ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν σε μια ομάδα συμβατικής υπερδιήθησης και σε μια ομάδα με τυπική CPB, δεν υπήρξε διαφορά στη χρήση αλλογενών προϊόντων αίματος [733]. Παρομοίως, σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη 97 ασθενών όπου συγκρίθηκε η τροποποιημένη υπερδιήθηση μόνο στη συμβατική CPB, δεν υπήρξε διαφορά στην απώλεια αίματος μεταξύ των δύο ομάδων, αν και υπήρξε μια σημαντική μείωση στην προσκόλληση των μορίων και των κυτοκινών στην ομάδα της τροποποιημένης υπερδιήθησης [731]. Μια μελέτη τεκμηρίωσε μια σημαντική μείωση στη μετεγχειρητική απώλεια αίματος στην ομάδα που τυχαιοποιήθηκε για συμβατική υπερδιήθηση σε συνδυασμό με την τροποποιημένη υπερδιήθηση, και παρόλο ότι δεν υπήρξε διαφορά στην ποσότητα του μεταγγιζόμενου αλλογενούς αίματος, υπήρξε σημαντική μείωση στη μετάγγιση φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος, σε σύγκριση με τους υψηλού κινδύνου της ομάδας ελέγχου ασθενείς [728]. Σε μια αναδρομική μελέτη, 61 ασθενείς που έλαβαν συμβατική υπερδιήθηση μόνο συγκρίθηκαν με 57 ασθενείς που έλαβαν συμβατική CPB για καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις υψηλού κινδύνου σε ενήλικες. Φάνηκε μια τάση προς μειωμένη αιμορραγία στην ομάδα της συμβατικής υπερδιήθησης [734]. Λόγω απουσίας ομοφωνίας ως προς το όφελος της συμβατικής υπερδιήθησης στον περιορισμό της μετάγγισης αίματος ενήλικων κατά την CPB, αυτή η τεχνική δεν είναι πιθανό να βοηθήσει τη διατήρηση αίματος.

VIII) ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΑΟΡΤΟΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΠΑΡΑΚΑΜΨΗΣ ΜΕ ΠΑΛΛΟΥΣΑ ΚΑΡΔΙΑ

Η αορτοστεφανιαία παράκαμψη με πάλλουσα καρδιά (OPCAB) είναι ένα λογικό μέσο διατήρησης αίματος, υπό τον όρο ότι η επείγουσα μετατροπή σε επέμβαση με εξωσωματική είναι σπάνια με βάση την εμπειρία του χειρουργού ή τα χαρακτηριστικά του ασθενούς (Level of evidence A). Class IIa

Διάφορες τυχαιοποιημένες μελέτες, και δύο μεταανάλυσεις σύγκριναν τα αποτελέσματα της OPCAB με τη στεφανιαία επανααιμάτωση υπό εξωσωματική [285,735-740]. Γενικά, αυτές οι μελέτες έδειξαν μια μείωση στη χρήση αλλογενών μεταγγίσεων αίματος με την OPCAB [285,735-738,740]. Μια μελέτη δεν έδειξε καμία διαφορά στην ολική μετεγχειρητική απώλεια αίματος μεταξύ των δύο τεχνικών ενώ τεκμηρίωσε μια σημαντική μείωση στη μετάγγιση συμπτωκωμένων ερυθρών [735]. Μια άλλη μελέτη δεν έδειξε σημαντική διαφορά στον αριθμό των αλλογενών μονάδων που μεταγγίστηκαν ή στη μετεγχειρητική απώλεια αίματος μεταξύ των δύο ομάδων [739]. Με μια πιο προσεκτική ματιά στα δεδομένα, φαίνεται ότι ο αριθμός των ασθενών που πέρασαν από την OPCAB στην εξωσωματική, δεν ήταν ενιαίος μεταξύ των αναφορών. Στις μελέτες των Puskas και συν. [738], Khan και συν. [735], van Dijk και συν. [736] και Angelini και συν. [737], η μετάβαση σε εξωσωματική ήταν σπάνια, σε ποσοστό 1%, 4%, 7% και 1% αντίστοιχα. Αντιθέτως, σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη που δεν έδειξε καμία διαφορά στις ανάγκες για μετάγγιση ή στην απώλεια αίματος μεταξύ των ομάδων της εξωσωματικής και της OPCAB, η μετάβαση από την OPCAB στην εξωσωματική ήταν πολύ συχνή, αφού συνέβη σε 22.5% των ασθενών [739]. Επίσης, πολλές από τις αναδρομικές μελέτες που τεκμηρίωσαν μειωμένη απώλεια αίματος και μειωμένες ανάγκες μετάγγισης με την OPCAB, δε συμπεριέλαβαν ασθενείς που πέρασαν στην ομάδα χωρίς εξωσωματική όπως θα απαιτούσε η στατιστική ανάλυση (θεραπευτική παρέμβαση) [741]. Κάθε κακή έκβαση, συμπεριλαμβανομένης και της αιμορραγίας που απαιτεί επανεπέμβαση, ήταν πιο συχνή στην ομάδα επειγουσών OPCAB που μετατράπηκαν σε επεμβάσεις με εξωσωματική. Αυτό είναι σαφώς διαφορετικό από τους ασθενείς εκείνους που χειρουργήθηκαν με OPCAB χωρίς επείγουσα μετατροπή [741].

Δ) ΤΟΠΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ/ ΚΟΛΛΕΣ ΙΣΤΩΝ

1. *Η χρήση τοπικών στεγανωτικών ουσιών που χρησιμοποιούνται στην αποκατάσταση πολύπλοκων, υψηλού κινδύνου καρδιακών και αορτικών επεμβάσεων είναι λογική για τον περιορισμό της αιμορραγίας σε συγκεκριμένες καταστάσεις (π.χ. ρήξη τοιχώματος αριστερής κοιλίας και αορτικός διαχωρισμός), αλλά σχετίζονται με επιπλοκές που μπορεί να περιορίσουν τη χρησιμότητά τους σε λιγότερο υψηλού κινδύνου καταστάσεις (Level of evidence C), Class IIb*

2. *Οι τοπικοί αιμοστατικοί παράγοντες που περιέχουν βόειο θρομβίνη δε βοηθούν τη διατήρηση αίματος κατά την CPB και μπορεί δυνητικά να είναι επιβλαβείς. (Level of evidence B), Class III*

Πολλοί τοπικοί αιμοστατικοί παράγοντες είναι διαθέσιμοι για χρήση στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Η μεγάλη διακύμανση αυτών των τοπικών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένων κάποιων "γιατροσοφιών", καθιστούν αδύνατη την εμπειριστατωμένη σύγκριση. Δεν υπάρχει σχεδόν καμία απόδειξη που να υποστηρίζει τη χρήση σαν ρουτίνα αυτών των παραγόντων στη διατήρηση αίματος. Όποια μικρή απόδειξη υπάρχει είναι σε μορφή ανεκδότων ή μη ελεγχόμενων αναφορών με μικρή ένδειξη οφέλους, εκτός της υποκειμενικής εκτίμησης [742,743]. Μία τυχαίοποιημένη πολυκεντρική μελέτη εξέτασε τη χρήση της ινικής ως στεγανωτικής ουσίας για τοπική αιμόσταση. Αυτή η μελέτη δε βρήκε όφελος στη διατήρηση αίματος [744].

Η βόειος ινική είναι ένας συχνά χρησιμοποιούμενος τοπικός αιμοστατικός παράγοντας σε αγγειοχειρουργικές και καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Αυτός ο παράγοντας προκαλεί μια έντονη ανοσολογική απάντηση [745-748], ειδικά στα παιδιά και σχετίζεται με χειρότερη κλινική έκβαση χωρίς μεγάλο όφελος στη διατήρηση αίματος στις περισσότερες καταστάσεις [748,749]. Τα αντισώματα που παράγονται κατά της βόειου θρομβίνης μπορεί είναι πρόβλημα σε περίπτωση που η επανέκθεση στη θρομβίνη συμβεί σε σύντομο χρονικό διάστημα [748,749]. Η χρήση της τοπικής βόειου θρομβίνης δε συστήνεται εξαιτίας των δυνητικά επιβλαβών ανοσολογικών αντιδράσεων που μπορεί να συμβούν με αυτό το φάρμακο. Παρομοίως, κάποιοι από τους τοπικούς παράγοντες περιέχουν απροτινίνη, ειδικά αυτοί που κατασκευάζονται στην Ευρώπη. Η χρήση της απροτινίνης στους τοπικούς αιμοστατικούς παράγοντες ενέχει το δυνητικό κίνδυνο της ευαισθητοποίησης των ασθενών σε αυτό τον παράγοντα και η ακόλουθη επανέκθεση στην απροτινίνη, ειδικά εντός 6 μηνών από την αρχική δόση, εμφανίζει 5% συχνότητα εμφάνισης αντίδραση υπερευαισθησίας, κυρίως αναφυλαξία [750,751]. Εξαιτίας της μη αναγνωρισμένης προηγούμενης έκθεσης στην απροτινίνη, η ανάπτυξη ενός προσεκτικού ιστορικού φαρμακευτικής αγωγής και άλλων προληπτικών μέτρων είναι ουσιαστικά πριν τη χρήση της απροτινίνης για διατήρηση αίματος [752].

Οι κόλλες ινικής, με ή χωρίς προσθήκη βόειου θρομβίνης, χρησιμοποιούνται εκτεταμένα σε πολύπλοκες επεμβάσεις της αορτής, ειδικά στην Ευρώπη [753-756]. Λίγες προεידωποιητικές σημειώσεις βγήκαν στην επιφάνεια μετά από αυτή την εκτεταμένη χρήση. Μια αναφορά τεκμηρίωσε την αλληλεπίδραση της λειτουργίας της προσθετικής αορτικής βαλβίδας με την κόλλα ινικής που χρησιμοποιήθηκε για αποκατάσταση της αορτής [757]. Η κόλλα ινικής στο περικάρδιο δε μειώνει τις περικαρδιακές συμφύσεις, αλλά είχε ψευδώς στο περικάρδιο για αυτό το λόγο [758]. Δύο αναφορές τεκμηριώνουν την εμφάνιση αορτικού επαναδιαχωρισμού σε μεσοπρόθεσμη παρακολούθηση ασθενών στους οποίους χρησιμοποιήθηκαν στεγανωτικά από ρεσορκίνη για επιδιόρθωση τύπου Α αορτικού διαχωρισμού [759,760].

Η ρήξη του ελεύθερου τοιχώματος της αριστερής κοιλίας μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου ή στις επεμβάσεις της μιτροειδούς βαλβίδας είναι ένα καταστροφικό πρόβλημα με υψηλό ποσοστό θνησιμότητας [755,761]. Τα στεγανωτικά ινικής σε συνδυασμό με περικαρδιακή ή συνθετική επικάλυψη χρησιμοποιούνται για στεγανοποίηση του σημείου της ρήξης [755,762,763]. Δεν παρέχουν όλες οι κόλλες ινικής μηχανική μαζί με την αιμοστατική υποστήριξη, και στην πραγματικότητα τα περισσότερα στεγανωτικά που είναι διαθέσιμα στις ΗΠΑ δεν παρέχουν επαρκή μηχανική υποστήριξη για αυτό το σκοπό [764]. Ενώ η εκτεταμένη χρήση αυτών των παραγόντων σε αυτές τις υψηλού κινδύνου επεμβάσεις δεν έχει αποδειχθεί, τα δυνητικά οφέλη ξεπερνούν

σε σπουδαιότητα τους κινδύνους και η κοινή γνώμη ευνοεί τη χρήση τους μόνο για αυτές τις δυνητικά θανατηφόρες καταστάσεις.

4.10. ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ-ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΕΞΩ ΑΠΟ ΤΟ ΧΕΙΡΟΥΡΓΕΙΟ

Πολλές παρεμβάσεις που επηρεάζουν τη διατήρηση αίματος συμβαίνουν πριν την επέμβαση. Αυτές οι παρεμβάσεις μπορούν να συμβούν με τον καθετηριασμό στο αιμοδυναμικό εργαστήριο, στη ΜΕΘ, ή ακόμα και σε εξωτερικούς ασθενείς. Η ομάδα που ρόλος της είναι η διατήρηση του αίματος, θα πρέπει να συμφωνήσει με την καρδιολογική κοινότητα στην ανάπτυξη μιας προσέγγισης ευρείας αποδοχής για καρδιαγγειακούς ασθενείς. Ο πίνακας 6 και η ακόλουθη συζήτηση συνοψίζουν κάποια από τα σημαντικότερα περιεγχειρητικά αποδεδειγμένα ευρήματα που επηρεάζουν τη διατήρηση αίματος.

A) ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ ΣΤΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΚΑΘΗΤΗΡΙΑΣΜΟΥ

Οι επιπλοκές στα σημεία καθετηριασμού είναι συχνές και ποικίλουν από ελάσσονα αιματώματα, μέχρι μείζονα αγγειακά συμβάντα [32,765-770]. Οι επιπλοκές αυτές συμβαίνουν σε ποσοστό 1%-9% και εξαρτώνται από την πολυπλοκότητα της διαδερμικής διαδικασίας [769]. Ένα ποσοστό 5% των ασθενών θα χρειαστούν μετάγγιση μετά από καθετηριασμό. Μια πολυκεντρική τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη [771] και μια ομάδα μελέτης [768] εξέτασαν τη μέθοδο που χρησιμοποιήθηκε για απόκτηση πρόσβασης μετά από καθετηριασμό, χωρίς σημαντικές διαφορές στα αιματώματα και στις επιπλοκές της αιμορραγίας που προσδιορίστηκαν από οποιαδήποτε τεχνική. Μια προοπτική πολυκεντρική κλινική νοσηλευτική μελέτη 4.010 ασθενών αποκάλυψε, ότι οι νοσηλευτικές παρεμβάσεις που έγιναν δε μείωσαν σημαντικά την αιμορραγία στη βουβωνική χώρα [772]. Οι επιπλοκές στα σημεία πρόσβασης είναι συχνότερες εάν ισχυροί αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες χρησιμοποιούνται κατά τη διαδικασία [332]. Με δεδομένη τη χαμηλή, αλλά σχετικά σταθερή συχνότητα εμφάνισης επιπλοκών στα σημεία καθετηριασμού, η κοινή γνώμη προτείνει συσκευές σύγκλεισης ή αιμοστατικά κολλαγόνου που ελέγχουν άμεσα την αιμορραγία στο σημείο πρόσβασης, να προτιμώνται σε ασθενείς που απαιτούν επέμβαση εντός 24 ωρών από τον καθετηριασμό (πίνακας 6). Αυτό αποτελεί μια προεγχειρητική ρύθμιση της διατήρησης αίματος που μπορεί να εμποδίσει την απώλεια αίματος που δεν αναγνωρίστηκε στο σημείο της πρόσβασης κατά την CPB, υπό υψηλές δόσεις συστηματικής ηπαρίνης. Στην περίπτωση της CPB, η υψηλή δόση ηπαρίνης είναι ένα αιματολογικό stress, ανάλογο με την υψηλής έντασης αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία και η κοινή γνώμη προτείνει ότι άμεσες συσκευές σύγκλεισης στο σημείο του καθετηριασμού είναι λογικό να περιορίσουν την αιμορραγία και τη μετάγγιση αίματος που σχετίζεται με τον πρόσφατο καθετηριασμό (εντός 24 ωρών) στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις με CPB [332,769]. Άλλες παρεμβάσεις που στοχεύουν στον περιορισμό της απώλειας αίματος περί την ώρα του καθετηριασμού θα βελτιστοποιήσουν την περιεγχειρητική μάζα των ερυθρών και τελικά θα μειώσουν τη μετάγγιση αίματος μετά από επέμβαση.

B) ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΟΣ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Στην προεγχειρητική εκτίμηση, η προσεκτική εφαρμογή εργαστηριακών δοκιμασιών καθώς και οι σχετιζόμενες αιμοληψίες είναι δυνατόν να συμβάλλουν στη διατήρηση αίματος. Ο Scher [773] μετά από έρευνα 30 ασθενών που υπεβλήθησαν σε επανεπέμβαση για μετεγχειρητική αιμορραγία, έδειξε ότι η αιμορραγία συνέβη παρά τους φυσιολογικούς προεγχειρητικούς χρόνους προθρομβίνης, μερικής θρομβοπλαστίνης και παρά τον επαρκή αριθμό αιμοπεταλίων. Μία αναδρομική ανασκόπηση 82 ασθενών που χρειάστηκαν διερεύνηση για αιμορραγία, έδειξε περιορισμένη συσχέτιση των προεγχειρητικών εξετάσεων πήκτικότητας με τη μετεγχειρητική διαταραχή αυτής [774]. Ο μαζικός προληπτικός έλεγχος ρουτίνας της ενδογενούς οδού της πήξης είναι πιθανό

ΠΙΝΑΚΑΣ 6. ΣΥΝΟΨΗ ΤΩΝ ΣΥΣΤΑΣΕΩΝ ΤΩΝ ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΩΝ ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ ΑΙΜΑΤΟΣ

ΣΥΣΤΑΣΗ	LEVEL OF EVIDENCE	CLASS
Προεγχειρητικός μαζικός προληπτικός έλεγχος της ενδογενούς οδού της πήξης δε συστήνεται εκτός αν υπάρχει κλινικό ιστορικό αιμορραγικής διάθεσης.	B	III
Προεγχειρητικός μαζικός προληπτικός έλεγχος του χρόνου αιμορραγίας είναι λογικό για υψηλού κινδύνου ασθενείς, ειδικά αυτούς που λαμβάνουν προεγχειρητικά αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα.	B	IIb
Ο προεγχειρητικός αιματοκρίτης και η μέτρηση αιμοπεταλίων ενδείκνυται για πρόβλεψη του κινδύνου και μη φυσιολογικές παράμετροι υπόκεινται σε παρεμβάσεις	A	I
Συσκευές που έχουν σαν στόχο την απόκτηση άμεσης αιμόστασης στα σημεία καθετηριασμού είναι λογικές για τη διατήρηση αίματος εάν η επέμβαση προγραμματίζεται εντός 24 ωρών.	C	IIb
Εναλλακτικά μέσα των εργαστηριακών δειγμάτων αίματος (π.χ. οξύμετρία αντί για αέρια αίματος), είναι λογικά για τη διατήρηση του αίματος πριν την επέμβαση.	C	IIa
Ένα κατανοητό, ενιαίο, πολυπαραγοντικό πρόγραμμα διατήρησης αίματος στη ΜΕΘ είναι λογικό μέσο για τον περιορισμό της μετάγγισης αίματος.	B	IIa

να είναι αναποτελεσματικός, εκτός αν υπάρχει κλινικό ιστορικό αιμορραγικής διάθεσης στον προεγχειρητικό έλεγχο. Η χρησιμότητα των προεγχειρητικών χρόνων αιμορραγίας σαν εργαλείο ελέγχου για τη διατήρηση του αίματος είναι αμφιλεγόμενη. Μια μελέτη έδειξε ότι μια *in vitro* συσκευή μέτρησης του χρόνου αιμορραγίας μπορεί να αποδειχθεί ένα κατάλληλο και χρήσιμο εργαλείο για την εξέταση της πρωτοπαθούς αιμόστασης ή της λειτουργίας των αιμοπεταλίων σε κάποιους ασθενείς [775]. Μια προοπτική μελέτη 219 βιοψιών ήπατος συμπέρανε ότι, ο χρόνος αιμορραγίας μπορεί να δώσει επιπλέον πληροφορίες για τον κίνδυνο της περιεπεμβατικής αιμορραγίας σε υψηλού κινδύνου ασθενείς για περιεγχειρητική αιμορραγία. Μια μελέτη παρατήρησης σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε ένα ευρύ φάσμα καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων, πρότεινε ότι ο χρόνος αιμορραγίας μπορεί να αποδειχθεί ένα πολύτιμο μέσο πρόγνωσης της υπερβολικής μετεγχειρητικής αιμορραγίας [250]. Αντιθέτως, μια αναδρομική ανασκόπηση 1.941 χρόνων αιμορραγίας έδειξε ότι η παράταση του χρόνου αιμορραγίας μπορεί να μη σχετίζεται πάντα με υπερβολική χειρουργική απώλεια αίματος [776]. Τέσσερις προοπτικές μελέτες των χρόνων αιμορραγίας καθώς και της αιμορραγίας με μέγεθος δείγματος 118, 636, 43, 637, 167, 638, και 112, 639 όλες έδειξαν ότι, οι παρατεταμένοι χρόνοι αιμορραγίας δε σχετίζονται με κλινικά σημαντική περιεγχειρητική αιμορραγία και δεν είναι αξιόπιστες δοκιμασίες ελέγχου ρουτίνας. Επιπλέον, μια θέση του Αμερικάνικου Κολλεγίου Παθολόγων και της Αμερικάνικης Εταιρείας Κλινικών Παθολόγων, δηλώνει ότι απουσία ιστορικού υπερβολικής αιμορραγίας ή άλλων υψηλού κινδύνου χαρακτηριστικών όπως η προεγχειρητική αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, ο χρόνος αιμορραγίας αποτυγχάνει σαν δοκιμασία ελέγχου ρουτίνας [777]. Η χρήση της δοκιμασίας του χρόνου αιμορραγίας συστήνεται μόνο για ασθενείς σε υψηλό κίνδυνο για μετεγχειρητική αιμορραγία [247]. Ένα δυνητικό πλεονέκτημα της δοκιμασίας του χρόνου αιμορραγίας είναι, ότι ένας αφύσικα παρατεταμένος χρόνος αιμορραγίας μπορεί να είναι μια από τις αναστρέψιμες αιτίες υπερβολικής μετεγχειρητικής αιμορραγίας. Εάν μια παρατεταμένη δοκιμασία οφείλεται στη δράση κάποιου φαρμάκου, είναι δυνατόν να διορθωθεί το αιμοστατικό έλλειμμα απλώς καθυστερώντας την επέμβαση μέχρι την εξασθένιση της δράσης αυτού και την επιστροφή του χρόνου αιμορραγίας στα φυσιολογικά. Ο προεγχειρητικός αιματοκρίτης μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν μέρος της πρόβλεψης του κινδύνου για μετάγγιση αίματος, όπως τεκμηριώνεται σε μια προοπτική μελέτη 1.007 ασθενών [256]. Επιπλέον, ο προεγχειρητικός μαζικός έλεγχος 1.221 ασθενών πρότεινε ότι, ένας από τους λίγους προεγχειρητικούς

κινδύνους που μπορεί να στοχευθεί ώστε να μειωθεί η μετεγχειρητική μετάγγιση αίματος, ήταν η αναιμία και ο χαμηλός όγκος ερυθρών [778]. Ο έλεγχος για προεγχειρητική αναιμία πιθανόν να δηλώνει στρατηγικές μείωσης κόστους και κινδύνου.

Γ) ΠΡΑΚΤΙΚΕΣ ΣΤΙΣ ΜΟΝΑΔΕΣ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Πολλές πρακτικές στη ΜΕΘ συνεισφέρουν στην προεγχειρητική απώλεια αίματος και τελικά στη μετεγχειρητική μετάγγιση. Ο Corwin και συν. [779] έδειξαν ότι οι αιμοληψίες συνεισέφεραν σημαντικά σε έναν μεγάλο αριθμό μεταγίσεων σε 142 ασθενείς με παραμονή στη ΜΕΘ περισσότερο από μία εβδομάδα. 30% του συνολικά μεταγγιζόμενου αίματος είχε ληφθεί από τους ασθενείς κατά την παραμονή τους στη ΜΕΘ. Οι μέθοδοι διατήρησης αίματος συμπεριλαμβανομένης της χρήσης αυλών μικρού όγκου, της επαναχορήγησης του εκπλυμένου αίματος της αρτηριακής γραμμής, και της ελαχιστοποίησης των εργαστηριακών δοκιμασιών, μείωσαν την απώλεια αίματος της φλεβοκέντησης μεταξύ 33% και 47% [779]. Οι μικρού όγκου (παιδιατρικοί) αυλοί φλεβοκέντησης κατάφεραν να διασώσουν όγκο αίματος περίπου 45% [780,781]. Εκτός των μικρότερων όγκων αιμοληψίας, το προσχέδιο των εργαστηριακών εξετάσεων μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να μειώσει το δείγμα στο ελάχιστο. Η ελαχιστοποίηση του ποσού της αιμοληψίας όσο περισσότερο γίνεται, ήταν μέρος του προγράμματος διατήρησης αίματος σε μια μελέτη 50 μαρτύρων του Ιεχωβά [782] (γίνεται αναφορά από τον Groom [577]). Μια προοπτική μελέτη 190 ασθενών εξέτασε ένα πολυπαραγοντικό σύστημα διατήρησης αίματος με συνηθισμένα μέτρα σε μια ελεγχόμενη ομάδα. Το πολυπαραγοντικό πρόγραμμα συμπεριελάμβανε τη χρήση παιδιατρικών αυλών αίματος, την επαναχορήγηση όλων των αρτηριακών υγρών έκπλυσης, και την ελαχιστοποίηση των εργαστηριακών εξετάσεων. Το πρόγραμμα διατήρησης του αίματος μείωσε σημαντικά την αιμορραγία και την ανάγκη για αλλογενή μετάγγιση, με έναν ασφαλή και συμφέροντα τρόπο [571].

Άλλες παράμετροι που καθορίζουν τη διατήρηση αίματος στο monitoring της ΜΕΘ περιλαμβάνουν τη χρήση οξυμετρίας αντί για τα αέρια αίματος [783]. Τρεις προοπτικές μελέτες εξέτασαν την αποτελεσματικότητα ενός νέου συστήματος ενδαρτηριακής λήψης αερίων αίματος, που έδωσε αξιόπιστα, ακριβή αποτελέσματα συμβατά με τη διατήρηση αίματος. Οι Zimmerman και Dellinger [784], μελέτησαν 104 δείγματα αρτηριακού αίματος σε 5 ασθενείς, ενώ δύο ιδρύματα προέβησαν σε μεγαλύτερες προοπτικές κλινικές μελέτες [785,786]. Αυτές οι μελέτες τόνισαν ότι ένα ενδαρτηριακό σύστημα που παρακολουθεί τον κορεσμό του οξυγόνου είναι χρήσιμο στον περιορισμό της απώλειας αρτηριακού αίματος στη ΜΕΘ.

Μια άποψη κλειδί της ΜΕΘ και της κλινικής πρακτικής περιστρέφεται γύρω από μια εκτενή, βέλπστη, πλήρη πολυπαραγοντική στρατηγική διατήρησης αίματος. Αρκετοί συγγραφείς προσδιόρισαν ένα πολυπαραγοντικό πρόγραμμα διατήρησης αίματος της ΜΕΘ, ως σημαντικό παράγοντα στη μείωση της χρήσης αίματος [667,671,787,788]. Αυτές οι μελέτες τονίζουν την εξοικονόμηση στις μεταγίσεις αίματος που προκαλούνται από πολλαπλές τεχνικές διατήρησης αίματος (παιδιατρικοί σωλήνες αίματος, οξυμετρία αντί για αέρια αίματος, μειωμένη συχνότητα εργαστηριακών εξετάσεων, και λοιπά) που πραγματοποιήθηκε από μια διεπιστημονική ομάδα. Αυτές οι μελέτες επίσης τεκμηρίωσαν σημαντικά μειωμένο κόστος που σχετίζεται με τις παρεμβάσεις διατήρησης αίματος.

4.11. ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΙ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ ΑΙΜΑΤΟΣ-Η ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Μια πολυπαραγοντική προσέγγιση με πολλούς εμπλεκόμενους, την υποστήριξη του ιδρύματος, εφαρμόσιμους αλγόριθμους μετάγγισης που δύνανται να εκτελεστούν, συμπληρωμένους από διαγνωστικές δοκιμασίες, και όλες τις παραπάνω αναφερόμενες αποτελεσματικές παρεμβάσεις διατήρησης αίματος (πίνακας 7) θα περιορίσει τη μετάγγιση αίματος και θα παράσχει τη μεγαλύτερη δυνατή διατήρηση αυτού στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις (Level of evidence A). Class I

Οι κατευθυντήριες οδηγίες γενικά, και συγκεκριμένα για τη διαχείριση της αιμορραγίας στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, είναι διαθέσιμες αλλά σχετικά ανεπιτυχείς να επιφέρουν αλλαγή στην πρακτική, ειδικά στον περιορισμό της μη αυτόλογης μετάγγισης αίματος [271,361,789,790]. Υπάρχει ακόμα σημαντική μεταβλητότητα στις πρακτικές μετάγγισης και στις παρεμβάσεις διατήρησης αίματος. Υπάρχουν τουλάχιστον δύο λόγοι για αυτή την αποτυχία των κατευθυντήριων οδηγιών. Πρώτον, ακριβείς και έγκαιρες πληροφορίες σχετικά με την κατάσταση των αιμοπεταλίων και της πήξης στο χειρουργείο ή στη ΜΕΘ είναι δύσκολο να αποκτηθούν. Δεύτερον, οι ασθενείς, οι θεράποντες και οι ποικίλες στρατηγικές δράσης του κάθε ιδρύματος, είναι δύσκολο να ελεγχθούν και να διαχειριστούν. Αυτές οι ανεπάρκειες έκαναν πολλούς ερευνητές να εκτιμήσουν τους αλγόριθμους μετάγγισης με έναν προοπτικό τρόπο, χρησιμοποιώντας τις πρακτικές μετάγγισης του ιδρύματος σε συνδυασμό με ακριβείς διαγνωστικές δοκιμασίες προκειμένου να βρουν απαντήσεις αναφορικά με την αιμορραγία και τη μετάγγιση αίματος. Στις περισσότερες [671,791-795], αλλά όχι σε όλες [796] τις μελέτες, ο συνδυασμός διαγνωστικών δοκιμασιών και των αλγόριθμων μετάγγισης που χρησιμοποιήθηκαν για τη σωστή διάθεση των πολύτιμων πηγών αίματος, ήταν και συμφέρουσες και αποτελεσματικές στον περιορισμό της μη αυτόλογης μετάγγισης προϊόντων αίματος και στην παροχή επαρκούς αιμόστασης. Αυτές οι μελέτες περιέλαβαν δύο τυχαιοποιημένες δοκιμές που υποστήριζαν τη χρήση διαγνωστικών δοκιμασιών και αλγορίθμων μετάγγισης προκειμένου να περιορίσουν τη μετάγγιση και να ενισχύσουν τη διατήρηση αίματος [794,795].

Πολλαπλές διαγνωστικές δοκιμασίες χρησιμοποιήθηκαν στις αναλύσεις που περιγράφηκαν πιο πάνω, και είναι δύσκολη η σύσταση κάποιας έναντι κάποιας άλλης. Επιπλέον, δεν είναι ξεκάθαρο αν οι αλγόριθμοι που αναπτύχθηκαν για να κατευθύνουν τη μετάγγιση και την πολυπειθαρχημένη προσέγγιση είναι πιο σημαντικοί από τις διαγνωστικές δοκιμασίες που χρησιμοποιήθηκαν. Τουλάχιστον μια μελέτη τόνισε ισχυρά ότι είναι η πολυπαραγοντική προσέγγιση που είναι πιο σημαντική από ότι τα ξεχωριστά συστατικά της διαδικασίας [671]. Ο πίνακας 7 παραθέτει τις εμπειριστωμένες συστάσεις που συνθέτουν μια πολυπαραγοντική προσέγγιση στη διατήρηση αίματος. Είναι αδύνατον να καθοριστεί η σημαντικότητα κάθε παραμέτρου ξεχωριστά στον πίνακα 7 και είναι πιθανόν το τελικό αποτέλεσμα αυτών των παρεμβάσεων να είναι μεγαλύτερο από το άθροισμα των επιμέρους.

Παρά ταύτα, οι διαθέσιμες αποδείξεις στηρίζουν τη χρήση των αλγορίθμων μετάγγισης και των διαγνωστικών δοκιμασιών στην καθοδήγηση της συμπεριφοράς μετάγγισης και ενισχύουν τη διατήρηση αίματος.

4.12. ΣΥΝΟΨΗ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ-Η ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ TQM

Η συνολική ποιοτική διαχείριση (total quality management-TQM), που περιλαμβάνει συνεχή μέτρηση και ανάλυση των παρεμβάσεων διατήρησης αίματος καθώς και εκτίμηση των νέων τεχνικών διατήρησης αίματος, είναι λογική για την κατάρτιση ενός πλήρους προγράμματος διατήρησης αίματος (Level of evidence B). Class IIa

Αρκετές στοιχειώδεις αποδείξεις υποστηρίζουν την αντίληψη ότι η πολύπλευρη προσέγγιση στη διατήρηση αίματος παράγει τα καλύτερα αποτελέσματα. Αυτή η προσέγγιση συνδυάζει σημεία κλειδιά της προεγχειρητικής εκτίμησης για προσδιορισμό των ασθενών υψηλού κινδύνου, μαζί με περιεγχειρητικές τροποποιήσεις και τη συνολική υποστήριξη των εμπλεκόμενων θεραπόντων με κοινό στόχο τον περιορισμό της μετεγχειρητικής αιμορραγίας και της μετάγγισης αίματος. Αν υποθέσουμε ότι μια πολυπαραγοντική προσέγγιση μπορεί να επιτευχθεί σε ένα συγκεκριμένο ίδρυμα, αυτό αρκεί. Είναι δυνατόν κάποιος να εκτιμήσει την επάρκεια αυτών των παρεμβάσεων; Ένα σημαντικό κομμάτι της διατήρησης αίματος είναι η συνεχιζόμενη εκτίμηση των διαφόρων παρεμβάσεων που χρησιμοποιούνται σε ένα δεδομένο ίδρυμα. Αυτό είναι σημαντικό λόγω των τυχαίων και μη παραλλαγών που μπορεί να προκύψουν από τις παρεμβάσεις διατήρησης αίματος με συνέπεια διαφορετικές εκβάσεις στα διαφορετικά ιδρύματα.

Η συνεχής εκτίμηση της βελτίωσης ποιότητας έχει οριστεί ως "συνολική διαχείριση ποιότητας" (TQM-total quality management). Ο Blumemthal και Scheck [797] παρέθεσαν τέσσερα στοιχεία του οργανωμένου σχεδίου TQM: (1) παρόμοιες ομάδες ασθενών, (2) μια σταθερή διαδικασία φροντίδας, (3) μια σειρά προτεραιοτήτων ως αναφορά την έκβαση, και (4) ένα ολοκληρωμένο σύστημα μέτρησης και ανάλυσης. Είναι το τέταρτο κομμάτι αυτών των κριτηρίων που αποτυγχάνει στις περισσότερες TQM προσπάθειες. Η απόδειξη είναι κυρίως διαθέσιμη για περιορισμό της μετάγγισης αίματος στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις (π.χ. υπάρχει μια τάξη παρόμοιων ασθενών με προτεραιότητα σε ότι αφορά την έκβαση). Τα περισσότερα ιδρύματα ήδη εφαρμόζουν πολλές από τις αποδεδειγμένες τεχνικές διατήρησης αίματος (π.χ. σταθερή διαδικασία νοσηλείας). Το κομμάτι το οποίο λείπει στην τελική μείωση της αιμορραγίας και της μετάγγισης αίματος είναι "μέτρηση και η ανάλυση" των σημαντικών εκείνων για κάθε ίδρυμα παρεμβάσεων. Ένα πλήρες σύστημα δεδομένων συχνά λείπει στη διατήρηση αίματος. Η συλλογή τελικών δεδομένων όπως ο αιματοκρίτης εξόδου, οι απώλειες αίματος και οι μεταγγίσεις προϊόντων αίματος καθώς και η επανεπέμβαση για αιμορραγία είναι ουσιαστική. Ακριβής ρύθμιση του κινδύνου με τη χρήση διαφόρων παραγόντων κινδύνου (π.χ. χειρουργός, επέμβαση, ηλικία, φύλο, επιφάνεια σώματος, και λοιπά), ολοκληρώνει αυτή την ανάλυση δεδομένων. Η βελτίωση της ποιότητας χρησιμοποιεί την τριάδα: ακριβής μέτρηση της έκβασης, συνετός προσδιορισμός του κινδύνου και προσδιορισμός της επίδρασης των διαφόρων παρεμβάσεων διατήρησης αίματος στην προσαρμοσμένη στον κίνδυνο έκβαση. Η διαδικασία TQM πρέπει να λαμβάνεται σαν μια συνεχιζόμενη διαδικασία που συνεχώς προσαρμόζει παρεμβάσεις σύμφωνες με τη βελτίωση της πρακτικής μετάγγισης αίματος. Αυτό απαιτεί κυρίως, ενεργή συμμετοχή όλων των μελών της ιατρικής φροντίδας των ασθενών [798].

Σαν παράδειγμα, μια επιτυχής σειρά καινοτόμων TQM μελετών πραγματοποιήθηκε από την ομάδα μελέτης του Northern New England [799-802]. Αυτοί οι ερευνητές χρησιμοποίησαν ένα κίνδυνο-προσαρμοζόμενο σχέδιο για την πρόβλεψη της θνησιμότητας σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε CABG, σε πέντε διαφορετικά ιδρύματα. Μετά από σταδιοποίηση του κινδύνου, σημαντική πολυμορφία παρουσιάστηκε μεταξύ των διαφορετικών ιδρυμάτων και θεραπόντων. Οι στατιστικές μέθοδοι τόνισαν ότι η διακύμανση στη συχνότητα θνησιμότητας δεν ήταν τυχαία (π.χ. "ειδική μεταβλητότητα" στην τοπική TQM). Ένα προσωποκεντρικό TQM σχέδιο τόνισε αυτή την πολυμορφία και προσπάθησε να βελτιώσει την έκβαση σε αυτόν τον τομέα. Προκειμένου να μελετηθεί αυτή η μη τυχαία μεταβλητότητα, εκπρόσωποι από κάθε ίδρυμα επισκέφθηκαν όλα τα ιδρύματα και ανασκόπησαν τις τεχνικές που χρησιμοποιήθηκαν στη διεξαγωγή της CABG. Η χειρουργική τεχνική, η επικοινωνία μεταξύ των θεραπόντων, η επιστασία, η λήψη αποφάσεων, το επίπεδο εκπαίδευσης και το περιβάλλον εκτιμήθηκαν σε κάθε ίδρυμα. Σημαντική ποικιλομορφία μεταξύ πολλών διαδικασιών παρατηρήθηκε και έγιναν προσπάθειες να διορθωθούν οι ελλείψεις σε κάθε ίδρυμα. Οι επακόλουθες δημοσιεύσεις αυτών των συγγραφέων τόνισαν ότι αυτή η προσέγγιση βελτίωσε την έκβαση για όλους τους θεράποντες, σε όλα τα ιδρύματα [803,804]. Οι πρώιμες αποδείξεις τόνισαν ότι αυτή η προσωποκεντρική TQM προσέγγιση είχε σαν αποτέλεσμα τη μείωση στην εγχειρητική θνησιμότητα και κυρίως, ότι οι θεράποντες που ήταν θιασώτες της κίνδυνο-προσαρμοζόμενης εγχειρητικής θνησιμότητας κατάφεραν να διορθώσουν τις ελλείψεις και να βελτιώσουν την εγχειρητική έκβαση. Κάθε ένας από τους κλινικούς ιατρούς στα πέντε νοσοκομεία εφάρμοσαν ότι θεώρησαν ότι ήταν υψηλής ποιότητας παρέμβαση στις επεμβάσεις CABG πριν την έναρξη της TQM παρέμβασης. Μια παρόμοια TQM διαδικασία έλαβε μέρος για διατήρηση αίματος στο νοσοκομείο της Νέας Υόρκης με ανάλογα αποτελέσματα [578]. Παρομοίως, μια συγκρίσιμη TQM διαδικασία βελτίωσε την ποιότητα των ασθενών που υπεβλήθησαν σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση σε ένα άλλο ίδρυμα [805]. Αυτός ο τύπος TQM προσέγγισης στη διατήρηση αίματος εκλαμβάνεται σαν την τελική κοινή οδό για εφαρμογή αποδεδειγμένων πληροφοριών στη διατήρηση αίματος.

4.13. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Με βάση τις διαθέσιμες αποδείξεις, τα συγκεκριμένα για κάθε ίδρυμα πρωτόκολλα θα πρέπει να στοχεύουν σε υψηλού κινδύνου ασθενείς, καθώς οι παρεμβάσεις διατήρησης αίματος είναι πιθανό να είναι πιο παραγωγικές σε αυτή την υψηλού κινδύνου υποομάδα. Οι διαθέσιμες αποδεδειγμένες τεχνικές διατήρησης αίματος περιλαμβάνουν (1) φάρμακα που αυξάνουν τον προεγχειρητικό όγκο αίματος (π.χ. ερυθροποιητίνη) ή μειώνουν τη μετεγχειρητική αιμορραγία (π.χ. αντινωδολυτικά), (2) συσκευές που διατηρούν το αίμα (π.χ. διεγχειρητικές συσκευές κυτταρικού διαχωριστή και αυτομετάγγισης), (3) παρεμβάσεις που προστατεύουν το αίμα του ίδιου του ασθενούς από το stress της επέμβασης (π.χ. αυτόλογη προεγχειρητική κατάθεση και νορμοογκαιμική αμιοαραίωση), (4) ομοφωνία ως αναφορά τους αλγόριθμους μετάγγισης για κάθε ίδρυμα σε συνδυασμό με διαγνωστικές δοκιμασίες και κυρίως, (5) μια πολυπαραγοντική προσέγγιση που συνδυάζει όλα τα ανωτέρω σε συνδυασμό με μια TQM προσέγγιση μέτρησης και ανάλυσης όλων των παρεμβάσεων διατήρησης αίματος που χρησιμοποιούνται.

ΠΙΝΑΚΑΣ 7. ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΤΟΥ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ ΑΙΜΑΤΟΣ

ΣΥΣΤΑΣΗ	CLASS
Ο προεγχειρητικός προσδιορισμός των υψηλού κινδύνου ασθενών (προχωρημένη ηλικία, προεγχειρητική αναιμία, μικρή επιφάνεια σώματος, μη-CABG επέμβαση, ή επείγουσα επέμβαση, προεγχειρητική λήψη αντιθρομβωτικών φαρμάκων, συγγενής ή επίκτητη διαταραχή πήκτικότητας και πολλαπλές συνοδές παθήσεις), θα πρέπει να εκτελούνται και όλα τα διαθέσιμα προεγχειρητικά και περιεγχειρητικά μέτρα διατήρησης αίματος θα πρέπει να λαμβάνονται σε αυτή την ομάδα, καθώς καταναλώνουν την πλειονότητα των προϊόντων αίματος. (Level of evidence A)	(I)
Η υψηλή δόση απροτινίνης ενδείκνυται για τη μείωση των ασθενών που χρειάζονται μετάγγιση αίματος, τη μείωση της συνολικής απώλειας αίματος, και τον περιορισμό επανεπέμβασης σε ασθενείς υψηλού κινδύνου που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Το όφελος της χρήσης θα πρέπει να αντισταθμίζεται με τον αυξημένο κίνδυνο νεφρικής δυσλειτουργίας. (Level of evidence A)	(I)
Η χαμηλή δόση απροτινίνης ενδείκνυται για τη μείωση του αριθμού των ασθενών που χρειάζονται μετάγγιση αίματος και τη μείωση της συνολικής απώλειας αίματος σε ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. (Level of evidence A)	(I)
Τα ανάλογα λυσίνης, όπως το ε-αμινοκαπρικό οξύ (EACA) και το τρανεξαμικό οξύ (TXA) ενδείκνυται για μείωση του αριθμού των ασθενών που χρειάζονται μετάγγιση αίματος και για μείωση της συνολικής απώλειας αίματος μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Αυτοί οι παράγοντες είναι ελαφρώς λιγότερο ισχυρά μέσα εξοικονόμησης αίματος και το ασφαλές προφίλ τους είναι λιγότερο μελετημένο σε σύγκριση με την απροτινίνη. (Level of evidence A)	(I)
Η χρήση ρουτίνας του κυτταρικού διαχωριστή είναι βοηθητική στη διατήρηση αίματος στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις με CPB, εκτός από τους ασθενείς με λοίμωξη ή νεοπλασία. (Level of evidence A)	(I)
Ο προεγχειρητικός αιματοκρίτης και ο αριθμός των αιμοπεταλίων αποτελούν δείκτες πρόγνωσης και διαταραχές σε αυτές τις μεταβλητές υπόκεινται σε παρεμβάσεις. (Level of evidence A)	(I)
Μια πολυπαραγοντική προσέγγιση που περιλαμβάνει πολλούς ενδιαφερόμενους, υποστήριξη του ιδρύματος, εφαρμόσιμους αλγόριθμους μετάγγισης σε συνδυασμό με διαγνωστικές δοκιμασίες, και όλες τις ήδη αναφερόμενες δραστικές παρεμβάσεις θα περιορίσει τη μετάγγιση αίματος και θα παρέχει βέλτιστη διατήρηση αίματος για καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. (Level of evidence A)	(I)
Η διυπριδαμόλη δεν ενδείκνυται για μείωση της μετεγχειρητικής αιμορραγίας, δεν είναι απαραίτητη για την αποφυγή απόφραξης του μοσχεύματος της CABG και μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας. (Level of evidence B)	(III)
Η μετάγγιση δεν είναι πιθανό να βελτιώσει τη μεταφορά οξυγόνου όταν η συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης είναι μεγαλύτερη από 10 g/dl και δε συστήνεται. (Level of evidence C)	(III)

Η προφυλακτική χρήση ρουτίνας της δεσμοπρεσσίνης (DDAVP) δε συστήνεται για τη μείωση της αιμορραγίας ή τη μετάγγιση αίματος μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις με τη χρήση CPB. (Level of evidence A)	(III)
Η προφυλακτική χρήσης θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης (PEEP) για τη μείωση της μετεγχειρητικής αιμορραγίας δεν είναι αποτελεσματική. (Level of evidence B)	(III)
Η διεγχειρητική χρήση ρουτίνας αιμοπεταλίων ή η πλάσμαφαίρεση δε συστήνεται για διατήρηση αίματος στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις με CPB. (Level of evidence A)	(III)
Τα φίλτρα των λευκών αιμοσφαιρίων στο κύκλωμα της CPB για λευκαφαίρεση, δε θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για περιεγχειρητική διατήρηση αίματος και μπορεί στη πραγματικότητα να ενεργοποιήσουν τα λευκά κατά την CPB. (Level of evidence B)	(III)
Η άμεση επαναχορήγηση του αναρροφούμενου αίματος του μεσοθωρακίου από τη μετεγχειρητική παροχέτευση θώρακα, δε συστήνεται ως μέσο της διατήρησης αίματος και μπορεί να προκαλέσει βλάβη. (Level of evidence B)	(III)
Η χρήση ρουτίνας της αιμοδιήθησης κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά την CPB, δεν είναι βοηθητική για τη διατήρηση αίματος στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις ενηλίκων. (Level of evidence B)	(III)
Οι τοπικοί αιμοστατικοί παράγοντες που χρησιμοποιούν βόειο θρομβίνη δεν είναι βοηθητικοί για τη διατήρηση αίματος κατά την CPB και μπορεί να αποδειχθούν δυνητικά επιβλαβείς. (Level of evidence B)	(III)
Ο προεγχειρητικός έλεγχος της ενδογενούς οδού πήξης δε συστήνεται εκτός αν υπάρχει κλινικό ιστορικό αιμορραγικής διάθεσης. (Level of evidence B)	(III)
Με δεδομένο ότι ο κίνδυνος μετάδοσης γνωστών ιογενών νόσων με τη μετάγγιση αίματος είναι προς το παρόν σπάνιος, φόβοι μετάδοσης ιογενών νόσων δε θα πρέπει να περιορίζουν τη χορήγηση ενδεικνυόμενων προϊόντων αίματος. (Αυτή η σύσταση έχει εφαρμογή μόνο σε χώρες/τράπεζες αίματος όπου επιτελείται προσεκτικός έλεγχος αίματος. (Level of evidence C)	(IIa)
Οι ασθενείς με θρομβοκυτοπενία (<50,000/mm ³), που εμφανίζουν υπερευαισθησία στην ασπιρίνη ή σε άλλα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα όπως καταδεικνύεται από τις μη φυσιολογικές δοκιμασίες αιμοπεταλίων ή τον παρατεταμένο χρόνο αιμορραγίας, ή που είναι γνωστό ότι έχουν ποιοτικά ελαττωματικά αιμοπετάλια αντιπροσωπεύουν μια ομάδα υψηλού κινδύνου για αιμορραγία. Οι μέγιστες παρεμβάσεις διατήρησης αίματος στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις είναι λογικές για αυτούς του υψηλού κινδύνου ασθενείς. (Level of evidence B)	(IIa)
Είναι λογική η διακοπή θειενοπυριδινών 5-7 ημέρες πριν τις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις για περιορισμό της απώλειας αίματος και της μετάγγισης. Αποτυχία διακοπής αυτών των φαρμάκων πριν την επέμβαση ενέχει αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας και πιθανώς κακή έκβαση. Προσοχή στην απότομη απόσυρση της αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας παρουσία ενδοπροθέσεων εμφυτευμένων σε φάρμακα. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε θρόμβωση της ενδοπρόθεσης και η χειρουργική ομάδα θα πρέπει να εξετάσει διάφορες εναλλακτικές για διατήρηση της βατότητάς της. Αυτές περιλαμβάνουν ακόμα και νοσηλεία για μετατροπή της θεραπείας με θειενοπυριδίνες σε βραχεία διάρκεια αναστολής GP2b/3a για λίγες ημέρες πριν την επέμβαση. (Level of evidence B)	(IIa)
Είναι λογική η διακοπή των χαμηλής δραστηριότητας αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων (π.χ. ασπιρίνη) μόνο σε καθαρά εκλεκτικούς ασθενείς χωρίς οξύ στεφανιαίο σύνδρομο πριν την επέμβαση με στόχο τη μείωση της μετάγγισης αίματος. (Level of evidence A)	(IIa)
Με επίπεδα αιμοσφαιρίνης <6 g/dl, η μετάγγιση συμπτωκωμένων ερυθρών είναι λογική καθώς μπορεί να είναι σωτήρια. Η μετάγγιση είναι λογική στους περισσότερους μετεγχειρητικούς ασθενείς με αιμοσφαιρίνη μικρότερη των 7g/dl, αλλά δεν υπάρχει υψηλό επίπεδο απόδειξης που να υποστηρίζει αυτή τη σύσταση. (Level of evidence C)	(IIa)
Είναι λογική η μετάγγιση μη-ερυθρών αιμοστατικών προϊόντων αίματος σε κλινική ένδειξη αιμορραγίας και προτιμάται να καθοδηγείται από διαγνωστικές δοκιμασίες που εκτιμούν την αιμοστατική λειτουργία με ακριβή και έγκαιρο τρόπο. (Level of evidence C)	(IIa)
Κατά την CPB με μέτρια υποθερμία, η μετάγγιση ερυθρών για επίπεδο αιμοσφαιρίνης ≤6 g/dl είναι λογική εκτός από τους ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο για μειωμένη εγκεφαλική μεταφορά οξυγόνου (π.χ. ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, στένωση καρωτίδος) όπου υψηλότερα επίπεδα αιμοσφαιρίνης δικαιολογούνται. (Level of evidence C)	(IIa)

Εάν οι τιμές αιμοσφαιρίνης είναι πάνω από 6 g/dl κατά την CPB, είναι λογική η μετάγγιση ερυθρών με βάση την κλινική κατάσταση του ασθενούς και αυτό θα πρέπει να θεωρείται σαν το πιο σημαντικό κομμάτι της διαδικασίας για τη λήψη απόφασης. Οι ενδείξεις για μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων σε αυτή την περίπτωση είναι πολυπαραγοντικές και θα πρέπει να καθοδηγούνται από ασθενο-κεντρικά κριτήρια (ηλικία, σοβαρότητα νόσου, καρδιακή λειτουργία, ή τον κίνδυνο για ισχαιμία ζωτικών οργάνων), την κλινική τεχνική (μαζική ή ενεργή απώλεια αίματος) και τις εργαστηριακές ή κλινικές παραμέτρους (π.χ. αιματοκρίτη, SvO ₂ , ηλεκτροκαρδιογραφικές ή υπερηχοκαρδιογραφικές ενδείξεις μυοκαρδιακής ισχαιμίας, κ.λπ.). (Level of evidence C)	(IIa)
Σε ασθενείς μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις με επίπεδα αιμοσφαιρίνης κάτω από 6 g/dl, η μετάγγιση συμπυκνωμένων ερυθρών είναι λογική και μπορεί να αποβεί σωτήρια. Η μετάγγιση ερυθρών είναι λογική στους περισσότερους μετεγχειρητικούς ασθενείς με επίπεδο αιμοσφαιρίνης ≤ 7 g/dl, αλλά δεν υπάρχει υψηλού επιπέδου απόδειξη που να υποστηρίζει αυτή τη σύσταση. (Level of evidence C)	(IIa)
Είναι λογική η μετάγγιση μη-ερυθρών αιμοστατικών προϊόντων αίματος με βάση την κλινική απόδειξη αιμορραγίας και την καθοδήγηση από συγκεκριμένες διαγνωστικές δοκιμασίες που εκτιμούν την αιμοστατική λειτουργία με ένα ακριβή και έγκαιρο τρόπο. (Level of evidence C)	(IIa)
Η ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη (EPO) είναι λογική για την αποκατάσταση του όγκου των ερυθρών σε ασθενείς που καταθέτουν αυτόλογο αίμα προεγχειρητικά πριν τις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Ωστόσο, καμία μεγάλης κλίμακας μελέτη για τη χρήση αυτού του παράγοντα στους καρδιοχειρουργικούς ασθενείς δεν έχει διεξαχθεί. Οι διαθέσιμες αποδείξεις παρουσιάζουν ένα αποδεκτό ασφαλές προφίλ. (Level of evidence A)	(IIa)
Η ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη (EPO), αποτελεί ένα λογικό εναλλακτικό μέσο για αναιμικούς χαμηλού κινδύνου εκλεκτικούς ασθενείς (αιμοσφαιρίνη ≤ 13 g /dl) πριν τις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, υπό τον όρο ότι η EPO δίνεται σε συνδυασμό με θεραπεία σιδήρου αρκετές ημέρες ή περισσότερο πριν την επέμβαση. (Level of evidence B)	(IIa)
Η προεγχειρητική κατάθεση έως δύο μονάδων αυτόλογου αίματος είναι λογική για τη διατήρηση αίματος σε προσεκτικά επιλεγμένους (κυρίως εκλεκτικούς) ασθενείς πριν από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις ρουτίνας, ειδικά όταν συνδυάζεται με κατάλληλη θεραπευτική δόση EPO και/ή θεραπεία με σίδηρο. (Level of evidence A)	(IIa)
Οι OPCAB επεμβάσεις είναι ένα λογικό μέσο διατήρησης αίματος, υπό τον όρο ότι η επείγουσα μετατροπή σε παράκαμψη με εξωσωματική δεν είναι πιθανή με βάση είτε την εμπειρία του χειρουργού είτε τα χαρακτηριστικά του ασθενούς. (Level of evidence A)	(IIa)
Εναλλακτικές τεχνικές αποφυγής των αιμολησιών (π.χ. οξυμετρία αντί για αέρια αίματος) είναι λογικά μέσα διατήρησης αίματος πριν την επέμβαση. (Level of evidence B)	(IIa)
Ένα κατανοητό, ενιαίο, πολυπαραγοντικό πρόγραμμα διατήρησης αίματος στη ΜΕΘ είναι ένα λογικό μέσο περιορισμού της μετάγγισης αίματος. (Level of evidence B)	(IIa)
Η συνολική διαχείριση ποιότητας (TQM), που περιλαμβάνει συνεχή μέτρηση και ανάλυση των παρεμβάσεων διατήρησης αίματος καθώς και εκτίμηση των νέων τεχνικών διατήρησης αίματος, είναι λογική για την εφαρμογή ενός πλήρους προγράμματος διατήρησης αίματος. (Level of evidence B)	(IIa)
Τα περισσότερα υψηλής δραστηριότητας αντιθρομβωτικά και αντιαιμοπεταλικά φάρμακα (συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων των υποδοχέων ADP, των άμεσων αναστολέων θρομβίνης, τις ηπαρίνες χαμηλού μοριακού βάρους, τους γλυκοπρωτεϊνικούς αναστολείς αιμοπεταλίων, τους ιστικού τύπου ενεργοποιητές πλασμινογόνου, τη στρεπτοκινάση), σχετίζονται με αυξημένη αιμορραγία μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Είναι λογική η διακοπή αυτών των σκευασμάτων πριν την επέμβαση για τη μείωση ήσσονος και μείζονος βαρύτητας αιμορραγικών περιστατικών. Η χρονική στιγμή της διακοπής εξαρτάται από το φαρμακοδυναμικό χρόνο ημίσειας ζωής του κάθε παράγοντα καθώς και τη δυνητική απουσία αναστρεψιμότητας. Η μη-κλασματική ηπαρίνη είναι μια αξιοσημείωτη εξαίρεση, που μπορεί να διακοπεί μέσα σε σύντομο χρονικό διάστημα πριν την επέμβαση ή και καθόλου. (Level of evidence C)	(IIb)

Είναι λογική η μετάγγιση ερυθρών σε συγκεκριμένους ασθενείς με σοβαρή μη καρδιακή ισχαιμία ζωτικών οργάνων (π.χ κεντρικό νευρικό σύστημα και έντερο), που τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης είναι της τάξης των 10 g/dl, αλλά απαιτούνται περισσότερες αποδείξεις για να υποστηρίξουν αυτή τη σύσταση. (Level of evidence C)	(IIb)
Σε ασθενείς στην CPB με κίνδυνο για κριτική ισχαιμία/βλάβη ζωτικού οργάνου, είναι λογική η διατήρηση της αιμοσφαιρίνης σε επίπεδα ≥ 7 g/dl. (Level of evidence C)	(IIb)
Είναι λογική η χρήση προεγχειρητικά EPO, που δίνεται τουλάχιστον λίγες ημέρες πριν την επέμβαση, για να αυξήσει τη μάζα των ερυθρών σε προγραμματισμένους ασθενείς που είναι σε κίνδυνο για μετεγχειρητική αναμία και μειωμένη ενδογενή παραγωγή EPO. (Level of evidence C)	(IIb)
Η χρήση DDAVP είναι λογική για να εξασθενίσει την υπερβολική αιμορραγία και τη μετάγγιση σε συγκεκριμένους ασθενείς με αποδεδειγμένη και συγκεκριμένη δυσλειτουργία αιμοπεταλίων που είναι γνωστό ότι ανταποκρίνονται σε αυτόν τον παράγοντα (π.χ. συραμική ή λόγω CPB δυσλειτουργία αιμοπεταλίων, νόσος τύπου I von Willebrand's). (Level of evidence B)	(IIb)
Η χρήση του ανασυνδυσμένου παράγοντα VIIa είναι λογική για τη διαχείριση της μη ελεγχόμενης μη χειρουργικής αιμορραγίας, που δεν ανταποκρίνεται στην αιμοστατική θεραπεία ρουτίνας μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις με CPB. (Level of evidence B)	(IIb)
Μία δοκιμαστική θεραπευτική PEEP για τη μείωση της μετεγχειρητικής αιμορραγίας είναι λογική. (Level of evidence B)	(IIb)
Είναι λογική η χρήση ανοικτής φλεβικής δεξαμενής του συστήματος του οξυγονωτή μεμβράνης κατά την CPB για τη μείωση της χρήσης αίματος και για μεγαλύτερη ασφάλεια. (Level of evidence C)	(IIb)
Όλες οι εμπορικά διαθέσιμες αντλίες παροχής αίματος εξασφαλίζουν αποδεκτή διατήρηση αίματος κατά την CPB. Είναι λογική η χρήση των φυγόκεντρων αντλιών εξαιτίας των χαρακτηριστικών ασφαλείας της άρδευσης. (Level of evidence B)	(IIb)
Για ασθενείς που απαιτούν μεγαλύτερη διάρκεια CPB (πάνω από 2-3 ώρες), είναι λογικό το ενδεχόμενο διατήρησης υψηλότερων ή συγκεκριμένων για κάθε ασθενή συγκεντρώσεων ηπαρίνης κατά την CPB, για τη μείωση της ενεργοποίησης του αιμοστατικού συστήματος, τη μείωση της κατανάλωσης των αιμοπεταλίων και των πρωτεϊνών της πήξης και τη μείωση της μετάγγισης αίματος. (Level of evidence B)	(IIb)
Είναι λογική η χρήση είτε τιτλοποιημένης πρωταμίνης, είτε εμπειρικά χαμηλής δόσης αγωγής (π.χ. 50% της συνολικής δόσης ηπαρίνης) προκειμένου να μειωθεί η συνολική δόση της πρωταμίνης και η αναλογία πρωταμίνης/ηπαρίνης στο τέλος της CPB για τη μείωση της αιμορραγίας και της ανάγκης για μετάγγιση αίματος. (Level of evidence B)	(IIb)
Τα κυκλώματα παράκαμψης επενδεδυμένα με ηπαρίνη (είτε μόνο ο οξυγονωτής, είτε ολόκληρο το κύκλωμα) είναι λογικά για τη διατήρηση του αίματος σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. (Level of evidence B)	(IIb)
Η χαμηλή δόση συστηματικού ηπαρινισμού (ACT ~300s) είναι λογική για τη διατήρηση του αίματος κατά την CPB, αλλά η πιθανότητα υπο-ηπαρινισμού και άλλες ανησυχίες περί ασφαλείας δεν έχουν μελετηθεί καλά. (Level of evidence B)	(IIb)
Είναι λογική η χρήση χαμηλού όγκου πλήρωσης και ελαχιστοποιημένου κυκλώματος εξωσωματικής για τη μείωση της πτώσης του αιματοκρίτη κατά τη CPB ως μέρος του πολυπαραγοντικού προγράμματος διατήρησης αίματος. (Level of evidence B)	(IIb)
Η οξεία νορμοκαμική αιμοραϊαίαση είναι λογική για τη διατήρηση αίματος, αλλά η χρησιμότητα της δεν έχει τεκμηριωθεί επαρκώς. Θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως μέρος μιας πολύπλευρης προσέγγισης για διατήρηση αίματος. (Level of evidence B)	(IIb)
Κατά τη CPB, είναι λογική η χρήση διεγχειρητικής αυτομετάγγισης, είτε με αίμα που προέρχεται άμεσα από την αναρρόφηση της καρδιοτομίας είτε ανακυκλωμένο από τη συσκευή κυτταρικού διαχωριστή για αύξηση της διατήρησης αίματος. (Level of evidence C)	(IIb)
Μέσα σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά την ολοκλήρωση της CPB, η διάσωση του αίματος της αναρρόφησης, και η χορήγησή του είτε χωρίς έκπλυση, είτε μετά από έκπλυση με συσκευή κυτταρικού διαχωριστή, είναι λογική σαν μέσο διατήρησης αίματος. (Level of evidence C)	(IIb)

Η μετεγχειρητική επαναχορήγηση του εκπλυμένου μεσοθωρακικού αίματος είναι λογική για διατήρηση αίματος όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλες παρεμβάσεις διατήρησης αίματος. Η έκπλυση του μεσοθωρακικού αίματος μπορεί να μειώσει τα λιπώδη έμβολα και τη συγκέντρωση φλεγμονωδών κυττοκινών, και η επαναχορήγηση εκπλυμένου αίματος μπορεί να είναι λογική για τον περιορισμό της μετάγγισης αίματος ως μέρος ενός πολυπαραγοντικού προγράμματος διατήρησης αυτού (Level of evidence B)	(IIb)
Η ανάδρομη αυτόλογη πλήρωση του κυκλώματος της CPB είναι λογική για τη διατήρηση του αίματος. (Level of evidence B)	(IIb)
Η χρήση τροποποιημένης αιμοδιήθησης είναι λογική για τη διατήρηση του αίματος κατά τη CPB σε παιδιατρικούς ασθενείς ή σε ασθενείς που ο όγκος πλήρωσης είναι ένα πολύ σημαντικό κλάσμα του συνολικού όγκου αίματος. (Level of evidence B)	(IIb)
Οι τοπικές στεφανιακές ουσίες που χρησιμοποιούνται σαν βοήθημα για την αποκατάσταση πολύπλοκων υψηλού κινδύνου καρδιακών και αορτικών επεμβάσεων είναι λογικές για τον περιορισμό της αιμορραγίας σε συγκεκριμένες καταστάσεις (π.χ. ρήξη ελεύθερου αριστερού κοιλιακού τοιχώματος και αορτικό διαχωρισμό), αλλά σχετίζονται με επιπλοκές που μπορεί να περιορίσουν τη χρησιμότητα της σε λιγότερο υψηλού κινδύνου καταστάσεις. (Level of evidence C)	(IIb)
Ο προεγχειρητικός έλεγχος του χρόνου αιμορραγίας είναι λογικός σε υψηλού κινδύνου ασθενείς. Ειδικά σε αυτούς που λαμβάνουν προεγχειρητικά αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα. (Level of evidence B)	(IIb)
Συσκευές που έχουν σαν στόχο να επιτύχουν την άμεση αιμόσταση στα σημεία καθετηριασμού είναι λογικές για τη διατήρηση αίματος, εάν η επέμβαση προγραμματίζεται εντός 24 ωρών. (Level of evidence C)	(IIb)

5. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Οι καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις χαρακτηρίζονται από τη συχνή χρήση μεταγγιζόμενου αίματος. Δεδομένα πολλών μελετών υποστηρίζουν ότι οι μεταγγίσεις αίματος σχετίζονται με αυξημένη θνησιμότητα και θνητότητα στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις [891,892]. Παρόλα αυτά, μια πρόσφατη μεγάλη μελέτη παρατήρησης δεν έδειξε κάποια σχέση μεταξύ μιας μέτριας (≤ 6 μονάδες) χρήσης παραγώγων αίματος και ελάττωσης της επιβίωσης μακροπρόθεσμα [893]. Καθώς ο κίνδυνος για ανεπιθύμητα συμβάντα που σχετίζονται με τη μετάγγιση είναι δυνατόν να συνδέεται με το ποσοστό αυτής [894], η μείωση των μεταγγίσεων θεωρείται ένας σημαντικός στόχος στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, άμεσα συνδεδεμένος με αυτές.

Κατά τη διάρκεια των καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων με εξωσωματική κυκλοφορία, δύο ταυτόχρονα γεγονότα, η απώλεια αίματος και η αιμοαραίωση εξαιτίας του θετικού ισοζυγίου υγρών, έχουν σαν αποτέλεσμα μεγάλη πτώση του αιματοκρίτη και την ανάγκη για αλλογενή μετάγγιση. Η αιμοαραίωση έχει αναγνωριστεί σαν ένας σημαντικός παράγοντας που επηρεάζει την απόφαση για μετάγγιση. Παρομοίως, διάφορες μεταβλητές έχουν συνδεθεί με την ολική μάζα ερυθρών, όπως η προεγχειρητική αναμία, το γυναικείο φύλο και η μικρή επιφάνεια σώματος, σαν ανεξάρτητοι δείκτες μετάγγισης σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις [256,822,895,896]. Οι υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες υπογραμμίζουν τη σπουδαιότητα της περιορισμένης αιμοαραίωσης, της χρήσης τεχνικών αυτομετάγγισης, καθώς και εναλλακτικών θεραπειών για μετάγγιση και διατήρηση αίματος [896].

Περιέργως, δεδομένα που να αφορούν την επίδραση της στρατηγικής των διεγχειρητικά ενδοφλεβίως χορηγούμενων υγρών στις ανάγκες για μετάγγιση, είναι περιορισμένα. Πρόσφατα δημοσιεύσαμε μια τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη 130 ασθενών που υπεβλήθησαν σε CABG με εξωσωματική κυκλοφορία, με επαναχορήγηση του εκπλυμένου αίματος της αναρρόφησης από τις θωρακικές κοιλότητες, και αποδείξαμε σημαντική μείωση των διεγχειρητικά μεταγγιζόμενων μονάδων αίματος με περιορισμό των ενδοφλεβίως χορηγούμενων υγρών [897]. Ωστόσο, επειδή μόνο μια μικρή μερίδα ασθενών έχουν προδιάθεση για μετάγγιση (όπως ορίζεται από το χαμηλό προεγχειρητικό αιματοκρίτη, το γυναικείο φύλο, ή τη μικρή επιφάνεια σώματος), η προηγούμενη μελέτη μας δεν είχε την απαιτούμενη ισχύ να εκτιμήσει το ρόλο του περιορισμού των υγρών σε ασθενείς με προδιάθεση για μετάγγιση. Αντιθέτως, η παρούσα μελέτη συμπεριέλαβε ένα μεγαλύτερο αριθμό ασθενών, και είχε επαρκή ισχύ για να ερευνήσει την επίδραση των διεγχειρητικά περιορισμένων χορηγούμενων υγρών στις μεταγγίσεις συμπτωκνωμένων ερυθρών, όχι μόνο στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις συνολικά, αλλά και στην υποομάδα των ασθενών που θεωρούνται επιρρεπείς στη μετάγγιση.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

6. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Αυτή η προοπτική μελέτη πραγματοποιήθηκε στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας, σε χρονικό διάστημα 20 μηνών, κατόπιν έγκρισης της Επιτροπής Ηθικής και Δεοντολογίας. Οι ασθενείς που συμπεριελήφθησαν προσήλθαν στην Πανεπιστημιακή Χειρουργική Κλινική Καρδιάς-Θώρακα του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας για χειρουργική αντιμετώπιση στεφανιαίας νόσου.

6.1. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΙΣΟΔΟΥ ΚΑΙ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ

Οι ασθενείς θεωρήθηκαν υποψήφιοι για ένταξη στο πρωτόκολλο της μελέτης, εφόσον πληρούσαν τα συμβατικά κριτήρια χειρουργικής επαναϊμάτωσης του μυοκαρδίου, όπως αυτά αναφέρονται γενικά στις παραγράφους 1.2.3. και ειδικότερα στην παράγραφο 2.2 του Γενικού Μέρους. Σε όλους τους ασθενείς είχε πραγματοποιηθεί στεφανιαία αγγειογραφία προ της επέμβασης. Στη μελέτη συμμετείχαν ασθενείς ηλικίας 18-85, που επρόκειτο να υποβληθούν σε εκλεκτική καρδιοχειρουργική επέμβαση με εξωσωματική κυκλοφορία. Η είσοδος στο πρωτόκολλο βασίστηκε κυρίως σε επεμβάσεις CABG με εξωσωματική, με προγραμματισμένο αριθμό αναστομάσεων που δεν ξεπερνούσαν τις 4. Οι ασθενείς θα έπρεπε να έχουν κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας $\geq 35\%$, κρεατινίνη ορού $< 150 \mu\text{mol/L}$, αιμοσφαιρίνη $> 10 \text{ g/dL}$.

Τα κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη αφορούσαν ασθενείς που υποβάλλονταν σε επείγουσες επεμβάσεις ή επανεπεμβάσεις (re-do), επεμβάσεις που ξεκινούσαν μετά τις 18.00, ενεργό συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, πρόσφατη λήψη TPA ή άλλων θρομβολυτικών φαρμάκων, προϋπάρχουσα αιματολογική νόσο ή διαταραχή πήκτικότητας (INR > 1.5), προχωρημένου σταδίου κίρρωση, νεφρική ανεπάρκεια, προεγχειρητική λήψη παραγών αίματος, συνδυασμένη καρδιακή και καρωπδική επέμβαση, καθώς και επεμβάσεις με ελάχιστη εξωσωματική ροή (επεμβάσεις ανιούσης αορτής) ή κυκλοφορική πύση. Επίσης εξαιρέθηκαν οι ασθενείς που χρειάζονταν οποιαδήποτε μηχανική υποστήριξη προεγχειρητικά, εκτός από τα φίλτρα του μηχανήματος εξωσωματικής και τους βηματοδότες. Προεγχειρητικά, κατά την αναισθησιολογική επίσκεψη, οι ασθενείς ενημερώθηκαν για την πιθανότητα ένταξης τους στη μελέτη και για την μη επίδραση της ένταξης τους καθ' οιοδήποτε τρόπο στην αντιμετώπιση του προβλήματος τους και ζητήθηκε η γραπτή συγκατάθεση τους.

6.2. ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΗ ΤΕΧΝΙΚΗ

Με την άφιξη του ασθενούς στο χώρο του χειρουργείου γινόταν έλεγχος των ζωτικών του λειτουργιών, με την σύνδεση του ασθενούς στο monitor του χειρουργείου. Η χορήγηση οξυγόνου ήταν απαραίτητη σε όλους τους ασθενείς, σε όλη τη διάρκεια της προετοιμασίας του ασθενή για την εισαγωγή στην αναισθησία. Η χρήση παλμικού οξυγονόμετρου εξασφάλιζε τη συνεχή παρακολούθηση της οξυγόνωσης των ασθενών. Η εξασφάλιση μιας ενδοφλέβιας οδού, συνήθως περιφερικής, ήταν απαραίτητη συνθήκη για την έναρξη της εισαγωγής στην αναισθησία. Η αναίμακτη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης γινόταν μέχρι να εξασφαλιστεί η πρόσβαση με καθετήρα στην κερκιδική ή βραχιόνιο αρτηρία για την άμεση μέτρηση της αρτηριακής πίεσης. Σε περίπτωση δυσχέρειας στον καθετηριασμό της κερκιδικής ή βραχιονίου αρτηρίας, γινόταν καθετηριασμός της μηριαίας αρτηρίας. Ο καθετηριασμός της ουροδόχου κύστης γινόταν μετά την έναρξη της αναισθησίας, ενώ μέσω ειδικού αισθητήρα εξασφαλιζόταν η συνεχής μέτρηση της θερμοκρασίας της ουροδόχου κύστεως σε όλη την διάρκεια της επέμβασης.

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν καθορισμένη αναισθησία και διεγχειρητική φροντίδα, και χειρουργήθηκαν από την ίδια ομάδα (ίδιος χειρουργός, βοηθός και εξωσωματιστής), κάτω από τις ίδιες συνθήκες (ίδια χειρουργική αίθουσα και περιβάλλον) με εξωσωματική κυκλοφορία και διεγχειρητική αυτόλογη μετάγγιση. Η οξεία νορμογκαμιακή αιμοαραίωση και η ανάδρομη αυτόλογη πλήρωση του κυκλώματος της εξωσωματικής δε χρησιμοποιήθηκε σε κανέναν ασθενή. Αντιαμοπεταλιακά σκευάσματα (εκτός της ασπιρίνης) διεκόπησαν

τουλάχιστον 72 ώρες πριν την επέμβαση. Φαρμακολογικοί παράγοντες για τη μείωση της απώλειας αίματος στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις (όπως απροτινίνη, αμινοκαπρικό οξύ ή τρανεξομικό οξύ) δε χρησιμοποιήθηκαν σε κανέναν ασθενή.

Το monitoring περιελάμβανε ηλεκτροκαρδιογράφημα πέντε απαγωγών με ανάλυση του ST διαστήματος, τον κορεσμό του μικτού φλεβικού αίματος (SvO₂), τη συνεχή μέτρηση της καρδιακής παροχής (Oximetry TD catheter, Edwards Lifesciences, Germany), το διαφασματικό δείκτη (BIS/XP, Aspect Medical Systems, USA), την υπέρυθη φασματοσκοπία για την εκτίμηση του κορεσμού οξυγόνου της αιμοσφαιρίνης του αγγειακού δικτύου του εγκεφάλου (INVOS 5100, Somanetics, USA).

Η μέτρηση του SvO₂, απαιτεί την προσθήκη οπτικών ινών στον καθετήρα της πνευμονικής αρτηρίας και βασίζεται στις αρχές της φασματοφωτομετρίας ανακλάσεως. Ο κορεσμός σε O₂ του μικτού φλεβικού αίματος, αντικατοπτρίζει το τελικό αποτέλεσμα της διαδικασίας προσφοράς/κατανάλωσης οξυγόνου σε επίπεδο ιστών. Οι τιμές του επηρεάζονται από τέσσερις παράγοντες: την καρδιακή παροχή, τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης, την οξυγόνωση του αρτηριακού αίματος και τις μεταβολικές απαιτήσεις του οργανισμού.

Το εγκεφαλικό οξύμετρο INVOS, είναι η συσκευή που παρέχει συνεχή, άμεση και μη επεμβατική μέτρηση για την οξυγόνωση του εγκεφάλου. Η παράμετρος αυτή αντικατοπτρίζει τις μεταβολές στην ισορροπία μεταξύ παροχής και κατανάλωσης οξυγόνου στον εγκεφαλικό φλοιό, στην περιοχή των μετωπιαίων λοβών, μετρά κατά προσέγγιση τον κορεσμό του φλεβικού αίματος και έτσι παρέχει έγκαιρη ένδειξη για πιθανή ισχαιμία στον εγκέφαλο. Η λειτουργία του INVOS βασίζεται στην αρχή της φασματοσκοπίας στο εγγύς υπέρυθρο φάσμα (NIRS), όπως η παλμική οξυμετρία. Οι τιμές της επηρεάζονται από τις μεταβολές της οξυγόνωσης του αίματος, την εγκεφαλική ροή του εγκεφάλου, το περιεχόμενο της αιμοσφαιρίνης στο αίμα, τις μεταβολές της μερικής πίεσης του CO₂ στο αίμα (υποκαπνία-υπερκαπνία) και τις μεταβολές της δραστηριότητας του εγκεφάλου. Οι εγκεφαλικές βλάβες μετά από CABG είναι συχνές και σημαντικό ρόλο στην εμφάνισή τους, φαίνεται ότι παίζει η εγκεφαλική υποξία. Η πλειοψηφία των αξιολογούμενων λειτουργικών διαταραχών, που ανιχνεύονται με την εγκεφαλική οξυμετρία, μπορεί να διορθωθεί με απλή αναπροσαρμογή της πίεσης διήθησης του εγκεφάλου, της οξυγόνωσης και του αερισμού, όπως επίσης με τη χορήγηση αίματος ή την αύξηση του βάθους αναισθησίας.

Ο διαφασματικός δείκτης (BIS) αποτελεί μία από τις πρόσφατα αναπτυγμένες τεχνολογίες με σκοπό τη μέτρηση του βάθους αναισθησίας. Η τιλοποίηση των αναισθητικών φαρμάκων σε ένα συγκεκριμένο διαφασματικό δείκτη κατά τη διάρκεια της γενικής αναισθησίας, επιτρέπει στον αναισθησιολόγο να προσαρμόσει την ποσότητα του αναισθητικού παράγοντα στις ανάγκες του ασθενούς. Βασίζεται στην αλγοριθμική ανάλυση του εγκεφαλογραφήματος του ασθενούς και χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλες παραμέτρους του φυσιολογικού monitoring, όπως το ηλεκτρομυογράφημα.

Η εισαγωγή στην αναισθησία σε όλους τους ασθενείς επιτεύχθηκε με την σταδιακή εφ'άπαξ χορήγηση μιδαζολάμης (1-3 mg), φεντανύλης (100-200 μg) καθώς και ετομιδάτης (0.2 mg/kg). Για την διευκόλυνση της ενδοτραχειακής διασωλήνωσης χορηγήθηκε cis-ατρακούριο (0.1-0.15 mg/kg). Μετά την διασωλήνωση όλοι οι



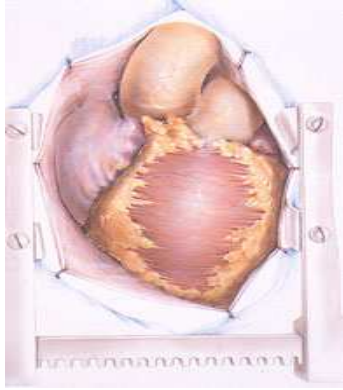
ασθενείς τέθηκαν υπό μηχανικό αερισμό (Primus, Draeger, Berlin, Germany). Η εισπνεόμενη συγκέντρωση του χορηγούμενου οξυγόνου ήταν 100%.

Για την διατήρηση της αναισθησίας όλοι οι ασθενείς έλαβαν ολική ενδοφλέβια αναισθησία με προποφόλη και ρεμιφεντανύλη. Η χορήγηση της προποφόλης είχε σαν στόχο την επίτευξη της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα στο επίπεδο των 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ καθώς και την εμφάνιση τιμής στο διφασματικό δείκτη BIS <50. Ο ρυθμός έγχυσης της προποφόλης υπολογίστηκε από την αναισθησιολογική ομάδα, ώστε να εξασφαλιστεί σταθερή συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα, σε διάστημα 30 min από την έναρξη χορήγησης της, χρόνος απαραίτητος για την περαιτέρω αναισθησιολογική και χειρουργική προετοιμασία. Επιπλέον, για την εξασφάλιση ανοληθσίας οι ασθενείς ελάμβαναν συνεχή έγχυση ρεμιφεντανύλης (~20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$). Η συνεχής έγχυση των παραπάνω φαρμάκων γινόταν μέσω ειδικής αντλίας (Fresenius, Pilot, France). Μετά από την εισαγωγή στην αναισθησία, γινόταν ο καθετηριασμός της δεξιάς έσω σφαγιτιδίας για την τοποθέτηση τριαύλου κεντρικού καθετήρα, ενώ στην συνέχεια ακολουθούσε η τοποθέτηση καθετήρα της πνευμονικής αρτηρίας (Oximetry TD catheter, Edwards Lifesciences). Ο νευρομυϊκός αποκλεισμός διατηρήθηκε με cis-ατρακουρίιο. Η μηχανή της εξωσωματικής κυκλοφορίας (Stockert SIII, Germany; circuit: Custom Pack, Dideco, Italy) πληρούταν με 1400-2000 ml κρυσταλλοειδούς διαλύματος, βασιζόμενη στα σωματομετρικά χαρακτηριστικά του ασθενούς. Η αντιπηκτική αγωγή επετεύχθη με ηπαρίνη σε δόση 300 IU/kg βάρους σώματος και τιμές ACT > 400s ήταν απαραίτητες πριν την έναρξη της εξωσωματικής κυκλοφορίας. Η ροή στη μηχανή της εξωσωματικής κυκλοφορίας ήταν 2.3-2.5 l/min/m². Όλοι οι ασθενείς έλαβαν ορθόδρομη καρδιοπληγία. Οι ασθενείς που υπεβλήθησαν αποκλειστικά σε CABG χειρουργήθηκαν κάτω από ήπια υποθερμία (33.5-34°C), ενώ συστηματική μετακίνηση στους 32°C εφαρμόστηκε σε όλους τους άλλους ασθενείς. Η χαμηλότερη θερμοκρασία ουροδόχου κύστεως που καταγράφηκε κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας δε διέφερε μεταξύ των ομάδων (34.58±0.66°C στην ομάδα Α έναντι 34.55±0.57°C στην ομάδα Β). Οι περισσότεροι ασθενείς που υπεβλήθησαν σε CABG έλαβαν ένα μόσχευμα έσω μαστικής αρτηρίας, καθώς και μόσχευματα σαφηνούς φλέβας. Ενεργής επαναθέρμανση στους 37.5°C (θερμοκρασία ουροδόχου κύστεως) και κατάλληλη καρδιακή επανάρδευση εφαρμόστηκε σε όλους τους ασθενείς. Μετά την έξοδο από την εξωσωματική κυκλοφορία, χρησιμοποιήθηκε θειακή πρωταμίνη σε δόση 3 mg/kg για να αναστρέψει την ηπαρίνη. Ο υπολειμματικός όγκος της μηχανής της εξωσωματικής, καθώς και το συλλεγόμενο αίμα από το χειρουργικό πεδίο, μετά από πλύση και φυγοκέντρηση (Electa, Dideco, Italy) επαναχορηγούνταν στον ασθενή. Η συλλογή αίματος για την αυτομετάγγιση συνεχίστηκε μέχρι το τέλος της επέμβασης. Μετεγχειρητικά όλοι οι ασθενείς μεταφέρθηκαν στην Ανάνηψη Καρδιοχειρουργικών Ασθενών για περαιτέρω παρακολούθηση με την ίδια αναισθητική τεχνική που χορηγήθηκε και διεγχειρητικά, υπό καταστολή και αιμοδυναμικό monitoring, μηχανικά αεριζόμενοι. Τα κριτήρια απογαλακτισμού από το μηχανικό αερισμό περιελάμβαναν αιμοδυναμική σταθερότητα με ελάχιστη ή μηδενική κατεχολαμινική υποστήριξη, απουσία σημαντικών αρρυθμιών, απουσία σημαντικής αιμορραγίας, θερμοκρασία πυρήνα >36°C, χωρίς σημαντικές ηλεκτρολυτικές διαταραχές, ικανοποιητικό επίπεδο συνείδησης. Όσον αφορά το αναπνευστικό σύστημα, οι ασθενείς θεωρούνταν έτοιμοι για έξοδο από τον μηχανικό αερισμό όταν πληρούσαν τα παρακάτω αναπνευστικά κριτήρια (PaO₂ ≥60 mmHg με FiO₂ ≤40-50% και PEEP ≤5-8 cm H₂O, PaCO₂ εντός φυσιολογικών ορίων, καθώς και την ικανότητα για έναρξη δική τους αναπνευστικής προσπάθειας). Ο μετεγχειρητικός πόνος ελέγχθηκε με την ενδοφλέβια έγχυση μορφίνης. Οι ασθενείς μεταφέρονταν στο θάλαμο νοσηλείας όταν ήταν αιμοδυναμικά σταθεροί, με καλή οξυγόνωση-εκτός αναπνευστήρα, χωρίς σημαντικές απώλειες από τις παροχετεύσεις, συνήθως το πρώτο ή δεύτερο εικοσιτετράωρο.



6.3. ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΠΕΜΒΑΣΗ

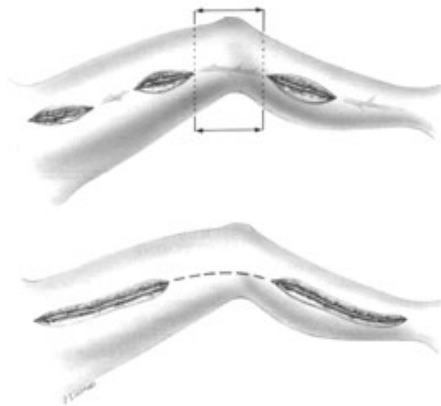
Τηρήθηκε η συνήθης πρακτική της εκτέλεσης αορτοστεφανιαίας παράκαμψης με την χρήση της εξωσωματικής κυκλοφορίας. Η διάνοιξη του θώρακα, έγινε με μέση στερνοτομή, παρασκευάστηκε η αριστερή έσω μαστικήστική αρτηρία, ενώ ταυτόχρονα ελήφθησαν φλεβικά μοσχεύματα από το κάτω άκρο.



Στη συνέχεια χορηγήθηκε ηπαρίνη σε δόση 300 IU/kg και εφόσον ο χρόνος ACT ήταν πάνω από 400 sec, τοποθετήθηκαν κάνουλες στην αορτή και την κάτω κοίλη φλέβα.

Αμέσως μετά την έναρξη της εξωσωματικής κυκλοφορίας, χορηγήθηκε διάλυμα καρδιοπληγίας-καρδιοπροστασίας ορθόδρομα, έγινε ολικός αποκλεισμός με ειδική αγγειολαβίδα της αορτής και ακολούθησε η κατασκευή των περιφερικών αναστομώνσεων. Μετά την ολοκλήρωση αυτών, άρθηκε ο ολικός αποκλεισμός της αορτής και πραγματοποιήθηκαν οι κεντρικές αναστομώσεις των ελεύθερων μοσχευμάτων υπό μερικό αποκλεισμό αυτής.

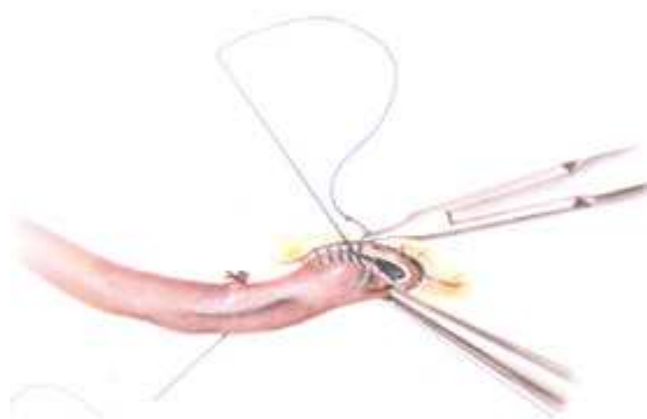
Μετά από ενδελεχή έλεγχο της αιμόστασης στις πραγματοποιηθείσες αναστομώσεις, καθώς και του λοιπού



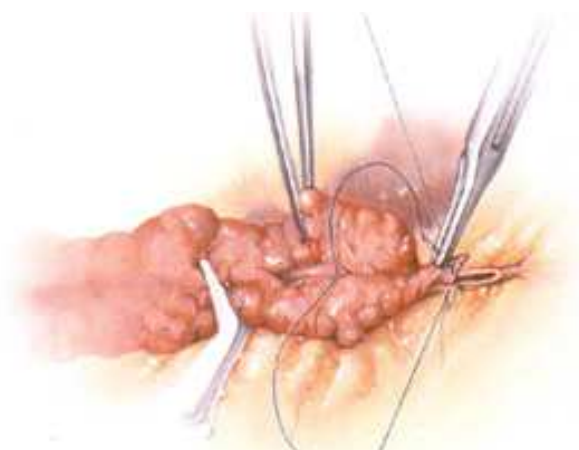
χειρουργικού πεδίου, ξεκίνησε η σταδιακή προσπάθεια για απογαλακτισμό από την εξωσωματική κυκλοφορία. Έγινε επανέναρξη του αερισμού με FiO_2 1, επβεβαιώθηκε η πλήρης έκπτυξη των πνευμόνων, και υπό άμεση επισκόπηση της καρδιακής λειτουργίας και παρακολούθηση των καταγραφόμενων δυναμικών παραμέτρων, σταδιακά άφρονταν η υποστήριξη από το μηχάνημα της εξωσωματικής κυκλοφορίας. Μετά τον πλήρη απογαλακτισμό, οι ασθενείς έλαβαν θειική πρωταμίνη σε δόση (3 mg/kg) και στη συνέχεια αφαιρέθηκαν η αρτηριακή και η φλεβική κάνουλα. Πριν την σύγκλειση του χειρουργικού τραύματος τοποθετήθηκαν επικαρδιακά καλώδια βηματοδότησης και

δύο σωλήνες θωρακικής παροχέυτης. Οι ασθενείς, μετά το τέλος της επέμβασης, μεταφέρθηκαν στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας για περαιτέρω παρακολούθηση.



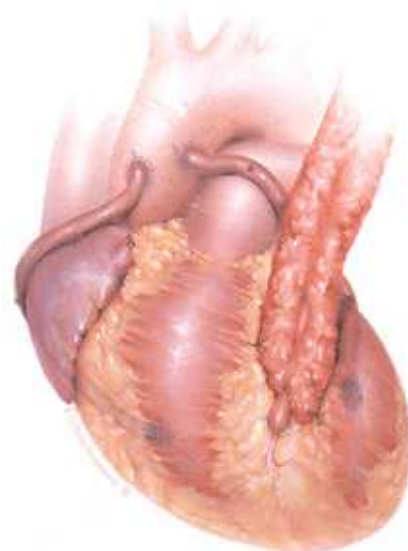


ΑΝΑΣΤΟΜΩΣΗ ΣΑΦΗΝΟΥΣ



ΑΝΑΣΤΟΜΩΣΗ ΕΣΩ ΜΑΣΤΙΚΗΣ

ΜΕΤΑ ΤΟ ΤΕΛΟΣ ΤΗΣ ΕΠΕΜΒΑΣΗΣ



6.4. ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΜΕΛΕΤΗΣ

Ο χειρουργός, οι βοηθοί, ο εξωσωματιστής καθώς και το προσωπικό της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας δεν ήταν ενημερωμένοι για τη μελέτη. Οι αναισθησιολόγοι γνώριζαν ότι υπήρχε ένα πρωτόκολλο που "έτρεχε", αλλά δεν ήταν ενημερωμένοι για το σκοπό και τους στόχους της μελέτης. Ο εξωσωματιστής ακολουθούσε τις κοινές κατευθυντήριες οδηγίες για τη χρήση της αυτομετάγγισης. Οι ασθενείς επιλέχθηκαν τυχαία για την είσοδό τους στη μελέτη (χρησιμοποιήθηκε πρόγραμμα ηλεκτρονικής τυχοποίησης) και κατατάχθηκαν είτε στην ομάδα Α (πρωτόκολλο περιορισμού υγρών), είτε στην ομάδα Β (ελεγχόμενη χορήγηση IV υγρών), με τη συνήθη πρακτική που υπαγορεύεται από το αιμοδυναμικό προφίλ του ασθενούς.

Στους ασθενείς της ομάδας Α: τα ενδοφλεβίως χρησιμοποιούμενα υγρά πριν την έναρξη της εξωσωματικής κυκλοφορίας περιορίζονταν στα 500 ml. Οι περιφερικές ενδοφλέβιες γραμμές συνδέονταν με Hydroxyethylstarch (Voluven, 6% HES 130/0.4, Fresenius Kabi, France) και σταματούσε η έγχυσή του μετά την τοποθέτηση της κεντρικής γραμμής. Ωστόσο, όταν κρινόταν απαραίτητο, IV υγρά της τάξης των 50 ml χορηγούνταν ταχέως σε διάστημα 3-5min. Η συγκέντρωση των αναισθητικών, ινотρόπων ή των αγγειοδραστικών φαρμάκων διπλασιαζόταν και χορηγούνταν μέσω της κεντρικής φλεβικής γραμμής, χωρίς τη χρήση "carrier" υγρού. Το αίμα που αναρροφούταν για δειγματοληψία επαναχορηγούταν, ενώ αποφευγόταν η υπερβολική έκπλυση των αγγειακών γραμμών. Πριν την έναρξη της εξωσωματικής κυκλοφορίας, η αιμοδυναμική σταθερότητα διαχειριζόταν με βάση τον παρακάτω αλγόριθμο:

Α) για MAP < 55 mmHg με SvO₂ >75%, INVOS > 60% και BIS <35: τιτλοποίηση αναισθητικών [*]

Β) για MAP < 55 mm Hg με SvO₂ >75%, INVOS > 60% και BIS >35: αγγειοσυσπαστικά [*]

Γ) για SvO₂ < 75%, PCWP ≥ 16 mm Hg και HR < 90 b/min : ντοπιουταμίνη

Δ) για SvO₂ < 75% και HR < 40b/min: βηματοδότηση μέσω επικαρδιακών ηλεκτροδίων

[*] ανεξάρτητα από τις πιέσεις πλήρωσης

Μετά την εφαρμογή των ανωτέρω διορθωτικών μέτρων, κάθε αναισθησιολόγος μετά από επανεκτίμηση του ασθενούς μπορούσε να δράσει βάση της κρίσης του.

Οι ασθενείς της ομάδας Β, έλαβαν Ringer 's Lactate μέσω της περιφερικής γραμμής. Η αραιώση στα φάρμακα γινόταν ως συνήθως και χορηγούνταν μαζί με έγχυση "carrier" σε ροή 40 ml/h. Οι αναισθησιολόγοι δεν ήταν απαραίτητο να ακολουθήσουν κάποιο συγκεκριμένο πρωτόκολλο για τη χορήγηση υγρών, εκτός της διεγχειρητικής μετάγγισης συμπτωκωμένων ερυθρών. Η πρόσβαση στα δεδομένα του INVOS και του BIS ήταν ελεύθερη και οι αναισθησιολόγοι χειρίζονταν τον ασθενή με βάση την κρίση τους. Και στις δυο ομάδες, η περιφερική ιστική άρδευση/οξυγόνωση εκτιμούνταν σε όλη τη διάρκεια της επέμβασης, χρησιμοποιώντας όλα τα διαθέσιμα αιμοδυναμικά δεδομένα, συμπεριλαμβανομένου και του κορεσμού του μικτού φλεβικού αίματος.

6.5. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΓΙΑ ΔΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΣΥΜΠΥΚΝΩΜΕΝΩΝ ΕΡΥΘΡΩΝ

Η απόφαση για μετάγγιση διεγχειρητικά στηρίζονταν στους ακόλουθους κανόνες: κατά τη διάρκεια αποκλεισμού της αορτής, ομόλογη μετάγγιση αίματος δε δινόταν εάν η τιμή του αιματοκρίτη ήταν $>21\%$. Για τιμές $<17\%$, μια μονάδα συμπυκνωμένων ερυθρών χορηγούνταν. Όταν ο αιματοκρίτης ήταν μεταξύ $17-21\%$,



οι αναισθησιολόγοι ήταν ελεύθεροι να ακολουθήσουν την κρίση τους στους ασθενείς της ομάδας Β. Αντιθέτως, όσον αφορά τους ασθενείς της ομάδας περιορισμού των υγρών (ομάδα Α), οι αναισθησιολόγοι ελάμβαναν υπόψη τις τιμές του INVOS πριν αποφασίσουν για μετάγγιση ως εξής: Εάν η μέση τιμή του INVOS μεταξύ των δυο ημισφαιρίων ήταν μικρότερη από 60 ή είχε μειωθεί κατά 20% ή περισσότερο, σε σχέση με τη μέση τιμή κατά την τοποθέτηση του καθετήρα της πνευμονικής αρτηρίας, ο ασθενής μεταγγιζόταν.

Και στις δυο ομάδες ασθενών, μετά την αφαίρεση της λαβίδας του αποκλεισμού της αορτής και πριν την έξοδο από την εξωσωματική κυκλοφορία (συνήθως λίγο πριν την ολοκλήρωση της τελευταίας εγγύς αναστόμωσης ή κατά την καρδιακή επανάρδευση), συμπυκνωμένα ερυθρά χορηγούνταν εάν ο αιματοκρίτης ήταν μικρότερος από 21%. Μετά την έξοδο από την εξωσωματική κυκλοφορία και τη χορήγηση της αντίλογης μετάγγισης, οι ασθενείς μεταγγιζόνταν για τιμές αιματοκρίτη $\leq 24\%$. Στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας οι ασθενείς μεταγγιζόνταν, εάν οι τιμές αιματοκρίτη ήταν $\leq 24\%$, ενώ η απόφαση για μετάγγιση όταν ο αιματοκρίτης κυμαίνονταν μεταξύ 24-30%, ήταν πολυπαραγοντική. Σε όλη τη διάρκεια της νοσηλείας ο καθαρός απωλεσθείς όγκος ερυθρών, βασισμένος στο σωματικό βάρος των ασθενών και το φύλο, από την ημέρα πριν το χειρουργείο έως την ημέρα εξόδου, καθώς και ο αιματοκρίτης και ο όγκος των μεταγγισθέντων ερυθροκυττάρων, υπολογίστηκαν επίσης.

6.6. ΣΥΛΛΟΓΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΚΑΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η ανάλυση ισχύος για το μέγεθος του δείγματος βασίστηκε στις ακόλουθες υποθέσεις: ο ολικός αριθμός των μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών που μεταγγίστηκαν κατά τη διάρκεια της νοσηλείας είναι η κύρια μεταβλητή-στόχος. Ο μέσος όρος των μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών που μεταγγίστηκαν κατά τη διάρκεια της παραμονής στο νοσοκομείο ήταν 3, με σταθερή απόκλιση 2 μονάδων και η μείωση των μεταγγίσεων κατά μια μονάδα είναι μια κλινικά σημαντική βελτιωμένη πρακτική σε σχέση με την καθιερωμένη πρακτική. Αυτές οι υποθέσεις είναι σύμφωνες με τα δεδομένα του ιδρύματός μας, καθώς επίσης και με τα δημοσιευμένα δεδομένα [89]. Ο υπολογισμός του μεγέθους του δείγματος, βασίστηκε σε two-sided alpha error με το α να ορίζεται στο 0.05 και την ισχύ (β) να ορίζεται στο 0.8. Αφού εφαρμόσαμε το πρωτόκολλο σε δύο ισοδύναμες ομάδες των 10 ασθενών, φτάσαμε σε στατιστική σημαντικότητα με ικανή ισχύ. Το ισοζύγιο υγρών μέχρι τη χορήγηση της πρώτης καρδιοπληγίας θεωρήθηκε ότι αντιπροσωπεύει δίκαια τις δύο διαφορετικές πολιτικές χορήγησης υγρών. Περαιτέρω υπολογισμοί για τον υπολογισμό του αριθμού των ασθενών που απαιτούνταν για στατιστική σημαντικότητα, καθόρισαν τον απαιτούμενο αριθμό στους 65 ασθενείς για κάθε ομάδα. Ωστόσο, αποφασίσαμε να συμπεριλάβουμε σε κάθε ομάδα έως 100 ασθενείς, για να υπάρχει περιθώριο "χαμένων" ασθενών και δεδομένων, καθώς και να εξετάσουμε πιθανές διαφορές στη μετάγγιση μεταξύ των υποομάδων.

Ο ολικός όγκος των ενδοφλεβίως χορηγούμενων υγρών και η παραγωγή ούρων πριν την έναρξη της εξωσωματικής, κατά τη διάρκεια και από την έξοδο από την εξωσωματική μέχρι το τέλος της επέμβασης καταγράφηκαν για κάθε ασθενή. Τα υγρά πλήρωσης και ο όγκος της καρδιοπληγίας, τα επιπλέον υγρά που δίνονταν κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής, οι όγκοι αιμοδιήθησης, καθώς και ο υπολειπόμενος όγκος της μηχανής επίσης καταγράφονταν. Οι τιμές του αιματοκρίτη καταγράφηκαν προεγχειρητικά, μετά την τοποθέτηση της αρτηριακής γραμμής, μετά την εισαγωγή στην αναισθησία, 10 min μετά την έναρξη της εξωσωματικής, πριν το τέλος της εξωσωματικής, στο τέλος της επέμβασης, 6 και 12 ώρες μετά την εισαγωγή στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, καθώς και πριν την έξοδο από το νοσοκομείο. Το BMI και το BSA, υπολογίστηκαν με καθορισμένους τύπους. Με βάση το σωματικό βάρος και το φύλο, η συνολική αιμάλεια αίματος από την ημέρα προ χειρουργείου έως και την έξοδο από το νοσοκομείο, καθώς και ο όγκος των χορηγηθέντων μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών υπολογίστηκε για κάθε ασθενή κατά τη διάρκεια της νοσηλείας του. Η αποθήκευση των δεδομένων έγινε στο MS Office Excell και η διαχείριση τους με το SPSS 15.0 (SPSS Inc, Chicago, IL).

Ο αριθμός των αναστομών και ο αριθμός των μεταγγιζόμενων μονάδων PRC αναλύθηκαν ως συνεχείς μεταβλητές και μετά από τον έλεγχο της κανονικότητας, αναλύθηκαν με το Kolmogorov-Smirnov test (Lilliefors significant correction) και το Shapiro-Wilk test. Για τις συνεχείς μετρήσεις διεξάγονται πρώτα έλεγχοι κανονικότητας προκειμένου να εξεταστεί η καταλληλότητα των ελέγχων. Προκύπτει ότι στις περισσότερες περιπτώσεις, η χρήση παραμετρικών ελέγχων ενδείκνυται. Το σημαντικό βέβαια είναι ότι τα αποτελέσματα τόσο των παραμετρικών όσο και των μη παραμετρικών ελέγχων που ακολουθούν, στους πίνακες 18 και 19 αντίστοιχα, δε διαφέρουν ως προς τα συμπεράσματα.

ΠΙΝΑΚΑΣ 18

ΜΗ ΠΑΡΑΜΕΤΡΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ (MANN-WHITNEY)

Test Statistics ^a							
	Ηλικία	Βάρος	Ύψος	BMI	BSA	HCT προεγχειρητικά	HCT εξόδου
Mann-Whitney U	2953,500	2937,500	2316,500	3755,000	2673,000	2408,500	3534,000
Wilcoxon W	4493,500	12440,500	11769,500	13208,000	12126,000	11861,500	5124,000
Z	-2,341	-2,243	-4,173	-,036	-3,145	-3,904	-,531
Asymp. Sig. (2-tailed)	,019	,025	,000	,971	,002	,000	,595

a. Grouping Variable: Μετάγγιση

ΠΙΝΑΚΑΣ 19

Independent Sample s Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Ηλικία	Equal variances assumed	7,427	,007	-2,435	180	,016	-3,093	1,270	-5,599	-,588
	Equal variances not assumed			-2,130	77,881	,036	-3,093	1,452	-5,884	-,202
Βόρος	Equal variances assumed	,338	,563	2,337	180	,020	4,097	1,753	,640	7,555
	Equal variances not assumed			2,310	97,278	,023	4,097	1,773	,578	7,617
Ύψος	Equal variances assumed	6,512	,012	4,161	180	,000	4,949	1,189	2,603	7,295
	Equal variances not assumed			4,594	125,039	,000	4,949	1,077	2,817	7,081
BMI	Equal variances assumed	,593	,442	-,325	180	,745	-,17412	,53508	-1,22958	,88134
	Equal variances not assumed			-,333	105,060	,739	-,17412	,52220	-1,20854	,86130
BSA	Equal variances assumed	,004	,949	3,481	180	,001	,09046	,02598	,03820	,14172
	Equal variances not assumed			3,577	105,705	,001	,09046	,02529	,04032	,14060
HCT προχειρητική	Equal variances assumed	,058	,810	3,775	180	,000	2,42223	,64162	1,15661	3,68785
	Equal variances not assumed			3,908	107,486	,000	2,42223	,61978	1,19364	3,65081
HCT εξόδου	Equal variances assumed	,047	,829	-,546	180	,586	-,18867	,34548	-,87013	-,49279
	Equal variances not assumed			-,540	97,273	,591	-,18867	,34955	-,88241	-,50507

Τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών εκτιμήθηκαν μεταξύ των ομάδων με το chi-square test για τα ποιοτικά (categorical) χαρακτηριστικά και το Student's two-tailed t-test για τα συνεχή (continuous) χαρακτηριστικά. Η μετάγγιση αναλύθηκε σαν διχοτομική μεταβλητή, με κατηγοριοποίηση ασθενών σε δύο υποομάδες: σε αυτούς που μεταγγίστηκαν και σε αυτούς που δεν έλαβαν συμπτωκωμένα ερυθρά. Η συσχέτιση μεταξύ των ομάδων (περιορισμού υγρών έναντι ελεύθερης χορήγησης υγρών) και του φύλου με τη μετάγγιση εκτιμήθηκαν με το chi-square και το Fisher's exact tests. (πίνακες 16, 17). Η συσχέτιση με την ηλικία, το σωματικό βάρος, το ύψος, το BMI, το BSA, τον προχειρητικό αιματοκρίτη και τον αιματοκρίτη εξόδου με τη μετάγγιση αναλύθηκαν με παραμετρικούς (independent samples T-test) και μη παραμετρικούς (Mann-Whitney U) ελέγχους.

Στατιστικά σημαντικά θεωρήθηκαν τα αποτελέσματα με τιμές του p μικρότερες του 0.05 για όλα τα tests. Εντέλει δημιουργήθηκε ένα μοντέλλο λογιστικής παλινδρόμησης, για να εκτιμήσει το συσχετισμό όλων των παραπάνω μεταβλητών με την πιθανότητα της μετάγγισης των συμπτωκωμένων ερυθρών με τα Nagelkerke R² και Cox & Snell R² tests.

7. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Προοπτικά 192 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες, είτε στην ομάδα Α (100 ασθενείς, στο πρωτόκολλο περιορισμού υγρών), είτε στην ομάδα Β (92 ασθενείς, στην ελεύθερη χορήγηση υγρών). Τα βασικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ομάδων (πίνακας 8).

Τα δεδομένα μετάγγισης για όλη τη διάρκεια της νοσηλείας φαίνονται στον πίνακα 8. Συνολικά, κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους 137 ασθενείς μεταγγίστηκαν, αυτοί έλαβαν 289 μονάδες συμπυκνωμένων ερυθρών και ο συνολικός αριθμός μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών που μεταγγίστηκαν ήταν σημαντικά μικρότερος στην ομάδα Α (113 μονάδες), σε σύγκριση με την ομάδα Β (176 μονάδες, $p < 0.0001$). Το ποσοστό των ασθενών που έλαβαν μετάγγιση με συμπυκνωμένα ερυθρά ήταν σημαντικά μικρότερο στους ασθενείς της ομάδας Α (62/100), συγκριτικά με τους ασθενείς της ομάδας Β (75/92, $p < 0.001$).

Διεγχειρητικά, 81 ασθενείς μεταγγίστηκαν, λαμβάνοντας 142 μονάδες συμπυκνωμένων ερυθρών. Ο αριθμός των διεγχειρητικά χορηγούμενων μονάδων ήταν σημαντικά μικρότερος στην ομάδα Α (31 μονάδες), σε σύγκριση με την ομάδα Β (111 μονάδες, $p < 0.0001$) και το ποσοστό των ασθενών που έλαβαν διεγχειρητικά μετάγγιση ήταν σημαντικά μικρότερο στην ομάδα Α (19/100) σε σύγκριση με την ομάδα Β (62/92, $p < 0.0001$).

Στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, 93 ασθενείς έλαβαν συνολικά 147 μονάδες συμπυκνωμένων ερυθρών, και ο αριθμός των μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών ήταν ελάχιστο, αλλά όχι σημαντικά υψηλότερος στην ομάδα Α (82 μονάδες), συγκριτικά με την ομάδα Β (65 μονάδες). Παρομοίως, το ποσοστό των ασθενών που μεταγγίστηκαν στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας ήταν ελάχιστο υψηλότερο στην ομάδα Α (51/100) σε σύγκριση με την ομάδα Β (42/92), αλλά η διαφορά αυτή δεν ήταν σημαντική.

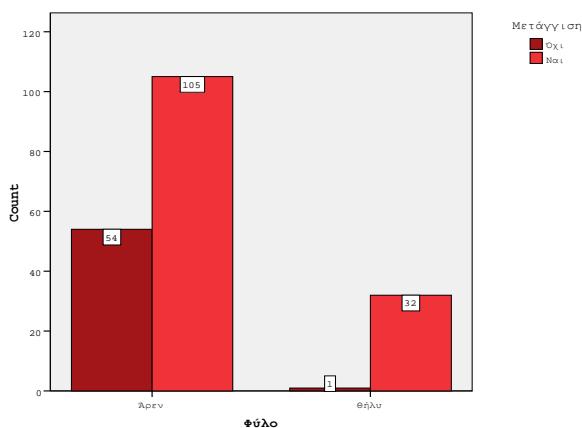
Ο πίνακας 9 παρουσιάζει τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά της χειρουργικής αίθουσας και της ΜΕΘ, μετά από κατάταξη των ασθενών σε αυτούς που μεταγγίστηκαν και σε αυτούς που δε μεταγγίστηκαν. Οι μεταγγιζόμενοι ασθενείς είχαν σημαντικά μεγαλύτερη ηλικία, μικρότερο ύψος, σωματικό βάρος και επιφάνεια σώματος, και χαμηλότερο προεγχειρητικό αιματοκρίτη σε σχέση με τους μη μεταγγιζόμενους, ενώ το BMI και ο αιματοκρίτης εξόδου δε διέφεραν σημαντικά. Το άρρεν φύλο και η κατάταξη στην ομάδα Α (περιορισμός υγρών) συνδέθηκε ισχυρά ($p < 0.003$) με μικρή πιθανότητα για μετάγγιση (πίνακας 10). Η συσχέτιση του φύλου με τη μετάγγιση προκύπτει ότι είναι στατιστικά σημαντική σύμφωνα με τον έλεγχο Pearson Chi Square (Πίνακας 10, $p = 0.000$). Φαίνεται ότι οι γυναίκες μεταγγίστηκαν όλες εκτός από μία, ενώ στους άνδρες το ποσοστό μετάγγισης είναι περίπου 66%. (πίνακας 16, σχήμα 8).

ΠΙΝΑΚΑΣ 16

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΟΥ ΦΥΛΟΥ ΜΕ ΤΗ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ

Crosstab

Count		Μετάγγιση		Total
		Όχι	Ναι	
Φύλο	Άρρεν	54	105	159
	Θήλυ	1	32	33
Total		55	137	192



ΣΧΗΜΑ 8

Και η συσχέτιση της ομάδας με τη μετάγγιση προκύπτει ότι είναι στατιστικά σημαντική σύμφωνα με τον έλεγχο Pearson Chi Square (Πίνακας 10, $p=0.003$). Φαίνεται ότι στην ομάδα με τα ελεύθερα υγρά το ποσοστό μετάγγισης προς μη μετάγγιση είναι σημαντικά υψηλότερο σε σχέση με το αντίστοιχο για την ομάδα περιορισμού των υγρών.(πίνακας 17, σχήμα 4)

ΠΙΝΑΚΑΣ 17

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ ΟΜΑΔΑΣ ΜΕ ΤΗ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ

Crosstab

Count		Μετάγγιση		Total
		Όχι	Ναι	
Ομάδα	ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΥ ΥΓΡΩΝ	38	62	100
	ΜΕ ΕΛΕΥΘΕΡΑ ΥΓΡΑ	17	75	92
Total		55	137	192

Ο πίνακας 11 παρουσιάζει τα δεδομένα μετά από την κατάταξη των ασθενών της κάθε ομάδας, σε υποομάδες, με βάση εάν έλαβαν ή όχι μετάγγιση διεγχειρητικά. Μεταξύ των ασθενών που μεταγγίστηκαν στην αίθουσα του χειρουργείου, σημαντική διαφορά παρουσιάστηκε μεταξύ αυτών που ανήκαν στην ομάδα Α και Β, ως αναφορά το φύλο, την ηλικία, και το BSA (πίνακας 11). Με τη μέθοδο της λογιστικής παλινδρόμησης (πίνακας 12 & 13), προσδιορίστηκαν τρεις μεταβλητές σαν σημαντικά προγνωστικοί παράγοντες για μετάγγιση: η στρατηγική χορήγησης υγρών (ορισμός ομάδας) (Σχήμα 4), ο προεγχειρητικός αιματοκρίτης (Σχήμα 6) και η επιφάνεια σώματος (Σχήμα 5), (πίνακας 12). Το μοντέλο που δημιουργήθηκε εξηγεί περίπου το 21.5% της μεταβλητότητας που οδηγεί σε μετάγγιση ή μη μετάγγιση, σύμφωνα με το Nagelkerke R^2 test (πίνακας 13). Σύμφωνα με το πίνακα 12 η πιθανότητα μετάγγισης προς τη μη μετάγγιση για κάποιον που ανήκει στην ομάδα περιορισμού των υγρών είναι 0.32 περίπου φορές η πιθανότητα μετάγγισης προς τη μη μετάγγιση για κάποιον που ανήκει στην ομάδα των ελεύθερων υγρών. Με άλλα λόγια, ένας ασθενής της ομάδας των ελεύθερων υγρών έχει 3.12 περίπου φορές μεγαλύτερη πιθανότητα μετάγγισης προς μη μετάγγιση σε σχέση με τον ίδιο λόγο για ένα ασθενή της ομάδας του περιορισμού των υγρών. Το διάστημα εμπιστοσύνης της διαφοράς του λόγου πιθανοτήτων είναι από 1.53 έως 6.36 φορές μεγαλύτερη.

Προκύπτει επίσης από τον πίνακα 12 ότι για κάθε μονάδα αύξησης του αιματοκρίτη, η πιθανότητα μετάγγισης προς μη μετάγγιση μειώνεται κατά 0.87. Με άλλα λόγια, ένας ασθενής με μία μονάδα υψηλότερο

αιματοκρίτη (π.χ. 37) έχει 15% περισσότερες πιθανότητες μη μετάγγισης προς μετάγγιση σε σχέση με ένα ασθενή που έχει αιματοκρίτη 36. Το ποσοστό αυτό έχει διάστημα εμπιστοσύνης από 5% έως 26% περίπου.

Τέλος προκύπτει από τον πίνακα 12 ότι η πιθανότητα μετάγγισης προς μη μετάγγιση μειώνεται καθώς αυξάνεται το BSA. Συγκεκριμένα για αύξηση του BSA κατά 0.1 μονάδα (π.χ. 1.7) ένας ασθενής έχει 1.5 περίπου φορές μεγαλύτερη πιθανότητα μη μετάγγισης προς μετάγγιση σε σχέση με ένα ασθενή που έχει BSA 1.6. Το διάστημα εμπιστοσύνης για τη διαφορά αυτή είναι από 0.17 έως 12.5. Το μεγάλο όμως εύρος που προκύπτει καθιστά το μέγεθος αυτό μη αξιόπιστο.

Πρέπει επίσης να τονιστεί ότι η προσθήκη του BSA στο μοντέλο ερμηνείας της μετάγγισης ή μη μετάγγισης συνεισφέρει ελάχιστα. Το μεγαλύτερο ποσοστό της μεταβλητότητας αιτιολογείται από τον προεγχειρητικό αιματοκρίτη και το υπόλοιπο ουσιαστικά από την ομάδα υγρών στην οποία ανήκει ο ασθενής. Θα μπορούσε επομένως να χρησιμοποιηθεί εναλλακτικά το μοντέλο χωρίς την παράμετρο BSA, το οποίο αιτιολογούσε μικρότερη μεταβλητότητα σύμφωνα με τον πίνακα 20 αλλά θα είχε και ελαφρώς καλύτερη προσαρμογή σε σχέση με το προηγούμενο μοντέλο (Πίνακας 21). Η ερμηνεία για τις δύο παραμέτρους του μοντέλου δε διαφοροποιείται ουσιαστικά από αυτή που διατυπώθηκε και για το προηγούμενο.

Η ανάλυση των δεδομένων με έκβαση τον ακριβή αριθμό μονάδων αίματος που έλαβε ο κάθε ασθενής οδηγεί στη σημαντικότητα της επίδρασης των δύο παραγόντων που προέκυψαν και από την προηγούμενη ανάλυση (ομάδα υγρών και αρχικές τιμές αιματοκρίτη). Λόγω όμως των λιγοστών μετρήσεων ανά αριθμό μονάδων δεν είναι εφικτή η διεξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων μέσω της μοντελοποίησης.

Από τη συσχέτιση των μονάδων με την ομάδα φαίνεται και πάλι ότι παρουσιάζονται περισσότερες μεταγγίσεις στην ομάδα ελευθέρων υγρών σε σχέση με την ομάδα περιορισμού των υγρών αλλά και ότι στη ομάδα ελευθέρων υγρών ο αριθμός των μονάδων που μεταγγίζονται παρουσιάζεται σε ίδιες περίπου συχνότητες ενώ στην ομάδα περιορισμού των υγρών όσο αυξάνονται οι μονάδες τόσο μειώνεται η συχνότητα τέτοιων μεταγγίσεων (σχήμα 9, $p=0.001$)

ΠΙΝΑΚΑΣ 20

Model Summary

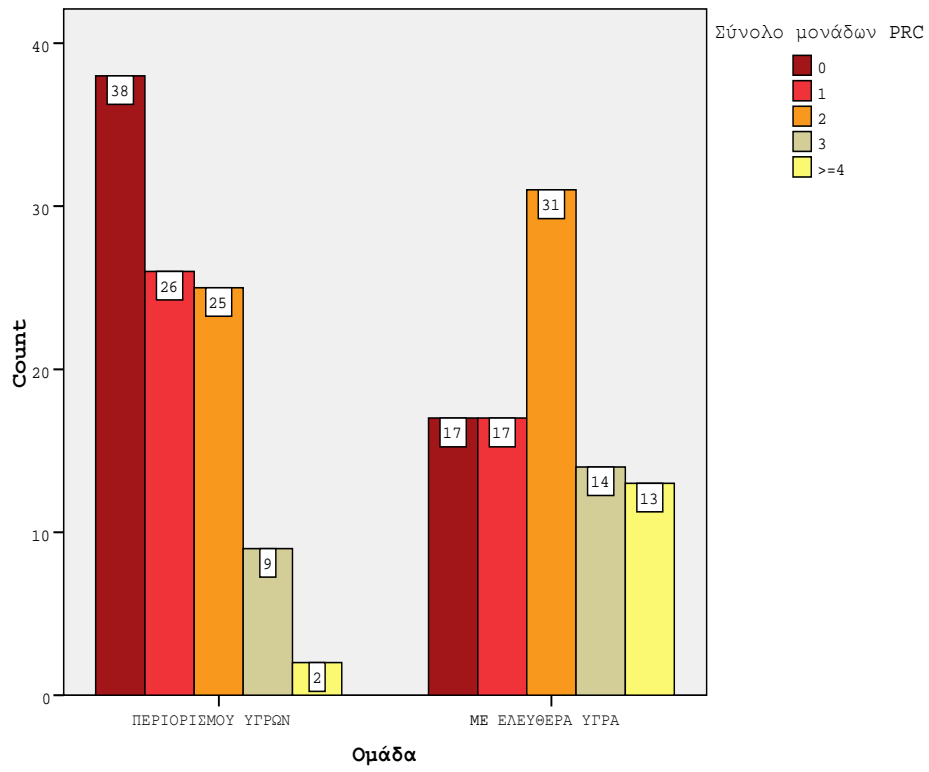
Step	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
1	205,345 ^a	,120	,173

a. Estimation terminated at iteration number 5 because parameter estimates changed by less than ,001.

ΠΙΝΑΚΑΣ 21

Hosmer and Lemeshow Test

Step	Chi-square	df	Sig.
1	10,039	8	,262



ΣΧΗΜΑ 9

ΠΙΝΑΚΑΣ 8

ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ, ΚΛΙΝΙΚΑ ΚΑΙ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗΣ ΑΝΑ ΑΣΘΕΝΗ

ΜΕΤΑΒΑΗΤΗ	ΟΜΑΔΑ Α (περιορισμός υγρών)	ΟΜΑΔΑ Β (ελεύθερη χορήγηση υγρών)
Αριθμός ασθενών, n	100	92
Ηλικία (έτη)	66.0 ± 7.9	65.5 ± 8.3
Θήλυ, n (%)	17 (17.0%)	16 (17.4%)
Βάρος(kg)	77.2 ± 11.5	75.5 ± 10.6
Ύψος (cm)	167.0 ± 7.8	168.0 ± 7.7
BMI	27.6 ± 3.5	26.7 ± 3.1
BSA (m ²)	1.84 ± 0.17	1.84 ± 0.16
NYHA I-II, n (%)	57 (57.0%)	55 (59.8%)
NYHA III-IV, n (%)	43 (43.0%)	37 (40.2%)
LVEF (%)	50.2 ± 10.2	48.6 ± 12.1
Σ. Διαβήτης, n (%)	21 (21.0%)	20 (21.7%)
COPD, n (%)	14 (14.0%)	12 (13.0%)
Προεγχειρητικός Hct (%)	40.2 ± 4.42	40.6 ± 3.87
CABG, n (%)	88 (88.0%)	79 (85.9%)
Αριθμός αναστομάσεων	2.8 ± 0.6	2.7 ± 0.6
AVR + CABG	4 (4%)	4 (4.3%)
AVR	5 (5%)	6 (6.5%)
MVR	3 (3%)	2 (2.1%)
ASD Repair	0 (0%)	1 (1.1%)
Διάρκεια CPB (min)	96.9 ± 22.6	93.1 ± 20.0
AOX (min)	69.2 ± 20.0	67.9 ± 19.2
Διάρκεια επέμβασης (min)	243 ± 49.4	236 ± 47.1
Αριθμός μονάδων PRC που μεταγγίστηκαν (σύνολο)	113 (1.13 ± 1.15*)	176 (1.91 ± 1.35) ◇◇
Αριθμός μονάδων PRC που μεταγγίστηκαν στο χειρουργείο n (mean ± SD)	31 (0.31 ± 0.71*)	111 (1.21 ± 3.15) ◇◇
Αριθμός μονάδων PRC που μεταγγίστηκαν στη ΜΕΘ n (mean ± SD)	82 (0.82 ± 0.98*)	65 (0.71 ± 0.88)
Ασθενείς που μεταγγίστηκαν, n (%)	62 (62.0%)	75 (81.5%) ◇◇
Ασθενείς που μεταγγίστηκαν στο χειρουργείο, n (%)	19 (19.0%)	62 (67.4%) ◇◇
Ασθενείς που μεταγγίστηκαν στη ΜΕΘ, n (%)	51 (51.0%)	42 (45.7%)
PRC/ασθενή που μεταγγίστηκε στο χειρουργείο (mean ± SD)	1.63 ± 0.68**	1.79 ± 0.70
PRC/ασθενή που μεταγγίστηκε στη ΜΕΘ (mean ± SD)	1.61 ± 0.78**	1.55 ± 0.63
Αριθμός γυναικών που μεταγγίστηκαν, n (%)	16 (94.1%)	16 (100.0%)
Αριθμός ασθενών που έλαβαν ≥ 4 μονάδες PRC (χειρουργείο + ΜΕΘ)	2 (2.0%)	13 (14.1%) ◇

* υποδηλώνει mean ± SD για την κατανομή των μονάδων PRC ασθενή στο σύνολο

** υποδηλώνει mean ± SD για την κατανομή των μονάδων PRC/μεταγγιζόμενο ασθενή

◇ p < 0.001

◇◇ p < 0.0001

ΠΙΝΑΚΑΣ 9

ΒΑΣΙΚΑ ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΑ (OR ΚΑΙ ICU) ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΣΕ ΜΕΤΑΓΓΙΖΟΜΕΝΟΥΣ (n= 137) ΚΑΙ ΜΗ ΜΕΤΑΓΓΙΖΟΜΕΝΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ (n= 55).

Group Statistics			Independent samples tests				
ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ			Levene's test		t-test for equality of means (equal variances assumed)		
		mean ± SD	Sig.	Sig (2-tailed)	Mean differ	Std error differ.	96% CI* lower/upper
ΗΛΙΚΙΑ	NO	63.6 ± 9.8	0.007	0.016	-3.09	1.27	-5.59/0.58
	YES	66.7 ± 7.1					
ΒΑΡΟΣ	NO	79.3 ± 11.2	0.563	0.020	4.09	1.75	0.64/7.55
	YES	75.2 ± 10.9					
ΥΨΟΣ	NO	171.0±6.2	0.12	0.000	4.94	1.19	2.60/7.29
	YES	166.1±7.9					
BMI	NO	27.1±3.2	0.442	0.745	-0.17	0.53	-1.22/0.88
	YES	27.2±3.4					
BSA	NO	1.90±0.15	0.949	0.001	0.90	0.02	0.04/0.14
	YES	1.81±0.16					
ΠΡΟΕΓΧ. Hct	NO	42.1±3.78	0.81	0.000	2.42	0.64	1.63/3.69
	YES	39.6±4.10					
Hct ΕΞΟΔΟΥ	NO	32.8±2.21	0.829	0.586	-1.19	0.35	-0.87/0.49
	YES	33.0±2.15					

ΠΙΝΑΚΑΣ 10

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΤΩΝ CHI- SQUARE TESTS ΠΟΥ ΑΞΙΟΛΟΓΟΥΝ ΤΗ ΣΧΕΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗΣ ΜΕ ΤΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΥΓΡΩΝ ΚΑΙ ΤΟ ΦΥΛΟ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ.

Cross-tabs				Chi square tests		
		ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ		Asympt. Sig. (2-sided)	Exact. Sig. (2-sided)	Exact. Sig. (1-sided)
		NO	YES			
Χορ.Υγρών	Περιορισμένη	38	62	0.003	0.004	0.002
	Ελεύθερη	17	75			
Φύλο	Άρρεν	54	105	0.000	0.000	0.000
	Θήλυ	1	32			

Τα αποτελέσματα που αφορούν τον αριθμό των μονάδων συμπτωμένων ερυθρών που μεταγγίστηκαν ανά ασθενή φαίνονται στον πίνακα 14 και στο σχήμα 7. Σημαντικά περισσότεροι ασθενείς της ομάδας Α έλαβαν από 0 ή 1 μονάδα συμπτωμένων ερυθρών, ενώ σημαντικά περισσότεροι ασθενείς της ομάδας Β έλαβαν 3,4 ή περισσότερες ομάδες συμπτωμένων ερυθρών ($p < 0.0007$). Η στατιστική ανάλυση της συσχέτισης μεταξύ των δύο πιο σημαντικών παραμέτρων προήλθε από λογιστική παλινδρόμηση (ομάδα και προεγχειρητικός αιματοκρίτης) με τον αριθμό των μονάδων συμπτωμένων ερυθρών ανά ασθενή, αλλά δεν κατάφερε να φτάσει σε κάποιο ασφαλές συμπέρασμα, παρότι η αύξηση των μονάδων συμπτωμένων ερυθρών ανά ασθενή, συνδέεται αρνητικά με τον αριθμό των ασθενών που έλαβαν τέτοιες μεταγγίσεις στην ομάδα Α.

Στον πίνακα 19 διεξάγονται έλεγχοι για την ισότητα των τιμών των μεταβλητών μεταξύ των δύο ομάδων (Independent Samples T-test). Προκύπτει ότι εντοπίζονται στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων:

1. Για την ηλικία ($p=0.036$)
2. Για το βάρος ($p=0.020$)
3. Για το ύψος ($p=0.000$)
4. Για το BSA ($p=0.001$) και

5. Για τον αιματοκρίτη προεγχειρητικά ($p=0.000$)

Για το BMI και τον αιματοκρίτη εξόδου δεν παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές ($p=0.745$ και $p=0.586$ αντίστοιχα).

Συγκεκριμένα προκύπτει ότι οι ασθενείς που δε μεταγγίστηκαν έχουν συγκριτικά με αυτούς που μεταγγίστηκαν σημαντικά μικρότερη ηλικία και μεγαλύτερο βάρος και ύψος αλλά και BSA. Σημαντικά μεγαλύτερες τέλος, είναι για τους πρώτους ασθενείς και οι τιμές του αρχικού αιματοκρίτη.

Ανάλογα, όπως ήδη αναφέρθηκε (πίνακας 18), είναι και τα συμπεράσματα που προκύπτουν από τους μη παραμετρικούς ελέγχους Mann Whitney. Τα αντίστοιχα p-values για την ηλικία, το βάρος, το ύψος, το BSA και τον αρχικό αιματοκρίτη είναι 0.019, 0.025, 0.000, 0.002 και 0.000, ενώ για το BMI και το μετεγχειρητικό αιματοκρίτη είναι 0.971 και 0.595.

ΠΙΝΑΚΑΣ 11

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΚΑΘΕ ΟΜΑΔΑ ΥΠΟΔΙΑΙΡΕΜΕΝΗ ΣΕ ΔΥΟ ΥΠΟΟΜΑΔΕΣ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟ ΑΝ ΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕΤΑΓΓΙΣΤΗΚΑΝ ΣΤΗΝ ΑΙΘΟΥΣΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΕΙΟΥ Η ΟΧΙ.

ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	ΟΜΑΔΑ Α (περιορισμένα υγρά)		ΟΜΑΔΑ Β (ελεύθερη χορήγηση υγρών)	
	ΜΕΤΑΓΓΙΖΟΜΕΝΟΙ (19 ΑΣΘΕΝΕΙΣ)	ΜΗ ΜΕΤΑΓΓΙΖΟΜΕΝΟΙ (81 ΑΣΘΕΝΕΙΣ)	ΜΕΤΑΓΓΙΖΟΜΕΝΟΙ (62 ΑΣΘΕΝΕΙΣ)	ΜΗ ΜΕΤΑΓΓΙΖΟΜΕΝΟΙ (30 ΑΣΘΕΝΕΙΣ)
ΗΛΙΚΙΑ (ΕΤΗ)	70.4±4.76	65.0±8.15	65.5±7.42 ##	63.4±9.59
ΓΥΝΑΙΚΕΣ, n (%)	8 (47.0%)	9 (52.9%)	14 (87.5%) ◇◇	2 (12.5%)
ΒΑΡΟΣ (Kg)	72.9±12.12	78.2±11.24	74.5±9.30	77.4±12.81
ΥΨΟΣ (cm)	160.3±5.63	168.6±7.38	166.5±7.98 ◇	171.0±6.40
BMI	28.4±4.77	27.4±3.17	26.8±2.83	26.4±3.59
BSA (m ²)	1.73±0.14	1.87±0.17	1.81±0.15#	1.88±0.17
ΠΡΟΕΓΧΕΙΡ. Hct (%)	38.4±2.86	40.6±4.62	39.9±3.77	41.9±3.79

$p < 0.05$, ## $p < 0.01$, ◇ $p < 0.001$, ◇◇ $p < 0.0001$, όταν συγκρίνουμε μεταγγιζόμενους ασθενείς της ομάδας Α με μεταγγιζόμενους ασθενείς της ομάδας Β

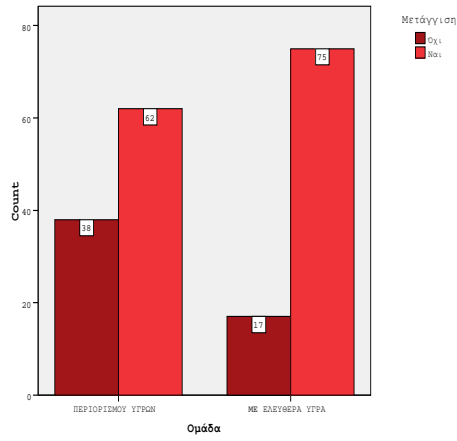
ΠΙΝΑΚΑΣ 12

ΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ ΤΗΣ ΕΞΙΣΩΣΗΣ ΤΗΣ ΛΟΓΙΣΤΙΚΗΣ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗΣ

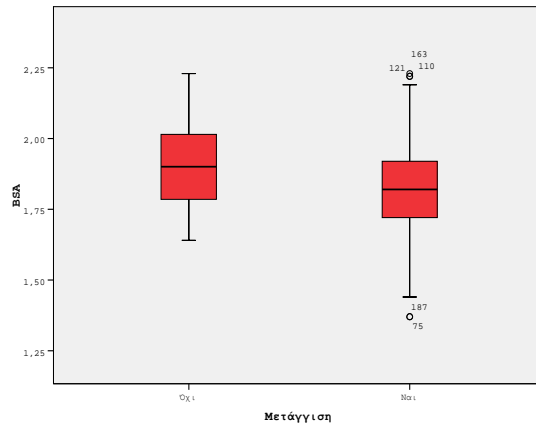
		B	S.E.	WALD	df	Sig.	95% CI for EXP (B)		
							EXP(B)	LOWER	UPPER
BHMA	ΟΜΑΔΑ (Α)	-1.137	0.364	9.767	1	0.002	0.321	0.157	0.654
1a	ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΟΣ Ht	-0.139	0.046	9.107	1	0.003	0.87	0.795	0.952
	BSA	-2.728	1.103	6.114	1	0.013	0.065	0.008	0.568
	CONSTANT	12.320	2.571	22.957	1	0.000	224214.3		

Variable(s) entered on step 1: BSA

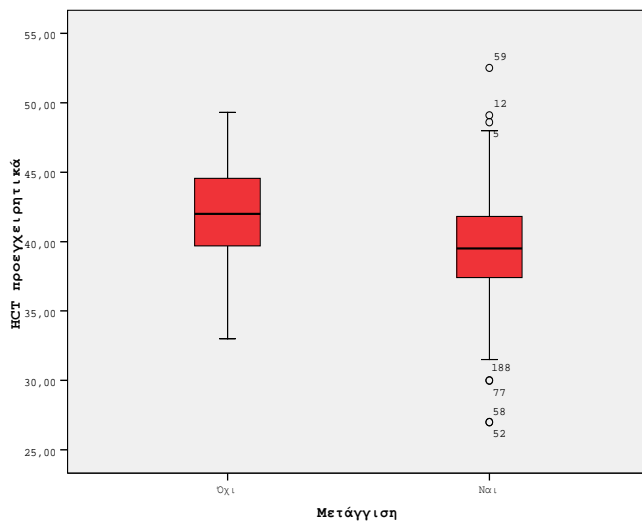
SE: Standard Error, df: degrees of freedom, CI: confidence interval



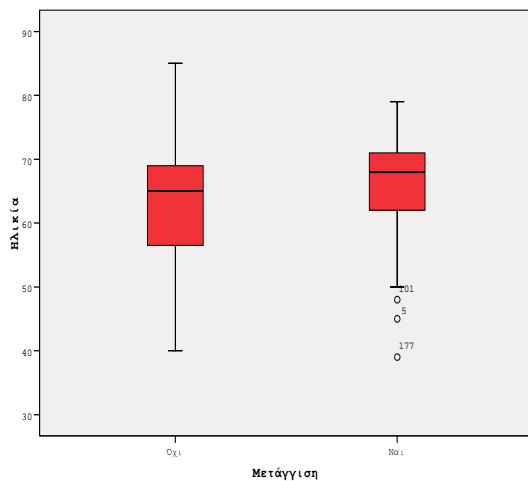
ΣΧΗΜΑ 4



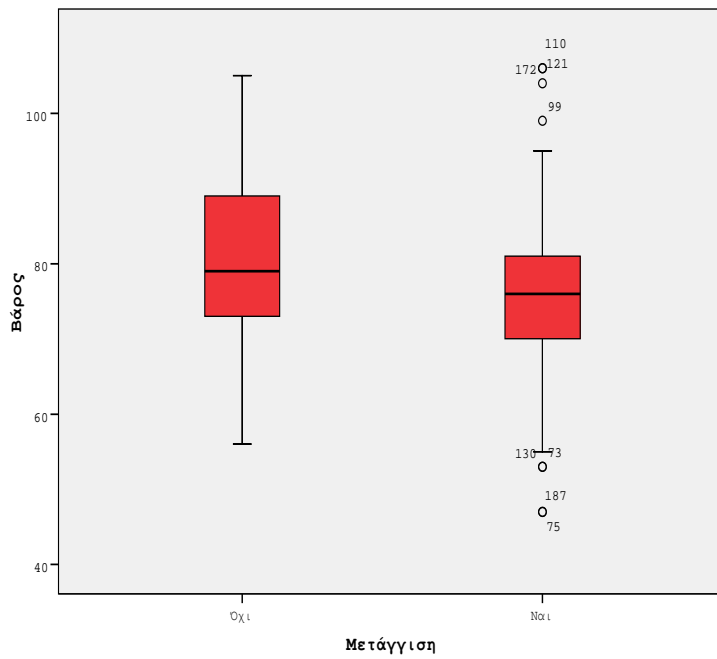
ΣΧΗΜΑ 5



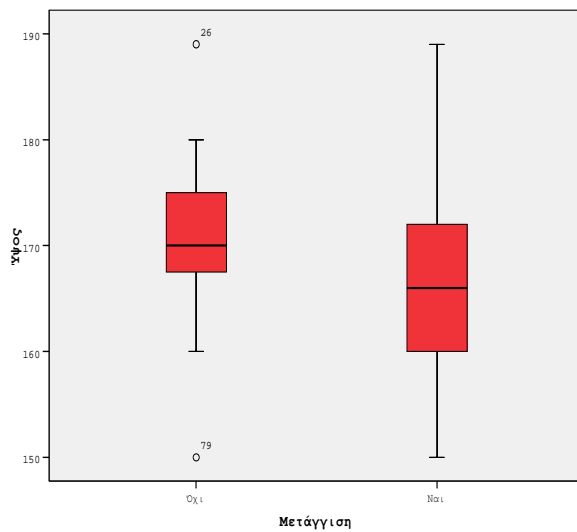
ΣΧΗΜΑ 6



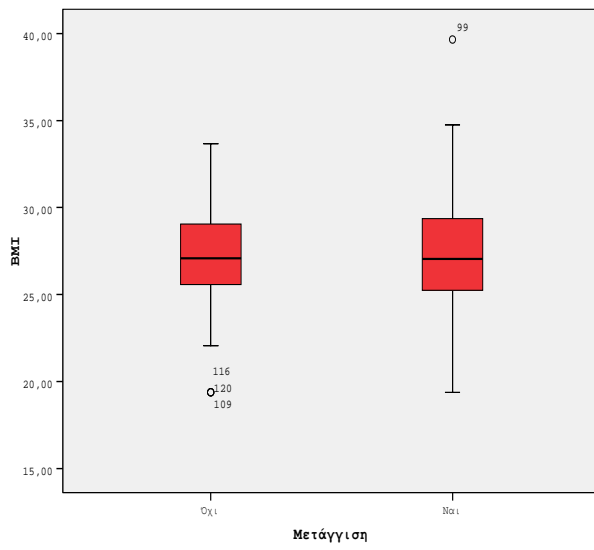
ΣΧΗΜΑ 10



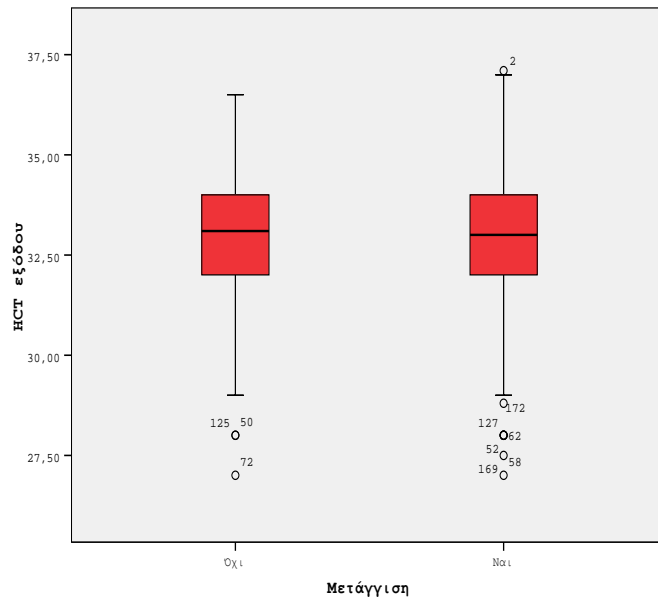
ΣΧΗΜΑ 11



ΣΧΗΜΑ 12



ΣΧΗΜΑ 13



ΣΧΗΜΑ 14

ΠΙΝΑΚΑΣ 13

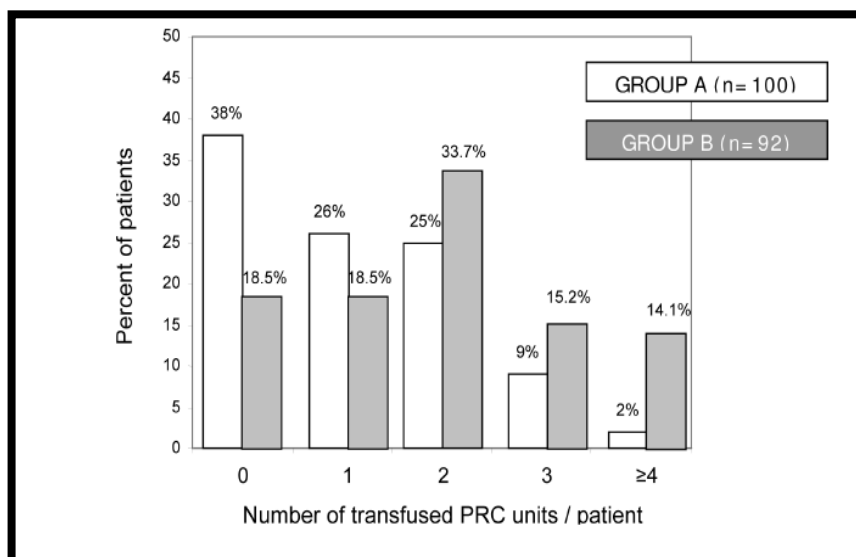
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΟΥ ΜΟΝΤΕΛΟΥ ΛΟΓΙΣΤΙΚΗΣ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗΣ

ΒΗΜΑ 2	LOG LIKELIHOOD	COX & SNELL R SQUARE	NAGELKERKE R SQUARE
1	198.839*	0.15	0.215

* Estimation terminated at iteration number 5

ΣΧΗΜΑ 7

ΑΡΙΘΜΟΣ ΤΩΝ ΜΕΤΑΓΓΙΖΟΜΕΝΩΝ ΜΟΝΑΔΩΝ PRC/ΑΡΡΩΣΤΟ. ΣΗΜΑΝΤΙΚΑ ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΤΗΣ ΟΜΑΔΑΣ Α ΕΛΑΒΑΝ 0 Η 1 ΜΟΝΑΔΑ PRC, ΕΝΩ ΣΗΜΑΝΤΙΚΑ ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΤΗΣ ΟΜΑΔΑΣ Β ΕΛΑΒΑΝ 3,4 Η ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΕΣ ΜΟΝΑΔΕΣ PRC (p < 0.0007)



ΠΙΝΑΚΑΣ 14

ΠΙΝΑΚΑΣ ΔΙΠΛΗΣ ΕΙΣΟΔΟΥ (Cross-tabulation) ΤΩΝ ΜΕΤΑΓΓΙΖΟΜΕΝΩΝ ΜΟΝΑΔΩΝ PRC ΑΝΑ ΑΣΘΕΝΗ (ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΑ OR ΚΑΙ ICU ΔΕΔΟΜΕΝΑ) ΚΑΤΑ ΟΜΑΔΑ

ΜΟΝΑΔΕΣ PRC/ΑΣΘΕΝΗ	ΟΜΑΔΑ Α	ΟΜΑΔΑ Β	ΣΥΝΟΛΟ
0	38	17	55
1	26	17	43
2	25	31	56
3	9	14	23
≥4	2	13	15
ΣΥΝΟΛΟ	100	92	192

Σημαντικά περισσότεροι ασθενείς της ομάδας Α έλαβαν 0 ή 1 μονάδα, ενώ περισσότεροι ασθενείς της ομάδας Β έλαβαν 3, 4, ή περισσότερες μονάδες (p < 0.0007).

Στον πίνακα 15 φαίνονται οι τιμές του αιματοκρίτη για όλη την περίοδο παρατήρησης. Ο αιματοκρίτης μειώνεται και στις δύο ομάδες 10 min μετά την έναρξη της εξωσωματικής κυκλοφορίας και σταδιακά αυξάνει μέχρι την έξοδο από το νοσοκομείο, παρουσιάζοντας μη σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων σε αυτό το σημείο. Οι τιμές του αιματοκρίτη διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ομάδων στο δείγμα 3 ($p < 0.05$) και 4 ($p < 0.005$), αλλά δε διέφεραν σημαντικά οποιοδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της νοσηλείας στη ΜΕΘ. Τα δεδομένα για το ισοζύγιο υγρών επίσης φαίνονται στον πίνακα 15. Μόνο 9 από τους 100 ασθενείς της ομάδας Α έλαβαν πάνω από 500 ml IV υγρών πριν την εξωσωματική. Αυτή την περίοδο, το υδροξυαυθιλάμυλο αντιπροσώπευσε το 95% του όγκου που χορηγήθηκε στην ομάδα Α, αλλά μόνο το 50% στην ομάδα Β, ενώ το υπόλοιπο ήταν κρυσταλλοειδές (χωρίς να περιλαμβάνει τα υγρά-φυσιολογικός ορός-διάλυσης φαρμάκων). Τα υγρά που χορηγήθηκαν την περίοδο πριν την εξωσωματική διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ομάδων ($p < 0.0001$). Παρομοίως, την περίοδο μεταξύ της έναρξης της εξωσωματικής και της χορήγησης της πρώτης καρδιοπληγίας (δείγμα 4), το ισοζύγιο υγρών διέφερε σημαντικά μεταξύ των ομάδων ($p < 0.0001$). Η παραγωγή ούρων και το ισοζύγιο των υγρών στην εξωσωματική (πλήρωση μηχανής + ολική καρδιοπληγία + οποιοσδήποτε επιπλέον όγκος στη μηχανή της εξωσωματικής) – (ούρα + όγκος αιμοδιήθησης + υπολειπόμενος όγκος του κυκλώματος εξωσωματικής), παρατίθεται επίσης. Η παραγωγή ούρων δε διέφερε μεταξύ των ομάδων. Το ισοζύγιο των υγρών για όλη τη διαδικασία ήταν σημαντικά μικρότερο στην ομάδα Α (390 ± 432), συγκριτικά με την ομάδα Β (667 ± 553 , $p < 0.001$). Η υπολογιζόμενη ολική απώλεια όγκου ερυθρών κατά τη διάρκεια όλης της διαδικασίας ήταν σημαντικά μικρότερη στην ομάδα Α (758 ± 299 ml) συγκριτικά με την ομάδα Β (903 ± 303 ml, $p < 0.005$).

Δε σημειώθηκε κανένας θάνατος διεγχειρητικά και στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο. Η διάρκεια του μηχανικού αερισμού κυμάνθηκε από 5-52 ώρες (mean = 9.5, median = 9) στην ομάδα Α και από 5-70 ώρες (mean = 13.2, median = 10) στην ομάδα Β. Η διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ κυμάνθηκε από 1-10 ημέρες (mean = 2.6, median = 2) στην ομάδα Α και από 1-8 ημέρες (mean = 3.2, median = 2) στην ομάδα Β. Η διάρκεια του μηχανικού αερισμού και η παραμονή στη ΜΕΘ δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ομάδων. Παρομοίως, η μετεγχειρητική παραμονή στο θάλαμο νοσηλείας δε διέφερε σημαντικά μεταξύ των ομάδων (8.4 ± 2.2 στην ομάδα Α έναντι 8.1 ± 2.9 στην ομάδα Β). Οι επιπλοκές στη ΜΕΘ περιλάμβαναν έμφραγμα του μυοκαρδίου (5 ασθενείς), εμμένουσα σημαντική αρρυθμία (τρίτου βαθμού κολποκοιλιακός αποκλεισμός, υπερκοιλιακή ταχυαρρυθμία ή συμπτωματική κοιλιακή αρρυθμία) (8 ασθενείς), σύνδρομο χαμηλής καρδιακής παροχής που καθυστέρησε την αποσωλήνωση (6 ασθενείς) και εμμένουσα νευρολογική δυσλειτουργία (1 ασθενής) στην ομάδα Α και έμφραγμα του μυοκαρδίου (4 ασθενείς), αρρυθμίες (6 ασθενείς), σύνδρομο χαμηλής καρδιακής παροχής (7 ασθενείς), και ισχαιμία κάτω άκρου (1 ασθενής) στην ομάδα Β. Εξάιρεση ασθενών με επιπλοκές στη ΜΕΘ, παράταση του χρόνου μηχανικού αερισμού > 24 h υπήρξε σε 5 ασθενείς της ομάδας Α και σε 6 ασθενείς της ομάδας Β. Επανεπέμβαση λόγω αιμορραγίας χρειάστηκε ένας ασθενής της ομάδας Α, που δεν είχε μεταγγιστεί κατά την πρώτη επέμβαση και ένας ασθενής της ομάδας Β που είχε ήδη μεταγγιστεί κατά την αρχική επέμβαση. Συνολικά οι επαναχειρουργημένοι ασθενείς έλαβαν 4 και 6 μονάδες συμπυκνωμένων ερυθρών, αντίστοιχα. Ένας ασθενής από κάθε ομάδα ανέπτυξε νεφρική ανεπάρκεια και χρειάστηκε αιμοδιάλυση. Τελικά μεταξύ των ασθενών που ανέπτυξαν επιπλοκές, 2 ασθενείς της ομάδας Α και ένας ασθενής της ομάδας Β κατέληξαν μέσα στην 30ήμερη μετεγχειρητική περίοδο.

ΠΙΝΑΚΑΣ 15

ΤΙΜΕΣ ΑΙΜΑΤΟΚΡΙΤΗ ΚΑΙ ΙΣΟΖΥΓΙΟ ΥΓΡΩΝ ΑΝΑ ΟΜΑΔΑ ΑΣΘΕΝΩΝ

ΤΙΜΕΣ ΑΙΜΑΤΟΚΡΙΤΗ	ΟΜΑΔΑ Α	ΟΜΑΔΑ Β
1. Προεγχειρητικός	40.21±4.42	40.57±3.87
2. Μετά την τοποθέτηση αρτηριακής γραμμής	39.59±4.72	39.04±4.41
3. Μετά την εισαγωγή στην αναισθησία	37.81±4.69	36.44±4.03#
4. Μετά την πρώτη καρδιοπληγία	21.26±3.49	19.96±3.56#
5. Στο τέλος της CPB	24.53±3.06	24.10±2.30
6. Στο τέλος της επέμβασης	27.23±3.20	26.46±2.29
7. Μετά 6 ώρες στη ΜΕΘ	28.98±3.37	28.34±2.49
8. Μετά 12 ώρες στη ΜΕΘ	30.30±2.79	30.67±2.60
9. Αιματοκρίτης εξόδου	32.74±2.22	33.13±2.09
ΙΣΟΖΥΓΙΟ ΥΓΡΩΝ		
IV υγρά (ml) μέχρι την έναρξη της CPB	328±157	642±222 ◇◇
Ούρα (ml) μέχρι την έναρξη της CPB	141±106	169±111
Ισοζύγιο υγρών μετά την 1 ^η καρδιοπληγία	2058±236	2323±365 ◇◇
Ούρα (ml) κατά τη διάρκεια της CPB	822±483	838±378
Συνολική παραγωγή ούρων (ml)	1455±532	1538±546
Χρήση φίλτρου, n (%)	11 (11.0%)	20(21.7%)##
Συνολικό ισοζύγιο υγρών	390±432	667±553 ◇
Υπολογιζόμενη απώλεια ερυθροκυτταρικού όγκου	758±299	903±303##

p < 0.05

p < 0.005

◇ p < 0.001

◇◇ p < 0.0001

8. ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι αποφάσεις σχετικά με τη μετάγγιση συμπτωκωμένων ερυθρών, βασίζονται σε μια πολυπαραγοντική προσέγγιση στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις και το ασφαλές όριο μετάγγισης-εάν υπάρχει-παραμένει υπό συζήτηση. Ο Johnson και συν. [272] περιέγραψαν την έκβαση δύο διαφορετικών στρατηγικών μετάγγισης (συντηρητική και ελεύθερη) και συμπέραναν ότι δεν υπάρχει ασφαλές όριο μετάγγισης, αλλά ο σημαντικότερος δείκτης θα πρέπει να είναι η κλινική κατάσταση και τα συμπτώματα του ασθενούς.

Εμείς σχεδιάσαμε αυτή τη μελέτη, διότι θεωρούμε ότι το ισοζύγιο υγρών είναι μια μεταβλητή που μπορεί να τροποποιηθεί και είναι δυνατόν να επηρεάσει τον αιματοκρίτη και επομένως και τον αριθμό των μεταγγιζόμενων μονάδων αίματος και ευελπιστούμε ότι μπορεί να αποτελέσει μέρος μιας πολυπαραγοντικής προσέγγισης που θα συνθέτει ένα πλήρες πρόγραμμα-πρωτόκολλο διατήρησης αίματος. Η μελέτη απέδειξε μειωμένη μετάγγιση συμπτωκωμένων ερυθρών και λιγότερο θετικό ισοζύγιο στην ομάδα των περιορισμένων υγρών, ενώ οι τιμές του αιματοκρίτη δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ομάδων στο τέλος της επέμβασης. Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν διεγχειρητικά συμπτωκωμένα ερυθρά, σημαντικά λιγότεροι ανήκαν στην ομάδα Α. Μετεγχειρητικά, ο αριθμός των μεταγγιζόμενων ασθενών, καθώς και ο αριθμός των μονάδων αίματος δε διέφερε σημαντικά μεταξύ των ομάδων.

Θεωρούμε ότι η μικρότερη συχνότητα μεταγγίσεων στην ομάδα Α, αποδίδεται στο πρωτόκολλο μας, το οποίο σχεδιάστηκε να αποφύγει την υπερφόρτωση υγρών. Ο αιματοκρίτης και το ισοζύγιο υγρών διέφερε σημαντικά μεταξύ των ομάδων μετά την εξωσωματική κυκλοφορία και στο τέλος της επέμβασης, γιατί στην ομάδα Α οι ασθενείς έλαβαν υγρά μόνο για τη διόρθωση της υποογκαιμίας, και όχι για την αντιστάθμιση της αγγειοδιαστολής ή της κακής καρδιακής απόδοσης. Η μελέτη μας έδειξε ότι σχετικά μικρές διαφορές στα ενδοφλεβίως χορηγούμενα υγρά μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά τη διεγχειρητική μετάγγιση.

Η δύναμη αυτής της μελέτης έγκειται στον καλό και προσεκτικό σχεδιασμό της (προοπτική, τυχαιοποιημένη, ικανή ισχύς). Η χρήση ενός σαφούς πρωτοκόλλου και η διεξαγωγή όλων των επεμβάσεων από την ίδια ομάδα και κάτω από παρόμοιες συνθήκες, κάνουν τη μελέτη ισχυρότερη. Ο μικρός δε αριθμός θανάτων συντελεί στη μικρή απώλεια δεδομένων και επομένως σε μεγάλη πληρότητα της μελέτης.

Οι περιορισμοί της μελέτης οφείλονται σε μικρές "παρατυπίες" σε κάποια τμήματα του σχεδιασμού της (διαφορετικός αναισθησιολόγος σε κάθε περιστατικό). Επιπλέον η μικρή θνητότητα μπορεί να περιορίσει τη γενίκευση των αποτελεσμάτων, καθώς τα συμπεράσματά μας μπορεί να μην είναι εφαρμόσιμα σε καρδιοχειρουργικά κέντρα με μεγαλύτερες ανάγκες για μεταγγίσεις λόγω του αυξημένου ποσοστού επιπλοκών τους. Επιπρόσθετα η έλλειψη σταθερού πρωτοκόλλου σχετικά με τη χορήγηση υγρών στην ομάδα Β (ελεύθερη χορήγηση), αποτελεί έναν ακόμα περιορισμό. Πιστεύουμε ότι η παρατηρούμενη διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες σε ότι αφορά τα υγρά αντικατάστασης, πιθανώς οφείλεται στη χρήση του υγρού "carrier" και στην ελεύθερη χορήγηση υγρών στην ομάδα Β. Δυστυχώς αυτή η σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες έγινε φανερή μόνο κατά την ανάλυση των δεδομένων. Παρόλα αυτά πιστεύουμε ότι αυτός ο περιορισμός δεν είναι κατ' ανάγκην ανασταλτικός, γιατί ενώ οι ασθενείς της ομάδας Β έλαβαν περίπου 50% κρυσταλλοειδή και 50% κολλοειδή, και οι δύο ομάδες συνολικά έλαβαν ανάλογα ποσά κολλοειδών με μόνη διαφορά της ποσότητας των κρυσταλλοειδών που χορηγήθηκαν στην ομάδα Β.

Καθώς η προχωρημένη ηλικία, το γυναικείο φύλο, η μικρή επιφάνεια σώματος και η προεγχειρητική αναμία έχουν αναγνωριστεί σαν ανεξάρτητοι προγνωστικοί δείκτες μετάγγισης στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις [256,895,896,899], η απώλεια αίματος και η έναρξη της εξωσωματικής κυκλοφορίας, αναμένεται να έχει μεγαλύτερο αντίκτυπο στη συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης σε αυτή την κατηγορία ασθενών. Οι ασθενείς που μεταγγίστηκαν στη μελέτη μας, διέφεραν σημαντικά σε σύγκριση με τους μη μεταγγιζόμενους ασθενείς, σχετικά με αυτές τις μεταβλητές. Η λογιστική απόκλιση έδειξε ότι ο περιορισμός των υγρών είναι ένας σημαντικός παράγοντας, μειώνοντας την πιθανότητα μετάγγισης κατά 0.32. Παρόμοια, ο χαμηλός

προεγχειρητικός αιματοκρίτης αναδείχθηκε ως σημαντικός παράγοντας: η πιθανότητα μετάγγισης σε έναν ασθενή με 36% προεγχειρητικό αιματοκρίτη είναι σχεδόν διπλάσια της πιθανότητας μετάγγισης ενός ασθενούς με προεγχειρητικό αιματοκρίτη 42%. Ο μέσος προεγχειρητικός αιματοκρίτης ήταν σημαντικά χαμηλότερος στους μεταγγιζόμενους ασθενείς σε σύγκριση με τους μη μεταγγιζόμενους (πιν. 9). Επιπλέον, μεταξύ των ασθενών που μεταγγίστηκαν στη χειρουργική αίθουσα, ο αιματοκρίτης στην ομάδα A, δε διέφερε σημαντικά από αυτόν της ομάδας B (πιν. 11). Συνεπώς η προεγχειρητική αναιμία, φαίνεται ότι προδιαθέτει σε μετάγγιση ακόμα και αν χρησιμοποιείται πρωτόκολλο περιορισμού υγρών. Η ανάλυση των δεδομένων των υποομάδων της μελέτης μας, θα μπορούσε να βοηθήσει στην εξαγωγή πολύτιμων συμπερασμάτων σχετικών με ομάδες ασθενείς που είχαν κάποια ιδιαίτερα χαρακτηριστικά κοινά (π.χ. ασθενείς με χαμηλό BMI). Καθώς όμως η μελέτη μας δεν είχε αρκετή ισχύ για ανάλυση των υποομάδων, αυτό θα πρέπει να αποτελέσει αντικείμενο άλλων μελλοντικών εργασιών που ξεκαθαρίσουν το αποτέλεσμα της περιορισμένης χρήσης υγρών σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών.

Μεγάλες διαφοροποιήσεις σε αναφερόμενες πρακτικές μετάγγισης [232,898], πιθανόν αντανακλούν τη διαφορετικότητα μεταξύ των εκάστοτε ιδρυμάτων, καθώς επίσης και το γεγονός ότι η απόφαση για μετάγγιση ενέχει κάποιο βαθμό υποκειμενικότητας [232,896]. Οι χειρουργικές πρακτικές διαφέρουν ευρέως και μπορούν να επηρεάσουν δραματικά την προεγχειρητική αιμορραγία και την απόφαση για μετάγγιση. Ανεξάρτητα από την κατάσταση του ασθενούς διεγχειρητικά ή άμεσα μετεγχειρητικά, δεν εφαρμόζουν όλοι οι θεράποντες με συνέπεια τις ίδιες ενδείξεις και τα ασφαλή όρια μετάγγισης [268-271]. Η μελέτη του Stover [232] έδειξε ότι τα διαφορετικά ιδρύματα και οι διαφορετικοί θεράποντες αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες κινδύνου για αλλογενή μετάγγιση.

Φαίνεται ότι και εμείς ως αναισθησιολόγοι, δε γνωρίζουμε πραγματικά το βαθμό αιμοαραίωσης που μπορεί να είναι ανεκτός από κάθε ασθενή. Έτσι εισέρχεται στη λήψη της απόφασης ένας σημαντικός βαθμός υποκειμενικότητας. Παρόλο που η απόφαση για μετάγγιση είναι αποτέλεσμα μιας πολυπαραγοντικής προσέγγισης σαφώς υποβοηθούμενης από λεπτομερές monitoring, η διαφορά της τιμής του αιματοκρίτη ή της αιμοσφαιρίνης από μια τιμή που αποτελεί τον ουδό μετάγγισης, φαίνεται ότι είναι η παράμετρος πρωτεύουσας σημασίας. Σήμερα αρκετές αναφορές υπάρχουν για χειρότερη πρόγνωση σχετιζόμενη με αναιμία κατά τη διάρκεια της CPB. Και καθώς είναι δύσκολη η ακριβής μέτρηση της απώλειας αίματος κατά τη διάρκεια της επέμβασης, η τιμή του αιματοκρίτη είναι αυτή που οδηγεί την απόφαση για μετάγγιση ή όχι, παρόλο που είναι γνωστό ότι αυτή διαμορφώνεται όχι μόνο από την απώλεια αίματος, αλλά και από την αιμοαραίωση. Βέβαια η ASA βασισμένη σε επίπεδο ενδείξεων B και C, κατέληξε σε ομόφωνο συμπέρασμα ότι η απόφαση για μετάγγιση δεν θα πρέπει να υπογορεύεται σε μία και μόνο τιμή Hgb, αλλά να βασίζεται στα σημεία και τα συμπτώματα μη επαρκούς ιστικής οξυγόνωσης [245]. Η τελευταία αποδεικνύεται με πιο εξειδικευμένες μετρήσεις, όπως η ολική ικανότητα μεταφοράς O_2 , η κατανάλωση O_2 , το κλάσμα δέσμευσης O_2 και η προσφορά O_2 . Αυτές οι μετρήσεις, παρέχουν πιο ακριβή τρόπο εκτίμησης της ανάγκης για μετάγγιση.

Δύο προοπτικές μελέτες παρατήρησης ασθενών που υπεβλήθησαν σε CABG υπό CPB, έδειξαν αυξημένο κίνδυνο μετεγχειρητικής θνητότητας και κοιλιακής δυσλειτουργίας, όταν η τιμή του αιματοκρίτη κατά τη διάρκεια της επέμβασης έπαυτε κάτω από 17%, αλλά δεν υπήρξε ομοφωνία σχετικά με μια κρίσιμη ασφαλή τιμή του αιματοκρίτη που να επιβάλλει τη χρήση εξωγενούς μετάγγισης [364,353]. Σε αυτή τη μελέτη του Fang και συν. του 1997 όπως αναφέρθηκε στο γενικό μέρος, αποδείχτηκε σε μεγάλη σειρά περιστατικών ότι χαμηλή τιμή αιματοκρίτη ($\leq 14\%$ για χαμηλού κινδύνου και $\leq 17\%$ για υψηλού κινδύνου ασθενείς), αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για θνητότητα. Εντούτοις, δεν αποδείχτηκε στη συγκεκριμένη μελέτη αυξημένη θνητότητα μεταξύ καρδιοχειρουργικών ασθενών με τιμές περιεγχειρητικής αιμοσφαιρίνης ≤ 5 g/dl. Ο Wiesel και συν. [348] από την άλλη, ανακάλυψαν ότι οι ασθενείς υψηλού κινδύνου για περιεγχειρητική ισχαιμία, δηλαδή η πλειοψηφία των καρδιοχειρουργικών ασθενών, με χρήση αιμοαραίωσης, παρουσίαζαν καθυστέρηση στη μυοκαρδιακή ανάρρωση όταν η τιμή της Hgb ήταν < 6 g/dl.

Σε μία άλλη μελέτη, χαμηλού κινδύνου ασθενείς που υπεβλήθησαν σε CABG και τυχαιοποιήθηκαν σε πρωτόκολλα περιορισμένης και ελεύθερης χορήγησης υγρών με βάση τη συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης (<8 vs >9 g/dl), δεν εμφάνισαν καμία διαφορά σχετικά με τη θνητότητα, μετεγχειρητικό MI, ή σημαντικές κυλινδρικές επιπλοκές [27]. Παρομοίως σε μελέτη ομάδας ασθενών, δεν αποδείχθηκε καμία αλλαγή στη μυοκαρδιακή αποδέσμευση ή την παραγωγή γαλακτικού οξέως σε συνθήκες εκλεκτικής αιμοαφαίωσης και τιμή Hgb 5 g/dl [34]. Όλες αυτές οι μελέτες επικεντρώθηκαν στις στρατηγικές μετάγγισης και το ισοζύγιο υγρών δε μελετήθηκε διεξοδικά. Αυτό που φάνηκε είναι ότι ενώ σε φυσιολογικές συνθήκες ο αριθμός των κυκλοφορούντων ερυθροκυττάρων ανταναικλάται ικανοποιητικά στις τιμές του αιματοκρίτη ή της αιμοσφαιρίνης, σε συνθήκες αιμοαφαίωσης, αυτές οι παράμετροι αλλάζουν αλλά ο απόλυτος αριθμός κυκλοφορούντων ερυθροκυττάρων μπορεί να αποκλίνει πολύ λιγότερο από ότι αναμένεται. Πάντως, ένας κοινά αποδεκτός ουδός μετάγγισης παραμένει αμφιλεγόμενος.

Ένα σημαντικό ποσοστό διεγχειρητικών μεταγγίσεων συμβαίνει κατά τη διάρκεια της CPB, όταν η καταγραφή του SVO₂ δεν είναι εφικτή, και η λήψη δειγμάτων αίματος από τη φλεβική κάνουλα δίνει μια "θολή" εικόνα της ιστικής οξυγόνωσης, διότι η καρδιά είναι σε παράκαμψη και οι τιμές του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης έχουν ομαλοποιηθεί από τους κρούους και συνεπώς με μικρότερες ανάγκες σε οξυγόνο ιστούς.

Στη μελέτη μας, οι αποφάσεις για μετάγγιση κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής βασίστηκαν στην τιμή του αιματοκρίτη, στην κλινική κατάσταση του ασθενούς, στα δεδομένα του INVOS, στο χρόνο που απομένει για την αφαίρεση της αορτικής λαβίδας, στη θερμοκρασία, στο ρυθμό αποβολής ούρων. Θεωρούμε ότι δύο παράγοντες επηρέασαν την απόφαση για μετάγγιση αυτή την περίοδο: η εμπειρία του αναισθησιολόγου (η ικανότητα εκτίμησης των παραπάνω δεδομένων) και το πρωτόκολλο. Η διαφορά στην εμπειρία των αναισθησιολόγων της κλινικής μας στην καρδιοαναισθησία εκτείνεται από 2 έως 8 χρόνια. Είναι δύσκολο να μην παραδεχτούμε ότι η εμπειρία έπαιξε κάποιο ρόλο στην εκτίμηση και την εφαρμογή όλων αυτών των παραμέτρων στους ασθενείς, ιδίως της ομάδας B, όπου το πρωτόκολλο χορήγησης υγρών είναι λιγότερο σαφές και αυστηρό. Οι λιγότερο έμπειροι αναισθησιολόγοι θα είχαν αντιδράσει στην υπερβολική αιμοαφαίωση με μη απαραίτητη μετάγγιση. Το σαφές αυστηρό πρωτόκολλο για το INVOS και οι οδηγίες για μετάφραση των δεδομένων του BIS στην ομάδα A, φαίνεται επίσης ότι έπαιξαν κάποιο ρόλο, αλλά η πραγματική τιμή του INVOS όσον αφορά την απόφαση για μετάγγιση στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις παραμένει άγνωστη. Για παράδειγμα δε γνωρίζουμε πως θα πρέπει να θεραπεύσουμε έναν ασθενή με τιμή αιματοκρίτη μικρότερη από 17% με φυσιολογικές τιμές INVOS κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής κυκλοφορίας. Δικαιολογείται η μετάγγιση σε αυτή την περίπτωση; Οι υπάρχουσες αναφορές εγείρουν ανησυχία σχετικά με την ασφάλεια της σε εξέλιξη επέμβασης με χαμηλό αιματοκρίτη [365,366]. Σε κάθε περίπτωση, οι χαμηλές τιμές αιματοκρίτη κατά τη διάρκεια της εξωσωματικής έχουν συνδεθεί με υπερβολική αιμοαφαίωση. Τελικά, τα δεδομένα του BIS, έχουν παρακινήσει τους αναισθησιολόγους να παρεμβαίνουν άμεσα ή έμμεσα στην κλινική κατάσταση του ασθενούς, πέρα από το βάθος αναισθησίας [147].

Η παρατηρούμενη διαφορά της υπολογιζόμενης απώλειας του όγκου των ερυθρών μεταξύ των δύο ομάδων, χρήζει σχολιασμού, διότι η απώλεια αίματος επηρεάζει την απόφαση για μετάγγιση. Καταρχήν αυτή η διαφορά είναι δύσκολο να εξηγηθεί, λόγω της τυχαιοποίησης των ομάδων, των παρόμοιων δημογραφικών χαρακτηριστικών (baseline data), των ιδίων συνθηκών επέμβασης, καθώς και τη διάρκεια χειρουργείου η οποία δε διέφερε σημαντικά μεταξύ των ομάδων. Κατά δεύτερον, ο υπολογισμός της απώλειας του όγκου των ερυθρών βασίστηκε σε εξισώσεις, λαμβάνοντας υπόψη τα προεγχειρητικά δεδομένα του ασθενούς. Συνεπώς, καθώς τα αλλογενή ερυθρά αιμοσφαίρια μπορούν να μετακινηθούν από την κυκλοφορία, νωρίτερα από τα ενδογενή ερυθρά, η απώλεια του όγκου των ερυθρών αιμοσφαιρίων μπορεί να υπερεκτιμηθεί, καθώς ο αριθμός των μεταγγιζόμενων μονάδων αυξάνει.

Τα υπόλοιπα αποτελέσματα, εκτός των μεταγγιζόμενων μονάδων αίματος, δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ομάδων στη μελέτη. Εντούτοις αυτή η μελέτη σχεδιάστηκε για να συγκρίνει τις μεταγγίσεις συμπτωκωμένων ερυθρών μεταξύ των ομάδων, και δεν είχε την ισχύ να αποδείξει διαφορές σχετικά με άλλα

σημαντικά αποτελέσματα, όπως τη νεφρική ανεπάρκεια, τη διάρκεια παραμονής, τη θνησιμότητα ή τη θνητότητα. Οι απαντήσεις αυτές θα μπορούσαν να δοθούν σε μελλοντικές μελέτες με μεγαλύτερους πληθυσμούς ασθενών.

Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης απέδειξαν ότι ο περιορισμός των διεγχειρητικά χορηγούμενων υγρών σε συνδυασμό με τη χρήση της αυτομετάγγισης και υπό την καθοδήγηση ενός ξεκάθαρα πρωτοκόλλου, μειώνει τη διεγχειρητική μετάγγιση αίματος στις καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις, χωρίς να αυξάνει τη μετεγχειρητική μετάγγιση αίματος. Τα οφέλη του περιορισμού των υγρών είναι πιο έκδηλα σε ασθενείς επιρρεπείς στη μετάγγιση (όπως το γυναικείο φύλο, ασθενείς με μικρή επιφάνεια σώματος ή χαμηλό προεγχειρητικό αιματοκρίτη). Οι τρέχουσες ενδείξεις συστήνουν ότι οι πρακτικές μετάγγισης μπορούν να βελτιωθούν.

9. SUMMARY

Background and objective: Cardiac surgery has been identified as a major user of donor blood and products. For blood conservation, a multimodality strategy including a combination of techniques can be applied. Intraoperative measures during operations with CPB that are likely to reduce the requirements for allogenic blood transfusion include, use of drugs to minimize blood loss, routine use of cell-saving devices, and implementation of appropriate transfusion indications. The importance of the clinical evaluation to avoid unnecessary transfusion has been pointed out. The level of hemoglobin's concentration significantly affects the decision to transfuse intra-operatively. Among the factors that must be clinically evaluated, are the blood volume status and the degree of hemodilution. The application of CPB leads to sudden dilutional anemia, although impacts insignificantly on the number of circulating erythrocytes. Fluid administration during the pre-bypass period has an additive effect to the dilutional anemia cause by the application of CPB. Hemodilution contributes significantly to transfusion requirements in patients undergoing coronary artery bypass. Presently, data are missing concerning the need of allogenic blood transfusion in cardiac operations under CPB, if a policy of restricting fluid administration is implemented.

Methods: 192 patients were randomly assigned to restrictive (group A, 100 pts), or liberal (group B, 92 pts) intraoperative fluid administration. All operations were conducted by the same team (same surgeon and perfusionist). After anesthesia induction, intravenous fluids were turned off in Group A (fluid restriction) patients who only received fluids, if directed by protocol. In contrast, intravenous fluid administration was unrestricted in group B. Transfusion decisions were made by the attending anesthesiologist, based on identical transfusion guidelines for both groups.

Results: 137 of 192 patients received 289 PRC units in total. Age, sex, weight, height, BMI, BSA, LVEF, CPB duration and surgery duration did not differ between groups. Fluid balance was less positive in group A. Fewer group A patients (62/100) required transfusion compared to group B (75/92, $p < 0.001$). Group A patients received fewer PRC units (113) compared to group B (176, $p < 0.0001$). Intraoperatively, the number of transfused units and transfused patients was lower in group A (31 u in 19 pts vs 111 u in 62 pts; $p < 0.0001$). Transfusions in ICU did not differ significantly between groups. Transfused patients had higher age, lower weight, height, BSA and preoperative hematocrit, but no difference in BMI or discharge hematocrit. Group B ($p < 0.004$) and female gender ($p < 0.000$) were associated with higher transfusion probability. Logistic regression identified group and preoperative hematocrit as significant predictors of transfusion.

Conclusions: Our data suggest that fluid restriction reduces intraoperative PRC transfusions without significantly increasing postoperative transfusions in cardiac surgery; this effect is more pronounced in transfusion-prone patients.

10. ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

ACC: American College of Cardiology	Αμερικάνικο κολλέγιο καρδιολογίας
ACT: activated clotting time	ενεργοποιημένος χρόνος πήξης
ADP: adenosine diphosphate	διφωσφορική αδενοσίνη
AHA: American Heart Association	Αμερικάνικη Ένωση Καρδιολόγων
AMP: adenosine monophosphate	μονοφωσφορική αδενοσίνη
ANH: Acute normovolemic hemodilution	οξεία νορμογκαιμική αιμοαραίωση
AOX: Aortic cross clamping	αορτικός αποκλεισμός
ASA: American society of Anesthesiologists	Αμερικάνικη Εταιρεία Αναισθησιολόγων
ASD: Atrial septal defect	μεσοκολπικό έλλειμμα
AVR: Aortic valve replacement	αντικατάσταση αορτικής βαλβίδας
BIS: bispectral index	δικρασματικός δείκτης
BMI: body mass index	δείκτης μάζας σώματος
BSA: body surface area	δείκτης επιφάνειας σώματος
BTG: beta- thromboglobulin	β- θρομβοσφαιρίνη
CABG: coronary artery bypass grafting	αορτοστεφανιαία παράκαμψη με τοποθέτηση μοσχεύματος
CBF: cerebral blood flow	εγκεφαλική αιματική ροή
CBF: coronary blood flow	στεφανιαία αιματική ροή
CI: cardiac index	καρδιακός δείκτης
CMRO ₂ : cerebral metabolic rate of oxygen	εγκεφαλική κατανάλωση οξυγόνου
CPB: cardiopulmonary bypass	αορτοστεφανιαία παράκαμψη
CPP: cerebral perfusion pressure	εγκεφαλική πίεση άρδευσης
CPP: coronary perfusion pressure	στεφανιαία πίεση διήθησης
CRX: circumflex artery	περισπώμενη αρτηρία
CVP: central venous pressure	κεντρική φλεβική πίεση

CVR: coronary vascular resistance	αντιστάσεις στεφανιαίας κυκλοφορίας
DDAVP: Desmopressin acetate	οξική δεσμοπρεσσίνη
DO ₂ : oxygen delivery	παροχή οξυγόνου
EACA: Epsilon- aminocaproic acid	ε- αμινοκαπροικό οξύ
ECMO: extracorporeal membrane oxygenation	εξωσωματική οξυγόνωση δια μεμβράνης
EF: ejection fraction	κλάσμα εξώθησης
EPO: Erythropoietin	ερυθροποιητίνη
FPA: fibrinopeptide A	ινωδοπεπτίδιο Α
GPI: glycoprotein inhibitor	αναστολέας γλυκοπρωτεϊνών
HIV: human immunodeficiency syndrome	ανθρώπινος ιός ανοσοανεπάρκειας
HR: heart rate	συχνότητα σφύξεων
IABP: intraortic balloon pump	ενδοαρτητικός ασκός
ICU: intensive care unit	μονάδα εντατικής θεραπείας
INVOS: near infrared spectroscopy	υπέρυθρη φασματοσκοπία για την εκτίμηση του κορεσμού O ₂ της Hgb του αγγειακού δικτύου του εγκεφάλου
LAD: left coronary artery	αριστερός πρόσθιος καπόντας κλάδος
LMWH: low molecular weight heparin	ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους
LVEDP: left ventricular end-diastolic pressure	τελοδιαστολική πίεση αριστερής κοιλίας
LVEF: left ventricular ejection fraction	κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας
MAC: minimum alveolar concentration	ελάχιστη κυμελιδική συγκέντρωση
MAP: mean arterial pressure	μέση αρτηριακή πίεση
MVR: Mitral valve replacement	αντικατάσταση μιτροειδούς βολβίδας
NYHA: New York Heart Association	Καρδιολογική Εταιρεία της Ν. Υόρκης
OPCAB: off-pump coronary artery bypass	αορτοστεφανιαία παράκαμψη με πάλλουσα καρδιά
OR: operating room	χειρουργική αίθουσα

PCA: patient controlled analgesia	ελεγχόμενη από τον ασθενή αναλγησία
PCI: percutaneous coronary intervention	διαδερμική παρέμβαση στεφανιαίων (αγγειοπλαστική)
PDA: posterior descending artery	οπίσθια κατιούσα αρτηρία
PCWP: pulmonary capillary wedge pressure	πίεση ενσφίγωσης πνευμονικών τριχοειδών
PEEP: positive- end expiratory pressure	θετική τελοεκπνευστική πίεση
PFA: platelet function analyzer	ανλυτής της λειτουργίας των αιμοπεταλίων
PRC: packed red cells	συμπυκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια
RCA: right coronary artery	δεξιά στεφανιαία αρτηρία
SAP: systolic arterial pressure	συστολική αρτηριακή πίεση
SD: standard deviation	τυπική απόκλιση
STS: Society of Thoracic Surgeons	Κοινότητα θωρακοχειρουργών
SvO ₂ : mixed venous blood oxygen saturation	κορεσμός μικτού φλεβικού αίματος σε οξυγόνο
TAT: thrombin-antithrombin complexes	συμπλέγματα θρομβίνης-αντιθρομβίνης
TEE: transesophageal echocardiography	δοιοσοφάγειος υπερηχοκαρδιογραφία
TNF: tumour necrosis factor	παράγοντας νέκρωσης των όγκων
TQM: total quality management	ολική διαχείριση ποιότητας
TXA: tranexamic acid	τρανεξομικό οξύ

11. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Lloyd-Jones D, Yuling Hong, Darwin Labarthe. Defining and Setting National Goals for Cardiovascular Health Promotion and Disease Reduction: The American Heart Association's Strategic Impact Goal Through 2020 and Beyond. *Circulation*. 2010; 121: 586-613
2. Morbidity & Mortality: 2007 Chart Book on Cardiovascular, Lung, and Blood Diseases. Bethesda, Md: National Heart, Lung, and Blood Institute; 2007.
3. Donald M. Lloyd-Jones, MD, ScM, FAHA, Chair; Yuling Hong, MD, MSc, PhD, FAHA*; Darwin Labarthe, MD, MPH, PhD, FAHA. *Circulation*. 2010; 121:586-613
4. Kaplan JA. Cardiovascular Physiology. In: *Anesthesia*, 2nd Edition, Miller RD (Ed), Churchill Livingstone, 1986, pp.:1165-97
5. Durkin R, Gergits MA, Reed JF, et al. The relationship between the arteriovenous carbon dioxide gradient and cardiac index. *J Crit Care* 1993; 8:217-21
6. Vretzakis G, Ferdi E, Papaziogas B, et al. Coronary sinus venoarterial CO₂ difference in different hemodynamic states. *Acta Anaesthesiol Belg* 2004; 55:221-7
7. Berne RM, Levy MN. *Cardiovascular Physiology*. 4th Edition, St.Louis, CV Mosby, 1981
8. Boudoulas H, Rittgers SV, Lewis RP, et al. Changes in diastolic time with various pharmacologic agents. *Circulation* 1979; 60:164-70
9. Kramer JL, Thomas SJ. Cardiac physiology. In: *Manual of cardiac anesthesia*. 2nd Edition, Thomas & Kramer (Eds), Churchill Livingstone, NY, 1993, pp.: 1-22
10. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74(5):1124-1136
11. Jennings RB, Sebbag L, Scharz LM, et al. Metabolism of preconditioned myocardium: effect of loss and reinstatement of cardioprotection. *J Moll Cell Cardiol* 2001; 33: 1571-1588
12. Yellon DM, Baxter GF. A second window of protection or delayed protection preconditioning phenomenon: future horizons for myocardial protection? *J Moll Cell Cardiol* 1995; 27: 1023-34
13. Rubino A, Yellon DM. Ischemic preconditioning of the vasculature: an overlooked phenomenon for protecting the heart? *Trends Pharmacol. Sci.* 2000; 21(6): 225-230
14. Wijns W, Vatner SF, Camini PG. Hibernating myocardium *N. Engl. J. Med* 1998; 339: 173-181
15. Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged, post- ischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 1982; 66: 1146-1149
16. Kloner RA, Jennings RB. Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning and their clinical implications: part 1. *Circulation* 2001; 104 (24): 3158-3167
17. Kloner RA, Jennings RB. Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning and their clinical implications: part 1. *Circulation* 2001; 104 (24): 2981-2989
18. ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC 2009. Appropriateness Criteria for Coronary Revascularization. *Circulation* 2009; 119:1330-1352
19. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Percutaneous Coronary Intervention versus Coronary Artery Bypass Grafting for Severe Coronary Artery Disease. *N.Engl.J.Med.*2009; 360: 961
20. Vineberg AM, Miller G. Internal mammary coronary anastomosis in the surgical treatment of coronary artery insufficiency. *Can Med Assoc J* 1951; 64:204-10

21. Sones FM Jr, Shirey EK. Cine coronary arteriography. *Mod Concepts Cardiovasc Dis* 1962; 31:735-8
22. Murray G, Porcheron R, Hilario J, et al. Anastomosis of a systematic artery to the coronary. *Can Med Assoc J* 1954; 71:594-7
23. Longmire WP Jr, Cannon JA, Kattus AA. Direct vision coronary endarterectomy for angina pectoris. *N Engl J Med* 1958; 259:993-9
24. Senning A. Strip grafting in coronary arteries. Report of a case. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1961; 41:542-9
25. Effer DR, Sones FM, Favalaro R, et al. Coronary endarterectomy with patch graft reconstruction: Clinical experience of 34 cases *Ann Surg* 1965; 162: 590-601
26. Sheldon WC, Sones FM Jr, Shirey EK, et al. Reconstructive coronary artery surgery: Postoperative assessment. *Circulation* 1969; 39 (suppl 1): 161-6
27. Kollesov VI. Mammary artery-coronary artery anastomosis as method of treatment for angina pectoris. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1967; 54:535-44
28. Kollesov VI, Potasov LV. Surgery of coronary arteries. *Eksp Khir Anesteziol* 1965; 10:3-8
29. Garrett HE, Dennis EW, DeBakey ME. Aortocoronary bypass saphenous vein graft. Seven years follow up. *JAMA* 1973; 223: 792-4
30. Favalaro RG. Saphenous vein graft in the surgical treatment of coronary artery disease: Operative technique. *J Thorac Cardiovasc Surgery* 1969; 58:178-85
31. Loop FD, Cosgrove DM, Lytle BW, et al. An 11 year evolution of coronary artery surgery (1968-1978). *Ann surgery* 1979; 444-55
32. Green GE, Stertzer SH, Reppert EH. Coronary arterial by pass grafts. *Ann Thorac Surgery* 1968; 5:443-50
33. Flemma RJ, Johnson WD, Lepley D Jr. Triple aorto-coronary vein bypass as treatment for coronary insufficiency. *Arch Surg* 1971; 103:82-3
34. Σπανός Π, Μπουγιούκας Γ, Ασημακόπουλος Π, και συν. Στοιχεία Καρδιοχειρουργικής, Εκδ. University Studio Press. Θεσσαλονίκη 1999, σελ.:144
35. Edwards FH, Clark RE, Schwarz M. Coronary artery by pass grafting: the society of Thoracic Surgeons National Database experience. *Ann Thorac Surg* 1994; 57:12-9
36. Brown M Li, Sundt T Mi, Gersh BJ. Indications for revascularization. Cohn Lh, ed. *Cardiac surgery in the adult*. New York: Mc Graw- Hill, 2008: 551-572
37. Gibbon JH Jr. Application of mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med* 1954; 37:171-85
38. Kirklin JW, Dushane JW, Patrick RT, et al. Intracardiac surgery with the aid of mechanical pump- oxygenator system (Gibbon type): report of eight cases. *Mayo Clin Proc* 1955; 30:201-6
39. Μπουγιούκας Γ, Δρόσος Γ. Η Εξωσωματική Κυκλοφορία. Εκδ. University Studio Press Θεσσαλονίκη 1991 σελ:127
40. Scharz SI, Shires GT, Spencer FC, et al. *Principles of Surgery*. 4th Edition, McCraw-Hill Book Company 1984, p: 811
41. Lilleaasen P. Moderate and extreme haemodilution in open-heart surgery. Blood requirements, bleeding, and platelet counts. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1977; 11:97-103

42. Taber RE, Morales AR, Fine G. Myocardial necrosis and postoperative low- cardiac syndrome. *Ann Thorac Surg* 1967; 4:12
43. Najafi H, Henson D, Dye WS, et al. Left ventricular hemorrhagic necrosis. *Ann Thorac Surg* 1969; 7:550-61
44. O' Conor GT, Birkmeyer JD, Dacey LJ. Results of a regional study of modes of death associated with coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 1323-8
45. Hottenrott CE, Towers B, Kurkji HJ, Maloney JV, Buckberg G. The hazard of ventricular fibrillation in hypertrophied ventricles during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1973;66: 742-753
46. Taggart DP, Bhusari S, Hopper J, et al. Intermittent ischemic arrest and cardioplegia in coronary artery surgery: coming full circle? *Br Heart J* 1994; 72: 136-9
47. Raco L, Mills E, Millner RJ. Isolated myocardial revascularization with intermittent aortic-cross clamping: experience with 800 cases. *Ann Thorac Surg* 2002; 73:1436-9
48. Akins CW. Noncardioplegic myocardial preservation for coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 88:174-81
49. Buckberg GD. Myocardial temperature management during aortic clamping for cardiac surgery. Protection, preoccupation and perspective. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 102: 895-903
50. Kalawski R, Balinski M, Bugajski P. Stimulation of neutrophil activation during coronary artery bypass grafting: comparison of crystalloid and blood cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 2001;71: 827-31
51. Julia PL, Buckberg GD, Acar C, Partington MT, Sherman MP. Studies of controlled reperfusion after ischemia. XXI. Reperfusate compositions: superiority of blood cardioplegia over crystalloid cardioplegia in limiting reperfusion damage- importance of endogenous oxygen free radical scavengers in red blood cells. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 303-313
52. Flack JE, Cook JR, May SJ. Does cardioplegia type affect outcome and survival in patients with advanced left ventricular dysfunction? Results from the CABG Patch trial. *Circulation* 2000;102(19 Suppl 3): III84-9
53. Diehl JT, Kaplan E, Dresdale AR, et al. Effects of atrial cardioplegia on the ischemic right ventricle after acute coronary artery occlusion and reperfusion. *Ann Thorac Surg* 1989; 48:829-34
54. Buckberg GD. Update on current techniques of myocardial protection. *Ann Thorac Surg* 1995;60(3): 805-814
55. Kloner RA. Does reperfusion injury exist in humans? *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:537-45
56. Ambrosio G, Weisman HF, Mansini JA, et al. Progressive impairment of regional myocardial perfusion after initial restoration of postischemic blood flow. *Circulation* 1989; 80:1846-61
57. Kloner RA, Giacomelli F, Alker KJ, et al. Influx of neutrophils into the walls of large epicardial coronary arteries in response to ischemia/reperfusion. *Circulation* 1991; 84:1758-72
58. Quillen JE, Selke FW, Brooks LA, et al. Ischemia- reperfusion impairs endothelium-dependent relaxation of coronary microvessels but does not affect large arteries. *Circulation* 1990; 82:586-94
59. Bernier M, Manning S, Hearse DJ. Reperfusion arrhythmias: dose related protection by anti-free radical interventions. *Am J Physio* 1989; 256 (5 Pt 2): H1344-52

60. Opie LH, Coetsee WA. Role of calcium ions in reperfusion arrhythmias: relevance to pharmacological intervention. *Cardiovasc Drugs Ther* 1988; 2:625-36
61. Avkiran M, Ibuki C. Reperfusion- induced arrhythmias: a role for wash- out of extracellular protons? *Circ Res* 1992; 71:1429-40
62. Ibuki C, Hearse DJ, Avkiran M. Rate of reflow and reperfusion induced arrhythmias: studies with dual coronary perfusion. *Cardiovasc Res* 1992; 26:316-23
63. Ellis SG, Wynne J, Braunwald E, et al. Response to reperfusion- salvaged stunned myocardium to inotropic stimulation. *J Am Heart* 1984; 107:13-9
64. Ballantyne CM, Verani MS, Short HD, et al. Delayed recovery of severely "stunned" myocardium with the support of a left ventricular assist device after coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10:710-2
65. Breisblatt WM, Stein KL, Wolfe CI, et al. Acute myocardial dysfunction and recovery: a common occurrence after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1261-69
66. Gold JP, Charlson MR, Williams- Russa P, et al: Improvements of outcomes after coronary artery bypass: a randomized trial comparing intraoperative high versus low mean arterial pressure. *J Cardiovasc Surg* 1995; 110:1302-11
67. Kirklin JW, Baratt-Boyes BE. Stenotic arteriosclerotic coronary artery disease. *Cardiac Surgery*. 2 nd ed New York, Willey, 1993: Ch 7, pp: 286-363
68. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1999; 101:1644-55
69. Laffey JG, Boylan JF, Cheng DC. The systemic inflammatory response to cardiac surgery. Implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology* 2002; 97:215-52
70. Χατζηνικολάου Κ. Σήψη και σύνδρομο δυσλειτουργίας πολλών οργάνων. Στο : Στοιχεία Περιεγχειρητικής Ιατρικής, Ν. Μπαλαμούτσος, University Studio Press, Θεσ/νίκη, 2002, σελ: 877-903
71. Collins JD, Bassendine MF, Ferner R, et al. Incidence and prognostic importance of jaundice after cardiopulmonary bypass surgery. *Lancet* 1983; 1(8334): 1119-23
72. Ryan TA, Rady MY, Bashour CA, et al. Predictors of outcome in cardiac surgical patients with prolonged intensive care stay. *Chest* 1997; 112:1035-42
73. Rattner DW, Gu ZY, Vlahakes GJ, et al. Hyperamylasemia after cardiac surgery. Incidence, significance and management. *Ann Surg* 1989; 209:279-83
74. Lefor AT, Vuocolo P, Parker FB Jr, et al. Pancreatic complications following cardiopulmonary bypass. Factors influencing mortality. *Arch Surg* 1992; 127:1225-31
75. Decker GA, Josselsohn E, Svensson L, et al. Acute gastroduodenal complications after cardiopulmonary bypass surgery. *S Afr J Surg* 1984; 22:261-4
76. Fiddian-Green RG, Baker S. Predictive value of the stomach wall pH for complications after cardiac operations: comparison with other monitoring. *Crit Care Med* 1987; 15:153-6
77. Moneta GL, Misbach GA, Ivey TD. Hypoperfusion as a possible factor in the development of gastrointestinal complications after cardiac surgery. *Am J Surg* 1985; 149:648-50
78. Chertow G, Lazarus J, Christiansen C, et al. Preoperative renal risk stratification. *Circulation* 1997; 95:878-84

79. Zanardo G, Michielon P, Paccagnella A, et al. Acute renal failure in patient undergoing cardiac operation: prevalence, mortality rate, and main risk factors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107:1489-95
80. Settergren G, Ohqvist G. Renal dysfunction during cardiac surgery. *Curr Opin Anesthesiol* 1994;7:59-64
81. Rinder CS, Fontes M, Mathew JP, et al. Neutrophil CD11b upregulation during cardiopulmonary bypass is associated with postoperative renal injury. *Ann Thorac Surg* 2003; 75:899-905
82. Utley JR. Renal function and fluid balance with cardiopulmonary bypass, in Gravlee GR, Davis RF, Utley JR (eds): *Cardiopulmonary bypass : Principles and practice*. Baltimore, Williams & Wilkins 1993; p: 488
83. Mangano C, Diamondstone LS, Ramsay JG, et al. Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes and hospital recourse, utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Ann Intern Med*. 1998; 128:194-203
84. Bendszus M, Reents W, Franke D, et al. Brain damage after coronary artery bypass grafting. *Arch Neurol* 2002; 59:1090-5
85. Taggart M, Stewart S. The mechanisms and management of non-cardiogenic pulmonary edema following cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1987; 43:231-6
86. Boyd JE, Bewman J, Brgham K. Permeability pulmonary edema: diagnosis and management. *Arch Intern Med* 1984; 144:143-7
87. Tonz M, Mihaljevic T, von Segesser LK, et al. Acute lung injury during cardiopulmonary bypass: are the neutrophils responsible? *Chest* 1995; 108: 1551-6
88. McGowan FXJr, Ikegami M, Del Nido PJ, et al. Cardiopulmonary bypass significantly impairs surfactant activity in children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 968-77
89. Oster JB, Sladen RN, Berkowitz DE. Cardiopulmonary bypass and the lung, in Gravlee GP, Davis RF, Kurusz M, Utley JR (eds): *Cardiopulmonary bypass: Principles and practice*. Baltimore, Williams & Wilkins 2000; p:367
90. Sivirella S, Gielchinsky I, Parsonnet V. Management of catheter- induced pulmonary artery perforation: a rare complication in cardiovascular operations. *Ann Thorac Surg* 2001; 72:2056-9
91. Menninger FJ, Rosenkranz ER, Utley JR et al. Interstitial hydrostatic pressure in patients undergoing CABG and valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 79:181-7
92. Downing SW, Savage EB, Streicher JS, et al. The stretched ventricle. Myocardial creep and contractile dysfunction after acute nonischemic ventricular distention. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104:996-1005
93. Nierich AP, Diephuis J, Jansen EW, et al. Embracing the heart: perioperative management of patients undergoing off- pump coronary artery bypass grafting using octopus stabilizer. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1999; 13:123-9
94. Ramsay J. Anesthesia for off- pump coronary artery bypass grafting. In: *Minimally invasive cardiac vascular surgical techniques*. Clements F, Shanewise J (eds). Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2001, pp:13-28
95. Kennedy JW, Kaiser GC, Fisher LD, et al. Clinical and angiographic predictors of operative mortality from collaborative study in coronary artery surgery (CASS). *Circulation* 1981; 63:793-802

96. Knight a, Hollenberg M, Londn MJ, et al. Myocardial ischemia in patients awaiting coronary artery bypass grafting. *Am Heart J.* 1989; 117:1189-95
97. Leung J. Cardiac and vascular anesthesia. The requisites in anesthesiology. Hines R (ed). Philadelphia Mosby, 2004
98. itkenhead AR, Jones RM. *Clinical Anesthesia.* Edinburgh: Churchill Livingstone;1996
99. Royster RL, Butterworth JB, Prough DS, et al. Preoperative and intraoperative predictors of inotropic support and long term outcome in patients having coronary artery bypass grafting. *Anesth Analg* 1991; 72:729-36
100. Kay GL, Sun GW, Aoki A, et al. Influence of ejection fraction on hospital mortality, morbidity, and costs for CABG patients. *Ann Thorac Surg.* 1995; 60:1640-51
101. Lee DC, Oz MC, Weinberg AD, et al. Optimal timing of revascularization: transmural versus nontransmural acute myocardial infarction. *Ann Thorac Surg* 2001; 71:1197-204
102. Lee DC, Oz MC, Weinberg AD, et al. Appropriate timing of surgical intervention after transmural acute myocardial infarction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125:115-20
103. Akins CW, Moncure AC, Daggett WM, et al. Safety and efficacy of concomitant carotid and coronary operations. *Ann Thorac Surg* 1995; 60:311-8
104. Snider F, Rossi M, Manni R, et al. Combined Surgery for cardiac and carotid disease: management and results of a rational approach. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000; 20:523-7
105. Taggart DP, Siddiqui A, Wheatley DJ. Low- dose preoperative aspirin therapy, postoperative blood loss, and transfusion requirements. *Ann Thorac Surg* 1990; 50:425-8
106. Maisel WH, Rawn JD, Stevenson WG. Atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann Intern Med* 2001; 135:1061-73
107. Kaplan JA, Konstadt SN, Reich DL: *Cardiac Anesthesia.* 4th Edition, Saunders, 1999
108. Michelsen LG, Holford NH, Lu W, et al. The pharmacokinetics of remifentanyl patients undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2001; 93:1100-5
109. Myles PS, Hunt JO, Fletcher H, et al. Remifentanyl, fentanyl and cardiac surgery: a double-blinded, randomized, controlled trial of costs and outcomes. *Anesth Analg.* 2002; 95:805-12
110. Rosow CE, Philbin DM, Keegan CR, et al. Hemodynamics and histamine release during induction with sufentanyl or fentanyl. *Anesthesiol* 1984; 60:489-91
111. Hori K, Nagasaka H. Effects of fentanyl on cardiovascular and plasma catecholamine responses in surgical patients. *J Anesth.* 2002; 16:187-93
112. Mangano DT, Siliciano D, Hollenberg M, et al. Postoperative myocardial ischemia: therapeutic trials using intensive analgesia following surgery. *Anesthesiol* 1992; 76:342-53
113. Ranta SO, Herranen P, Hynynen M. Patients' conscious recollections from cardiac anesthesia. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002; 16:426-30
114. Hudson RJ, Thomson IR, Henderson BT, et al. Validation of fentanyl pharmacokinetics in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Can J Anaesth* 2002; 49:388-92
115. Marty J, Nitenberg A, Blacher F, et al. Effects of midazolam on coronary circulation in patients with coronary artery disease. *Anesthesiol* 1986; 64:206-10

116. Heikkilä H, Jalosen J, Arola M. Midazolam as an adjunct to high- dose fentanyl anaesthesia for coronary artery bypass grafting operation. *Acta Anaesthesiol Scand* 1984; 28:683-9
117. Ebert TJ, Kanitz DD, Berens RJ, et al. Etomidate induction maintains sympathetic outflow in humans: direct observation from sympathetic recordings. *Anesthesiol* 1990; 73:A342
118. Cullen PM, Turle M, Prys-Roberts C, et al. Effect of propofol anesthesia on baroflex activity in humans. *Anesth Analg* 1987; 66:1115-20
119. Bizouarn P. Diprivan and cardiac surgery, *Ann Fr Anesth Reanim* 1994; 13:563-5
120. Massey NJ, Sherry KM, Oldroyd S, et al. Pharmacokinetics of an infusion of propofol during cardiac surgery. *Br J Anaesth* 1990; 65:475-9
121. Morgan E, Mikhail M, Murray M. *Clinical Anesthesiology*. 3th Edition, Mc Graw- Hill medical publishing division, New York, 2002
122. Priebe HJ. Isoflurane and coronary hemodynamics. *Anesthesiol* 1989; 71:960-76
123. Buffington CW, Davis KB, Gillepsie S, et al. The prevalence of steal-prone coronary anatomy in patients with coronary artery disease: an analysis of the coronary artery surgery study registry. *Anesthesiol* 1988; 69:721-7
124. Slogoff S, Keats AS, Dear WE, et al. Steal-prone coronary anatomy and myocardial ischemia associated with four primary anesthetic agents in humans. *Anesth Analg* 1991; 72:22-7
125. Nadir ND, Li CM, Khadra WZ, et al. Anesthetic myocardial protection with sevoflurane. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; 18:269-74
126. Guarracino F, Penzo D, De Cosmo D, et al. Pharmacokinetic- based total intravenous anesthesia using remifentanyl and propofol for surgical myocardial revascularization. *Eur J Anesthesiol* 2003; 20:385-90
127. Cheong KF, Choy JM. Sevoflurane- fentanyl versus etomidate- fentanyl for anesthetic induction in coronary artery bypass graft surgery patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000; 14:421-4
128. Chaney MA. Intrathecal and epidural anesthesia and analgesia for cardiac surgery. *Anesth Analg* 2006; 102:45-64
129. Bettex DA, Schmidlin D, Chassot PG, et al. Intrathecal sufentanyl- morphine shortens the duration of intubation and improves analgesia in fast- track cardiac surgery. *Can J Anaesth* 2002; 49:711-17
130. Nierich AP, Diephuis J, Jansen EW, et al. Heart displacement during off- pump CABG: how well is it tolerated? *Ann Thorac Surg* 2000;70: 466-72
131. Djaiani GN, Ali M, Heinrich L, et al. Ultra –fast- track anesthetic technique facilitates operating room extubation in patients undergoing off- pump revascularization surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001; 15:152-7
132. Lee JH, Capdeville M, Marsch D, et al. Earlier recovery with beating heart surgery: a comparison of 300 patients undergoing conventional versus off- pump coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002; 16:139-43
133. Kirno K, Friberg P, Grzegorzczak A, et al. Thoracic epidural anesthesia during coronary artery bypass surgery: effects on cardiac sympathetic myocardial blood flow and metabolism and central hemodynamics. *Anesth Analg* 1994; 79:1075-81

134. Scott NB, Turfrey DJ, Ray DA, et al. A prospective randomized study of the potential benefits of thoracic epidural anesthesia and analgesia in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesth Analg* 2001; 93:528-35
135. Dietrich W, Spannagl M, Schramm W, et al. The influence of preoperative coagulation on heparin response during cardiopulmonary bypass. *J Thrac Cardiovasc Surg* 1991; 102:505-14
136. London MJ, Hollenberg M, Wong MG, et al. Intraoperative myocardial ischemia: localization by continuous 12-lead electrocardiography. *Anesthesiol* 1988; 69: 232-41
137. Slogoff S, Keats AS, David Y, et al. Incidence of perioperative myocardial ischemia detected by different electrocardiographic systems. *Anesthesiol* 1990; 73:1074-81
138. Stern DH, Gerson JI, Allen FB, et al. Can we trust the direct radial artery pressure immediately following cardiopulmonary bypass? *Anesthesiol* 1985; 62:557-61
139. Pauca AL, Hudspeth AS, Wallenhaupt SL, et al. Radial artery- to- aorta- pressure difference after discontinuation of cardiopulmonary bypass. *Anesthesiol* 1989; 70:935-41
140. Ramsay SD, Saint S, Sillwan SP, et al. Clinical and economic effects of pulmonary artery catheterization in non- emergent coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000; 14:113-8
141. American Society of Anesthesiologists Task Force on Pulmonary Artery Catheterization Practice guidelines for pulmonary artery catheterization: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Pulmonary Artery Catheterization. *Anesthesiol* 2003; 99:988-1014
142. Kaplan JA, Wells PH. Early diagnosis of myocardial ischemia using pulmonary arterial catheter. *Anesth Analg* 1981; 60:789-93
143. Bams JL, Mariani MA, Groeneveld AB. Predicting outcome after cardiac surgery: comparison of global hemodynamic and tonometric variables. *Br J Anaesth* 1999; 82:33-7
144. Couture P, Denault A, McKenty S, et al. Impact of routine use of intraoperative transesophageal echocardiography during cardiac surgery. *Can J Anesth* 2000; 47:20-6
145. Frank SM, Fleisher LA, Breslow MJ, et al. Perioperative maintenance of normothermia reduces the incidence of morbid cardiac events. A randomized clinical trial. *JAMA* 1997; 277:1127-34
146. Kim J, Shinn H, Oh Y, et al. The effect of surface warming during anesthesia preparation on preventing redistribution hypothermia in the early operative period on off pump coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29:343-7
147. Vretzakis G, Ferdi E, Argiriadou H, et al. Influence of bispectral index monitoring on decision making during cardiac anesthesia. *J Clin Anesth* 2005; 17:509-16
148. Myles PS, Leslie K, McNeil J, et al. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the Bi-Aware randomized controlled trial. *Lancet* 2004; 363:1757-63
149. Vretzakis G, Dragoumanis C, Ferdi H, et al. Influence of an external pacemaker on bispectral index. *Eur J Anaesthesiol*. 2005; 22:70-2
150. Diegeler A, Hirsch R, Schneider F, et al. Neuromonitoring and neurocognitive outcome in off- pump versus conventional coronary bypass operation. *Ann Thorac Surg* 2000; 69:1162-6
151. Kim JY, Kwak YL, Oh YJ, et al. Changes in jugular bulb oxygen saturation during off- pump coronary artery bypass grafting. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49:956-61

152. Taillefer MC, Denault AY. Cerebral near-infrared spectroscopy in adult heart surgery: systematic review of its clinical efficacy. *Can J Anaesth* 2005; 52:79-87
153. Greaves SC, Rutherford JD, Aranki SF, et al. Current incidence and determinants of perioperative myocardial infarction in coronary artery disease. *Am Heart J* 1996; 132:572-88
154. Kloner R, Rezkalla S. Cardiac protection during acute myocardial infarction: Where do we stand in 2004? *J Am Cardiol* 2004; 44:276-86
155. McGoon MD, Fuster V, Gersh BJ, et al. Coronary revascularization: Indications and outcomes. Giuliani ER, Gersh BJ, McGoon MD, Hayes DL, Schaff HV. *Mayo Clinic Practice of Cardiology*. St Louis: Mosby; 1994. pp: 1387-97
156. Lell WA, Walker DR, Blackstone EH, et al. Evaluation of myocardial damage in patients undergoing coronary-artery bypass procedures with halothane- N₂O anesthesia and adjuvants. *Anesth Analg* 1977; 56:556-63
157. Perrault LP, Menasche P. Preconditioning: Can nature's shield be raised against surgical ischemic-reperfusion injury? *Ann Thorac Surg* 1999; 68:1988-94
158. Ghosh S, Galinanes M. Protection of the human heart with ischemic preconditioning during cardiac surgery: Role of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126:133-42
159. Belhomme D, Peynet J, Florens E, et al. Is adenosine preconditioning truly cardioprotective in coronary artery bypass surgery? *Ann Thorac Surg* 2000; 70:590-94
160. Rinne T, Harmoinen A, Kaukinen S. Esmolol cardioplegia in unstable coronary revascularization patients: A randomized clinical trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44:727-32
161. Vinten-Johansen J, Zhao ZQ, Corvera JS, et al. Adenosine in myocardial protection in on-pump cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2003; 75:S691-9
162. Mentzer RM, Birjiniuk V, Khuri S, et al. Adenosine myocardial protection: preliminary results of a phase II clinical trial. *Ann Surg* 1999; 229:643-9
163. Trubel W, Zwoelfer W, Moritz A, et al. Cardioprotection by nifedipine cardioplegia during coronary artery surgery. *Eur J Anaesthesiol* 1994; 11:101-6
164. Allen DG, Xiao XH. Role of the cardiac Na/H exchanger during ischemia and reperfusion. *Cardiovasc Res* 2003; 57: 934-41
165. Boyce SW, Bartels C, Bolli R, et al. Impact of sodium-hydrogen exchange inhibition by cariporide on death or myocardial infarction in high-risk CABG surgery patients: Results of CABG surgery cohort of the GUARDIAN study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126:420-7
166. Mentzer RM. Expedition: Sodium-proton exchange inhibition to prevent coronary events in acute cardiac conditions trial. Paper presented at the American Heart Association Scientific Sessions, November 12, 2003; Atlanta, Georgia
167. Gray R, Maddahi J, Berman D, et al. Scintigraphic and hemodynamic demonstration of transient left ventricular dysfunction immediately after uncomplicated coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979;77:504-10
168. Mangano DT. Biventricular function after myocardial revascularization in humans: deterioration and recovery patterns during the first 24 hours. *Anesthesiol* 1985; 62:571-7
169. Grayson RF, Marino PN, Kass DA. The effect of amrinone on indices of left ventricular diastolic function assessed by volume (conductance) catheter. *Anesthesiol* 1988; 69: A103

170. Levy JH, Bailey JM, Deeb GM. Intravenous milrinone in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2002; 73:325-30
171. Doggrell SA, Brown L. Present and future pharmacotherapy for heart failure. *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3:915-30
172. Endoh M. Mechanism of action of Ca²⁺ sensitizers- update 2001. *Cardiovasc Drugs Ther* 2001; 15: 397-403
173. Drop LJ, Geffin GA, O' Keefe DD, et al. Relation between ionized calcium concentration and ventricular pump performance in the dog under hemodynamically controlled conditions. *Am J Cardiol* 1981; 47: 1041-51
174. Lazar HL, Buckberg GD, Foglia RP, et al. Detrimental effects of premature use of inotropic drugs to discontinue cardiopulmonary bypass. *J Cardiovasc Surg* 1981; 82:18-25
175. Berridge MJ. Inositol lipids and calcium signaling. *Proc R Soc Lond (Biol)* 1988; 234: 359-78
176. Terzic A, Puceat M, Vassort G, et al. Cardiac alpha 1 adreno receptors: an overview. *Pharmacol Rev* 1993; 45: 147-75
177. Del Monte F, Kaumann AJ, Poole- Wilson PA, et al. Coexistence of functioning b1 and b2-adrenoreceptors in single myocytes from human ventricle. *Circulation* 1993; 88:854-63
178. Port JD, Gilbert EM, Larabee P, et al. Neurotransmitter depletion compromises the ability of indirect amines to provide inotropic support in the failing human heart. *Circulation* 1990; 81:929-38
179. Goenen M, Pedemonte O, Baele P, et al. Amrinone in the management of low cardiac output after open heart surgery. *Am J Cardiol* 1985; 56:33-8
180. Robinson RJS, Tchervenkov C. Treatment of low cardiac output after aortocoronary surgery using a combination of norepinephrine and amrinone. *J Cardiothorac Anesth* 1987; 3:229-33
181. Prielipp RC, Butterworth JF, Zaloga GP, et al. Effects of amrinone on cardiac index, venous oxygen saturation and venous admixture in patients recovering from cardiac surgery. *Chest* 1991; 99:820-5
182. Levy JH, Bailey JM. Amrinone: its effects on vascular resistance and capacitance in human subjects. *Chest* 1994; 105:62-4
183. Feneck RO. Effects of variable dose in patients with low cardiac output after cardiac surgery. European Multicenter Trial Group. *Am Heart* 1991; 121(6Pt 2):1995-9
184. Kikura M, Levy JH, Michelsen LG, et al. The effect of milrinone on hemodynamics and left ventricular function after emergence from cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1997; 85:16-22
185. Butterworth JF, Hines RL, Royster RL, et al. A pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of milrinone in adults undergoing cardiac surgery. *Anesth Analg* 1995; 81:783-92
186. Doolan LA, Jones EF, Kalman J, et al. A placebo- controlled trial verifying the efficacy of milrinone in weaning high- risk patients from cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997; 11:37-41
187. Steen, Tinker JH, Pluth JR, et al. Efficacy of dopamine, dobutamine, and epinephrine during emergence from cardiopulmonary bypass in man. *Circulation* 1978; 57:378-84
188. Salomon NW, Plachetka JR, Copeland JG. Comparison of dopamine and dobutamine following coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1981; 3:48-54

189. Fowler MB, Alderman EL, Oesterle SN, et al. Dobutamine and dopamine after cardiac surgery: greater augmentation of myocardial blood flow with dobutamine. *Circulation* 1984; 70:103-11
190. Sethna DH, Gray RJ, Moffit EA, et al. Dobutamine and cardiac oxygen balance in patients following myocardial revascularization. *Anesth Analg* 1982; 61:917-20
191. Butterworth JF, Prielipp RC, Royster RL, et al. Dobutamine increases heart rate more than epinephrine in patients recovering from aortocoronary bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1992; 6:535-41
192. Feneck RO, Sherry KM, Withington S, et al. Comparison of the hemodynamic effects of milrinone with dobutamine in patients after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001; 15:306-15
193. Meier- Hellmann A, Reinhart K, Bredle DL, et al. Epinephrine impairs splanchnic perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 1997; 25:399-404
194. Levy B, Bollaert PE, Charpentier C, et al. Comparison of norepinephrine and dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and gastric tonometric variables in septic shock: a prospective, randomized study. *Intensive Care Med* 1997; 23:282-7
195. Meier- Hellmann A, Bredle DL, Specht M, et al. The effects of low- dose dopamine on splanchnic blood flow and oxygen utilization in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 1997; 23:31-7
196. Marik PE, Mohedin M. The contrasting effects of dopamine and norepinephrine on systemic and splanchnic oxygen utilization in hyperdynamics sepsis. *JAMA* 1994; 272:1354-7
197. Pennington DG, Swartz M, Codd JE, et al. Intraortic balloon pumping in cardiac surgical patients: a nine- year experience. *Ann Thorac Surg* 1983; 36:125-31
198. Rao V, Ivanov J, Weisel RD. Predictors of low cardiac output syndrome after coronary artery bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112:38-51
199. Μπουγιούκας Γ, Μπίσιμπος Α. Ενδοαορτικός Ασκός. Εκδ. University Studio Press, Θεσσαλονίκη, 1991
200. Isner JM, Cohen SR, Virmani R, et al. Complications of the intraortic ballon counterpulsation device: clinical and morphologic observations in 45 necropsy patients. *Am J Cardiol* 1980; 45: 260-8
201. Ramnarine IR, Grayson AD, Dihmis WC, et al. Timing of intra-aortic balloon pump support and 1- year survival. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27:887-92
202. Zumbro GL, Kitchens WR, Shearer G, et al. Mechanical assistance for cardiogenic shock following cardiac surgery, myocardial infarction and cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg* 1987; 44:11-3
203. Unger F (ed), *Assisted Circulation*, 3rd ed. Springer Verlag, Berlin, 1989
204. 204. Adamson RM, Dembitsky WP, Reichman RT, et al. Mechanical support: assist or nemesiss? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 98:915-21
205. Σπανός Π, Μπουγιούκας Γ, Ασημακόπουλος Π, και συν. Στοιχεία Καρδιοχειρουργικής. Εκδ. University Studio Press. Θεσσαλονίκη 1999, σελ: 70-72
206. Hon J, Yacoub M. Bridge to recovery with the use of left ventricular assist device and clenbuterol. *Ann Thorac Surg* 2003;75: S36-41
207. Bartlett RH, Gazaaniga B, Huxtable RF, Schippers HC, O' Connor MJ et al. Extracorporeal circulation (ECMO) in neonatal respiratory failure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977;74: 827

208. Philips SJ, Zeff RH, Kongtahworn C, Skinner JR, Toon RS, Grignon A, et al. Percutaneous cardiopulmonary bypass: application and indication for use. *Ann Thorac Surg* 1989;47: 121
209. Meliones JN, Custer JR, Snedecor S, et al. Extracorporeal life support for cardiac assist in pediatric patients: Review of ELSO registry data. *Circulation* 1991; 84:168-17
210. Higgins TL. Pro: Early endotracheal extubation is preferable to late extubation in patients following coronary artery surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1992; 6:488-93
211. Hawkes CA, Dhileepan S, Foxcroft D. Early extubation for adult cardiac surgical patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;4:CD003587
212. Firodiya M, Mehta Y, Juneja R, et al. Mechanical ventilation in prone position: A strategy for acute respiratory failure after cardiac surgery. *Ind Heart J* 2001; 53:83-6
213. Soko J, Jacobs SE, Bohn D. Inhaled nitric oxide for acute hypoxic respiratory failure in children and adults: a metaanalysis. *Anesth Analg* 2003; 97:989-98
214. Pasquina P, Tramer MR, Walder B. Prophylactic respiratory physiotherapy after cardiac surgery: Systemic review. *BMJ* 2003; 327:1379
215. Stenseth R, Bjella L, Berg EM, et al. Effects of thoracic epidural analgesia on pulmonary function after coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1991; 10:859-65
216. Vandermeulen EP, Van Aken H, Vermeylen J. Anticoagulant and spinal epidural anesthesia. *Anesth Analg* 1994; 79:1165-77
217. Conlon PJ, Stanford-Smith M, White WD, et al. Acute renal failure following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:158-62
218. Kellum JA, Decker MJ. Use of dopamine in ARF; a meta analysis. *Crit Care Med* 2001; 29:1526-31
219. Mangano DT. Aspirin and mortality from coronary bypass surgery. *N Engl Med* 2002; 347:1309-17
220. Mehta Y, Satish K. New horizons for critical care in cardiac surgery. *Ind J Crit Care* 2004;8:11-3
221. Van Der Berghe G, Wouters P, Weekers F. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345:1359-67
222. Murkin JM. Neurological injury after cardiac surgery. *Ann Card Anesth* 1998; 1:2-14
223. Kolter MN, Alfieri A. Cardiac and non cardiac complications of open heart surgery: prevention, diagnosis and treatment. Futura publishing Co, New York, 1982
224. Whitlock R, Crowther MA, Ng HJ. Bleeding in cardiac surgery: its prevention and treatment- an evidence-based review. *Crit Care Clin* 2005; 21:589-610
225. Kuitunen AH, Salmenpera MT, Heinonen J, et al. Heparin rebound: a comparative study of protamine chloride and protamine sulfate in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Cardiovasc Anesth* 1991; 5:221-6
226. Teoh KH, Young E, Blackall MH, et al. Can extra heparin rebound eliminate heparin rebound following cardiopulmonary bypass surgery? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 128:211-9
227. Ellison N. Coagulation evaluation and management. In Ream AK, Fogdall RP (eds). *Acute cardiovascular management*, JB Lippincott, Philadelphia, PA, 1982
228. St Andre AC, DelRossi A. Hemodynamic management of patients in the first 24 hours after cardiac surgery. *Crit Care Med* 2005; 33:2082-93

229. Knotzer H, Dunser MW, Mayr AJ, et al. Postbypass arrhythmias: pathophysiology, prevention and therapy. *Curr Opin Crit Care* 2004; 10:330-5
230. Mangano DT. Detection of perioperative myocardial ischemia. The Study of Perioperative Ischemia (SPI) Research Group. *Eur Heart J* 1989; 10:2-9
231. Merry AF, Ramage MC, Whitlock RM, et al. First time coronary artery bypass grafting: the anaesthetist as a risk factor. *Br J Anaesth* 1992; 68:6-12
232. Stover EP, Siegel LC, Parks R, et al. Variability in transfusion practice for coronary artery bypass surgery persists despite national consensus guidelines: a 24-institution study. Institutions of the Multicenter Study of Perioperative Ischemia. Research Group. *Anesthesiology* 1998;88: 327-33
233. Blumberg N, Heal JM, Cowles JW, et al. Leukocyte-reduced transfusions in cardiac surgery: results of an implementation trial. *Ann J Clin Pathol* 2002;118: 376-81
234. Van de Watering LM, Hermans J, Houbiers JG, et al. Beneficial effects of leukocyte depletion of transfused blood on postoperative complications on patients undergoing cardiac surgery: a randomized clinical trial. *Circulation* 1998;97: 562-8
235. Bilgin YM, Van de Watering LM, Eijnsman L, et al. Double-blind, randomized controlled trial on the effect of leukocyte-depleted erythrocyte transfusions in cardiac valve surgery. *Circulation* 2004;109: 2755-60
236. Lewisohn R. Blood transfusion: 50 years ago and today. *Surg Gynecol Obstet* 1955;101: 362-8
237. Weiskopf RB, Viele MK, Feiner J, Kelley S, et al. Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. *JAMA* 1998;279: 217-21
238. Livio M, Gotti E, Marchesi D, Mecca G, Remuzzi G, de Gaetano G. Uraemic bleeding: role of anaemia and beneficial effect of red cell transfusions. *Lancet* 1982;2: 1013-5
239. Boneu B, Fernandez F. The role of the hematocrit in bleeding. *Transfus Med Rev* 1987;1: 182-5
240. Adams RC, Lundy JS. Anesthesia in cases of poor surgical risk: some suggestions for decreasing the risk. *Surg Gynecol Obstet* 1942;74: 10-1
241. Chapler CK, Cain SM. The physiologic reserve in oxygen carrying capacity: studies in experimental hemodilution. *Can J Physiol Pharmacol* 1986;64: 7-12
242. Goodnough LT, Despotis GJ. Transfusion medicine: support of patients undergoing cardiac surgery. *Am J Cardiovasc Drugs* 2001;1: 337-51
243. Carson JL, Noveck H, Berlin JA, Gould SA. Mortality and morbidity in patients with very low postoperative Hb levels who decline blood transfusion. *Transfusion* 2002;42: 812-8
244. Carson JL, Duff A, Poses RM, Berlin JA, et al. Effect of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. *Lancet* 1996;348: 1055-60
245. American Society of Anesthesiologists. Practice guidelines for blood component therapy: a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy. *Anesthesiology* 1996;84: 732-47
246. Ferraris V, Ferraris S. Limiting excessive postoperative blood transfusion after cardiac procedures: a review. *Tex Heart Inst J* 1995;22: 216-30
247. Ferraris VA, Ferraris SP, Joseph O, Wehner P, Mentzer RM Jr. Aspirin and postoperative bleeding after coronary artery bypass grafting. *Ann Surg* 2002;235: 820-7

248. Ferraris VA, Ferraris SP, Lough FC, Berry WR. Preoperative aspirin ingestion increases operative blood loss after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1988;45: 71-4
249. Fiore LD, Brophy MT, Lopez A, Janson P, Deykin D. The bleeding time response to aspirin. Identifying the hyperresponder. *Am J Clin Pathol* 1990;94: 292-6
250. Ferraris VA, Gildengorin V. Predictors of excessive blood use after coronary artery bypass grafting. A multivariate analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;98: 492-7
251. Miyagi Y, Yamauchi S, Suzuki S, et al. Investigation of coronary artery bypass grafting for a patient with myelodysplastic syndrome. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2001;7: 250-3
252. Christiansen S, Rotker J, Roeder N, et al. Are patients with Werlhof's disease at increased risk for bleeding complications when undergoing cardiac surgery? *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;18: 353-6
253. Mathew TC, Vasudevan R, Leb L, Pezella SM, Pezella AT. Coronary artery bypass grafting in immune thrombocytopenic purpura. *Ann Thorac Surg* 1997;64: 1059-62
254. Boccara F, Michel M, Hermine O, Kaplan C, Aumont MC. [Thrombocytopenia after cardiac surgery due to antiplatelet allo- immunization. Apropos of a case]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1997;90: 107-10
255. Jubeliner SJ. Coronary artery bypass in two patients with immune thrombocytopenic purpura without preoperative splenectomy. *WV Med J* 1992;88: 510-1
256. Karkouti K, Cohen MM, Mc Cluskey SA, Sher GD. A multivariable model for predicting the need for blood transfusion in patients undergoing first- time elective coronary bypass graft surgery. *Transfusion* 2001;41: 1193-203
257. Tempe D, Bajwa R, Cooper A, et al. Blood conservation in small adults undergoing valve surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996;10: 502-6
258. Magovern JA, Sakert T, Benckart DH, et al. A model for predicting transfusion after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1996;61: 27-32
259. Kabakus N, Yilmaz B, Caliskan U. Investigation of platelet aggregation by impedance and optic methods in children with iron deficiency anaemia. *Hematologia (Budapest)* 2000;30: 107-15
260. Nilsson IM, Magnusson S, Borchgrevick C. The Duke and Ivy methods for determination of the bleeding time. *Thromb Diath Haemorrh* 1963;10: 223-34
261. Wisloff F, Godal HC. Prolonged bleeding time with adequate platelet count in hospital patients. *Scand J Haematol* 1981;27: 45-50
262. Castman G, Federici AB, Rodeghiero F, Mannucci PM. Von Willebrand' s disease in the year 2003: towards the complete identification of gene defects for correct diagnosis and treatment. *Haematologica* 2003;88: 94-108
263. Belluci S, Caen J. Molecular basis of Glanzmann's thrombasthenia and current strategies in treatment. *Blood Rev* 2002;16 :193-202
264. Badhe BA, Jayanthi S, Datta T. Clinical spectrum of Glanzmann's thrombasthenia. *Indian J Pathol Microbiol* 2000;43: 297-302
265. Rand ML, Dean JA. Platelet function in autoimmune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. *Acta Paediatr* 1998;424 (Suppl): 57-60
266. Kenny D, Morateck PA, Gill JC, Montgomery RR. The critical interaction of glycoprotein (GP) IBbeta with GPIIb/IIIa - a genetic cause of Bernard- Soulier syndrome. *Blood* 1999;93: 2968-75

267. Jeter EK, Scott A, Kizer J, Lazarchick J. Impaired platelet function associated with parenteral nafcillin. *Ann Clin Lab Sci* 1990;20: 79-84
268. Goodnough LT, Johnston MF, Toy PT. The variability of transfusion practice in coronary artery bypass surgery. *Transfusion medicine academic award group. JAMA* 1991;265: 86-90
269. Belisle S, Hardy JF. Hemorrhage and the use of blood products after adult cardiac operations: myths and realities. *Ann Thorac Surg* 1996;62: 1908-17
270. Goodnough LT, Soegiano RW, Birkmeyer JD, Welch HG. Economic impact of inappropriate blood transfusion in coronary artery bypass graft surgery. *Am J Med* 1993;94: 509-14
271. Goodnough LT, Despotis GJ, Hogue CW Jr, Ferguson TB Jr. On the need for improved transfusion indications in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1995;60: 473-80
272. Johnson RG, Thurer RJ, Kruskall M, et al. Comparison of two transfusion strategies after elective operations for myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;104: 307-14
273. Fischlein T. Coagulation defects in cardiac surgery. *Hamostaseologie*. 2000;20: 110-6
274. Herwaldt LA, Swartzendruber SK, Zimmerman MB, Scholtz DA, Franklin JA, Caldarone CA. Hemorrhage, after coronary artery bypass graft procedures. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24: 44-50
275. Michelson EL, Torosian M, Morganroth J, MacVaugh H. Early recognition of surgically correctable causes of excessive mediastinal bleeding after coronary artery bypass graft surgery. *Am J Surg* 1980;139: 313-7
276. Munoz JJ, Birkmeyer NJ, Dacey LJ, et al. Trends in rates of reexploration for hemorrhage after coronary artery bypass surgery. *Northern New England Cardiovasc Disease Study Group. Ann Thorac Surg* 1999;68: 1321-5
277. Bracey AW, Radovancevic R, Radovancevic B, Mc Allister HA Jr, Vaughn WK, Cooley DA. Blood use in patients undergoing repeat coronary artery bypass graft procedures: a multivariate analysis. *Transfusion* 1995; 35:850-4
278. Moskowitz DM, Klein JJ, Shander A, et al. Predictors of transfusion requirements for cardiac surgical procedures at a blood conservation center. *Ann Thorac Surg* 2004; 77:626-34
279. Valeri CR, Khabbaz K, Khuri SF, et al. Effect of skin temperature on platelet function in patients undergoing extracorporeal bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104:108-16
280. Schimmer A, Mody M, Sager M, Garvey MB, Hogarth M, Freedman J. Platelet cold agglutinins: a flow cytometric analysis. *Transfus Sci* 1998; 19:217-24
281. Michelson AD, Barnard MR, Khuri SF, Rohrer MJ, MacGregor H, Valeri CR. The effects of aspirin and hypothermia on platelet function in vivo. *Br J Haematol* 1999; 104:64-8
282. Despotis GJ, Filos KS, Zoys TN, Hogue CW Jr, Spitzagel 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
283. Nuttall GA, Erchul DT, Haight TJ, et al. A comparison of bleeding and transfusion in patients who undergo coronary artery bypass grafting via sternotomy with and without cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003; 17:447-51
284. Sohrabi F, Mispireta LA, Fiocco M, Dibos LA, Buescher PC, Sloane PJ. Effects of off-pump coronary artery bypass grafting on patient outcome. *J Investig Med* 2003; 51:27-31

285. Wijeyesundera DN, Beattle WS, Djaiani G, et al. Off-pump coronary artery surgery for reducing mortality and morbidity: meta-analysis of randomized and observational studies. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:872-82
286. Davies M-J, Picken J, Buxton B-F, Fuller J-A. Blood-conservation techniques for coronary-artery bypass surgery at a private hospital. *Med J Aust* 1988; 149:517-49
287. Santini F, Luciani GB, Pessotto R, et al. [Replacement of the aortic valve with a pulmonary autograft: experience at the University of Verona. *J G Ital Cardiol* 1997; 27:141-5
288. Stelzer P, Jones DJ, Elkins RC. Aortic root replacement with pulmonary autograft. *Circulation* 1989; 80:III209-213
289. Green K, Liska J, Egberg N, et al. Hemostatic disturbances associated with implantation of an artificial heart. *Thromb Res* 1987; 48:349-62
290. Wang IW, Kottke- Marchant K, Vargo RL, McCarthy PM. Hemostatic profiles of HeartMate ventricular assist device recipients. *ASAIO J* 1995; 41:M782-7
291. Schmid C, Weyand M, Hammel D, Deng MC, Nabavi D, Scheld HH. Effect of platelet inhibitors on thromboembolism after implantation of a Novacor N100- preliminary result. *Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 46:260-2
292. Giordano GF Sr, Giordano GF Jr, Rivers SL, et al. Determinants of homologous blood usage utilizing autologous platelet-rich plasma in cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1989; 47:897-902
293. Pfisterer M, Burkart F, Jockers G, et al. Trial of low- dose aspirin plus dipyridamole versus anticoagulants for prevention of aortocoronary vein graft occlusion. *Lancet* 1989; 2:1-7
294. Inada E. Blood coagulation and autologous blood transfusion in cardiac surgery. *J Clin Anesth* 1990; 2:393-406
295. Van der Meer J, Hilllege HL, Kootstra GJ, et al. Prevention of one- year vein-graft occlusion after aortocoronary-bypass surgery: a comparison of low-dose aspirin, low-dose aspirin plus dipyridamole, and oral anticoagulants. The CABADAS research group of the Interuniversity Cardiology Institute of the Netherlands. *Lancet* 1993; 342:257-64
296. Loewen P, Sunderji R, Gin K. The efficacy and safety of combination warfarin and ASA therapy: a systematic review of the literature and update of guidelines. *Can J Cardiol* 1998; 14:717-26
297. Pothula S, Sanchala VT, Nagappala B, Inchiosa MA, Jr. The effect of perioperative antiplatelet/anticoagulant prophylaxis on postoperative blood loss in cardiac surgery. *Anesth Analg* 2004; 98:4-10
298. Van der Meer J, Brutel de la Riviere A, Van Gilst WH, et al. Effects of low dose aspirin (50 mg/day), low dose aspirin plus dipyridamole, and oral anticoagulant agents after internal mammary artery bypass grafting: patency and clinical outcome at 1 year. CABADAS research group of the Interuniversity Cardiology Institute of the Netherlands. Prevention of coronary artery bypass graft occlusion by aspirin, dipyridamole and acenocoumarol/phenocoumon study. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:1181-8
299. Chauhan S, Ghosh T, Srivastava S, et al. Heparin dosing and postoperative blood loss in patients taking aspirin. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 1998; 6:270-2
300. Jakics J, Lee J, Ikeda S. Preoperative aspirin and heparin therapy does not increase perioperative blood loss and blood product requirements in coronary artery bypass graft surgery. *J Anesth* 1999; 13:8-13

301. Grubitzch H, Wollert HG, Eckel L. Emergency coronary artery bypass grafting: does excessive preoperative anticoagulation increase bleeding complications and transfusion requirements? *Cardiovasc Surg* 2001; 9:510-6
302. Bjessmo S, Ivert T. Blood loss after coronary artery bypass surgery: relations to patient variables and antithrombotic treatment. *Scand Cardiovasc J* 2000; 34:438-45
303. Ferraris VA, Ferraris SP, Moliterno DJ, et al. The Society of Thoracic Surgeons practice guideline series: aspirin and other antiplatelet agents during operative coronary revascularization (executive summary). *Ann Thorac Surg* 2005; 79:1454-61
304. Teoh KH, Christakis GT, Weisel RD, et al. Dipyridamole preserved platelets and reduced blood loss after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 96:332-41
305. Goldman S, Copeland J, Moritz T, et al. Improvement in early saphenous vein graft patency after coronary artery bypass surgery with antiplatelet therapy: results of a Veterans Administration Cooperative Study. *Circulation* 1988; 77:1324-32
306. Hays LJ, Beller GA, Moore CA, et al. Short-term infarct vessel patency with aspirin and dipyridamole started 24 to 36 hours after intravenous streptokinase. *Am Heart J* 1988; 115:717-21
307. Sanz G, Pajaron A, Alegria E, et al. Prevention of early aortocoronary bypass occlusion by low-dose aspirin and dipyridamole. Grupo Espanol para el Seguimiento del Injerto Coronario (GESIC). *Circulation* 1990; 82:765-73
308. Stein PD, Dalen JE, Goldman S, Schwartz L, Theroux P, Turpie AG. Antithrombotic therapy in patients with saphenous vein and internal mammary artery bypass grafts. *Chest* 1995; 108(Suppl):424-30
309. Chesebro JH. Effect of dipyridamole and aspirin on vein graft patency after coronary bypass operations. *Thromb Res* 1990; 12(Suppl):5-10
310. Breyer RH, Rousou JA, Engelman RM, Lemeshow S. Late postoperative tamponade following coronary artery bypass grafting in patients on antiplatelet therapy. *Ann Thorac Surg* 1985; 39:27-9
311. Lubble DF, Berger PB. The thienopyridines. *J Interv Cardiol* 2002; 15:85-93
312. Yoon Y, Shim WH, Lee DH, et al. Usefulness of cilostazol versus ticlopidine in coronary artery stenting. *Am J Cardiol* 1999; 84: 1375-80
313. Casella G, Ottani F, Pavesi PC, et al. Safety and efficacy evaluation of clopidogrel compared with ticlopidine after stent implantation: an updated meta-analysis. *Ital Heart J* 2003; 4:677-84
314. Muller C, Buttner HJ, Peterson J, Roskamm H. A randomized comparison of clopidogrel and aspirin after the placement of coronary-artery stents. *Circulation* 2000; 101:590-3
315. Jarvis B, Simpson K. Clopidogrel: a review of its use in the prevention of atherothrombosis. *Drugs* 2000; 60:347-77
316. Hankey GJ, Sudlow CL, Dunbabin DW. Thienopyridines or aspirin to prevent stroke and other serious vascular events in patients at high risk of vascular disease? A systematic review of the evidence from randomized controlled trials. *Stroke* 2000; 31:1779-84
317. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation* 2003; 108:1682-7
318. Yende S, Wunderink RG. Effect of clopidogrel on bleeding after coronary artery bypass surgery. *Crit Care Med* 2001; 29:2271-5

319. Hongo RH, Ley J, Dick SE, Yee RR. The effect of clopidogrel in combination with aspirin when given before coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:231-7
320. Gansera B, Schmidler F, Spiliopoulos K, Angelis I, Neumaier-Prauser P, Kemkes BM. Urgent or emergent coronary revascularization using bilateral internal thoracic artery after previous clopidogrel antiplatelet therapy. *Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 51:185-9
321. Ray JG, Deniz S, Olivieri A, et al. Increased blood product use among coronary artery bypass patients prescribed preoperative aspirin and clopidogrel. *BMC Cardiovasc Disord* 2003; 3:3
322. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC.AHA 2002 guidelines update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction-summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee on the management of patients with unstable angina). *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1366-74
323. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005; 293:2126-30
324. Jeremias A, Sylvia B, Bridges J, et al. Stent thrombosis after successful sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation* 2004; 109:1930-2
325. Joner M, Finn V, Farb A, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:193-202
326. Nebeker JR, Virmani R, Bennett CL, et al. Hypersensitivity cases associated with drug-eluting coronary stents: a review of available cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:175-81
327. Collier BS, Anderson k, Weisman HF. New antiplatelet agents: platelet GPIIb/IIIa antagonists. *Thromb Haemost* 1995; 74:302-8
328. Harrington RA, Kleiman NS, Kottke-Marchant K, et al. Immediate and reversible platelet inhibition after intravenous administration of a peptide glycoprotein IIb/IIIa inhibitor during percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 1995; 74:1222-7
329. RESTORE Investigators. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockage with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. The RESTORE Investigators. Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and REstenosis. *Circulation* 1997; 96:1445-53
330. Goa KL, Noble S. Eptifibatide: a review of its use in patients with acute coronary syndromes and/or undergoing percutaneous coronary intervention. *Drugs* 1999; 57:439-62
331. Choussat R, Black A, Bossi I, Fajadet J, Marco J. Vascular complications and clinical outcome after coronary angioplasty with platelet IIb/IIIa receptor blockage. Comparison of transradial versus transfemoral arterial access. *Eur Heart J* 2002; 21:662-7
332. Tcheng JE, Kereiakes DJ, Lincoff AM, et al. Abciximab readministration: results of the ReoPro Readministration Registry. *Circulation* 2001; 104:870-5
333. Gowda MS, Vacek JL, Lakkireddy DJ, Brosnahan K, Beauchamp GD. Differential benefits and outcomes of tirofiban versus abciximab for acute coronary syndromes in current clinical practice. *Angiology* 2003; 54:211-8
334. Mahaffey KW, Granger CB, Collins R, et al. Overview of randomized trials of intravenous heparin in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy. *Am J Cardiol* 1996; 77:551-6
335. Agnelli G, Sonaglia F. Low-molecular-weight heparin in the management of unstable angina. *Haemostasis* 2000; 30 (Suppl 2):158-67; discussion 146-7

336. Zemour G, Morice MC, Benveniste E, et al. [Coronary artery stenting without antivitamin K. Results after a month]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1996; 89:291-7
337. Jones HU, Muhlestein JB, Jones KW, et al. Preoperative use of enoxaparin compared with unfractionated heparin increases the incidence of re-exploration for postoperative bleeding after open-heart surgery in patients who present with an acute coronary syndrome: clinical investigation and reports. *Circulation* 24 2002; 106(Suppl 1):19-22
338. Kincaid EH, Monroe ML, Saliba DL, Kon ND, Byerly WG, Reichert MG. Effects of preoperative enoxaparin versus unfractionated heparin on bleeding indices in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2003; 76:124-8
339. Medalion B, Frenkel G, Patachenko P, Hauptman E, Sasson L, Schachner A. Preoperative use of enoxaparin is not a risk factor for postoperative bleeding after coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126:1875-9
340. Pifarre R, Walenga JM, Fareed J. Clinical disadvantages with the use of heparin as anticoagulant. In: Pifarre R, ed. *New anticoagulants for the cardiovascular patient*. Philadelphia: Hanley and Belfus 1997:1-7
341. Weitz JI, Crowther M. Direct thrombin inhibitors. *Thromb Res* 2002; 106:V275-84
342. Jan KM, Chien S. Effect of hematocrit variations on coronary hemodynamics and oxygen utilization. *Am J Physiol* 1977; 233:H106-13
343. Utley JR. Pathophysiology of cardiopulmonary bypass: current issues. *J Card Surg* 1990; 5:177-89
344. Utley JR. Historical perspectives and basic pathophysiology. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 2:292-9
345. Mathru M, Kleinmann B, Blakeman B, Dries D, Zecca A, Rao T. Cardiovascular adjustments and gas exchange during extreme hemodilution in humans. *Crit Care Med* 1991; 19:700-4
346. Cosgrove DM, Loop FD, Lytle BW, et al. Determinants of blood utilization during myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg* 1985; 40:380-4
347. Lowenstein E. Blood conservation in open heart surgery. *Cleve Clin Q* 1981; 48:112-5
348. Weisel RD, Charlesworth DC, Mickleborough LL, et al. Limitations of blood conservation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 88:26-38
349. Torres Filho IP, Spiess BD, Pittman RN, Barbee RW, Ward KR. Experimental analysis of critical oxygen delivery. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288:H1071-9
350. Van Woerkens EC, Trouwborst A, Van Lanschot JJ. Profound hemodilution: what is the critical level of hemodilution at which oxygen delivery-dependent oxygen consumption starts in an anesthetized human? *Anesth Analg* 1992; 75:818-21
351. Doak GJ, Hall RI. Does hemoglobin concentration affect perioperative myocardial lactate flux in patients undergoing coronary artery bypass surgery? *Anesth Analg* 1995; 80:910-6
352. Spahn DR, Smith LR, Veronee CD, et al. Acute isovolemic hemodilution and blood transfusion. Effects on regional function and metabolism in myocardium with compromised coronary blood flow. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105:694-704
353. Fang WC, Helm RE, Krieger KH, et al. Impact of minimum hematocrit during cardiopulmonary bypass on mortality in patients undergoing coronary artery surgery. *Circulation* 1997; 96(Suppl 2):194-9
354. Ott DA, Cooley DA. Cardiovascular surgery in Jehovah's Witnesses. Report of 542 operations without blood transfusion. *JAMA* 1977; 238:1256-8

355. Spence RK, Alexander JB, Del Rossi AJ, et al. Transfusion guidelines for cardiovascular surgery: lessons learned from operations in Jehovah's Witnesses. *J Vasc Surg* 1992; 16:825-31
356. Viele MK, Weiskopf RB. What can we learn about the need for transfusion from patients who refuse blood? The experience with Jehovah's Witnesses. *Transfusion* 1994; 34:396-401
357. NIH Consensus Conference. Perioperative red blood cell transfusion. *JAMA* 1988; 260:2700-3
358. American College of Physicians. Practice strategies for elective red blood cell transfusion. *Ann Intern Med* 1992; 116:403-6
359. Stehling L, Luban NL, Anderson KC, et al. Guidelines for blood utilization review. *Transfusion* 1994; 34:438-48
360. Goodnough LT, Johnston MF, Ramsey G, et al. Guidelines for transfusion support in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Transfusion Practices Committee of the American Association of Blood Banks. *Ann Thorac Surg* 1990; 50:675-83
361. American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy. Practice guidelines for blood component therapy: A report by the American Society of Anesthesiologists task force on blood component therapy. *Anesthesiology* 1996; 84:732-47
362. Spence R, Carson J, Poses R, et al. Elective surgery without transfusion: influence of preoperative hemoglobin level and blood loss on mortality. *Am J Surg* 1990; 159:320-4
363. Bracey AW, Radovancevic R, Riggs SA, et al. Lowering the hemoglobin threshold for transfusion in coronary artery bypass procedures: effect on patient outcome. *Transfusion* 1999; 39:1070-7
364. DeFoe GR, Ross CS, Olmstead EM, et al. Lowest hematocrit on bypass and adverse outcomes associated with coronary artery bypass grafting. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *Ann Thorac Surg* 2001; 71:769-76
365. Karkouti K, Djaiani G, Borger MA, et al. Low hematocrit during cardiopulmonary bypass is associated with increased risk of perioperative stroke in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2005; 80:1381-7
366. Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ, Shah A. Adverse effects of low hematocrit during cardiopulmonary bypass in the adult should current practice be changed? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125:1438-50
367. Spiess BD, Royston D, Levy JH, et al. Platelet transfusions during coronary artery bypass graft surgery are associated with serious adverse outcomes. *Transfusion* 2004; 44:1143-8
368. Banbury MK, Brizzio ME, Rajeswaran J, Lytle BW, Blackstone EH. Transfusion increases the risk of postoperative infection after cardiovascular surgery. *J Am Coll Surg* 2006; 202:131-8
369. Spiess BD. Choose one: damned if you do/damned if you don't! *Crit Care Med* 2005; 33:1871-4
370. Surgenor SD, DeFoe GR, Fillinger MP, et al. Intraoperative red blood cell transfusion during coronary artery surgery increases the risk of postoperative low-output heart failure. *Circulation* 2006; 114(Suppl 1):43-8
371. Engoren MC, Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ. Effect of blood transfusion on long-term survival after cardiac operation. *Ann Thorac Surg* 2002; 74:1180-6

372. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, et al. Platelet transfusions are not associated with increased morbidity and mortality in cardiac surgery. *Can J Anaesth* 2006; 53:279-87
373. Cohen E, Neustein SM, Silvacy G. Profound anemia following cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1993; 7:721-3
374. Robertie PG, Graviee GP. Safe limits of isovolemichemodilution and recommendations for erythrocyte transfusion. *Int Anesthesiol Clin* 1990; 28:197-204
375. American Society of Anesthesiologists. Practice guidelines for blood component therapy: a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy. *Anesthesiology* 1996; 84:732-47
376. Hebert PC, Wells G, Tweeddale M, et al. Does transfusion practice affect mortality in critically ill patients? Transfusion Requirements in Crit Care (TRICC) Investigators and the Canadian Critical Care Trials Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1618-23
377. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Eng J Med* 1999; 340:409-17
378. Hebert PC, Yetisir E, Martin C, et al. Is a low transfusion threshold safe in critically ill patients with cardiovascular diseases? *Crit Care Med* 2001; 29:277-34
379. Spiess BD, Ley C, Body SC, et al. Hematocrit value on intensive care unit entry influences the frequency of Q-wave myocardial infarction after coronary artery bypass grafting. The Institutions of the Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) Research Group. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116:460-7
380. Suttner S, Piper SN, Kumle B, et al. The influence of allogenic red blood cell transfusion compared with 100% oxygen ventilation on systemic oxygen transport and skeletal muscle oxygen tension after cardiac surgery. *Anesth Analg* 2004; 99:2-11
381. Van Bommel J, De Korte D, Lind A, et al. The effect of the transfusion of stored RBC's on intestinal microvascular oxygenation in the rat. *Transfusion* 2001; 41:1515-23
382. Tsai AG, Cabrales P, Intaglietta M. Microvascular perfusion upon exchange transfusion with stored red blood cells in normovolemic anemic conditions. *Transfusion* 2004; 44:1626-34
383. Mangano DT, Tudor IC, Dietzel C. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med* 2006; 354:353-65
384. Karkouti K, Beattle WS, Dattilo KM, et al. A propensity score case-control comparison of aprotinin and tranexamic acid in high-transfusion-risk cardiac surgery. *Transfusion* 2006; 46:327-38
385. Ray W, Stein, M. The Aprotinin Story. Is BART the Final Chapter? *N End J Med* 2008; 358:22
386. Mangano DT, Miao Y, Vuyelsteke A, et al. Mortality associated with aprotinin during 5 years following coronary artery bypass graft surgery. *JAMA* 2007; 297:471-9
387. Ray WA. Learning from aprotinin – mandatory trials of comparative efficacy and safety needed. *N Engl Med* 2008; 358:840-2
388. Henry DA, Charless PA, Moxey AJ, et al. Anti-fibrinolytic use for minimizing perioperative allogenic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4:CD001886
389. Fergusson DA, Hebert PC, Mazer CD, et al. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high- risk cardiac surgery. *N Engl J Med* 2008; 358:2319-31
390. Helm R, Krieger KH. Erythropoietin in cardiac surgery. New York: Springer, 1998

391. Monk TG. Preoperative recombinant human erythropoietin in anemic surgical patients. *Crit Care* 2004; 8(Suppl 2):45-8
392. Goldberg MA. Perioperative epoetin alfa increases red blood cell mass and reduces exposure to transfusions: results of randomized clinical trials. *Semin Hematol* 1997; 34(Suppl 2):41-7
393. Hardy JF. Pharmacological strategies for blood conservation in cardiac surgery: erythropoietin and antifibrinolytics. *Can J Anaesth* 2001; 48(Suppl):24-31
394. Alghamdi AA, Albanna MJ, Guru V, Brister SJ. Does the use of erythropoietin reduce the risk of exposure to allogenic blood transfusion in cardiac surgery? A systemic review and meta-analysis. *J Card Surg* 2006; 21:320-6
395. Madi-Jebara SN, Sleilary GS, Achouh PE, et al. Postoperative intravenous iron used alone or in combination with low-dose erythropoietin is not effective for correction of anemia after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; 18:59-63
396. Osaka M, Fukuda I, Ohuchi H. [Aprotinin and recombinant human erythropoietin reduce the need for homologous blood transfusion in cardiac surgery]. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 46:846-53
397. Yoshikawa Y, Niwaya K, Hasegawa J, et al. [Effect of blood conservation in open-heart surgery: a comparison of 3 different methods]. *J Kyobu Geka* 1994; 47:1059-62
398. Price S, Pepper JR, Jaggar SI. Recombinant human erythropoietin use in a critically ill Jehovah's Witness after cardiac surgery. *Anesth Analg* 2005; 101:325-7
399. Sonzogni V, Crupi G, Poma R, et al. Erythropoietin therapy and preoperative autologous blood donation in children undergoing open heart surgery. *Br J Anaesth* 2001; 87:429-34
400. Shimpo H, Mizumoto T, Onoda K, Yuasa H, Yada I. Erythropoietin in pediatric cardiac surgery: clonical efficacy and effective dose. *Chest* 1997; 111:1565-70
401. Sowade O, Warnke H, Scigalla P, et al. Avoidance of allogenic blood transfusions by treatment with epoetin beta (recombinant human erythropoietin) in patients undergoing open-heart. *Blood* 1997; 89:411-8
402. Rosengart TK, Helm RE, Klemperer J, Krieger KH, Isom OW. Combined aprotinin and erythropoietin use for blood conservation: results with Jehovah's Witnesses. *Ann Thorac Surg* 1994; 58:1397-403
403. Fullerton DA, Cambell DN, Whitman GJ. Use of human recombinant erythropoietin to correct severe preoperative anemia. *Ann Thorac Surg* 1991; 51:825-6
404. Gaugiani VA, Mason HD. Preoperative erythropoietin in Jehovah's Witnesses who require cardiac procedures. *Ann Thorac Surg* 1991; 51:823-4
405. Hoyneck van Papendrecht MA, Jeekel H, Busch OR, Marquet RL. Efficacy of recombinant erythropoietin for stimulating erythropoiesis after blood loss and surgery. *Ann experimental study in rats. Eur J Surg* 1992; 158:83-7
406. Beholz S, Liu J, Thoenke R, Spiess C, Konertz W. Use of desmopressin and erythropoietin in an anaemic Jehovah's Witness patient with severely impaired coagulation capacity undergoing stentless aortic valve replacement. *Perfusion* 2001; 16:485-9
407. Yamagishi I, Sakurada T, Abe T. Cardiac surgery using only autologous blood for a patient with hereditary spherocytosis: a case report. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 4:294-7
408. Spiess BD. Transfusion of blood products affects outcome in cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; 8:267-81

409. Fisher JW. Pharmacologic modulation of erythropoietin production. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1988; 28:101-22
410. Means RT Jr. Clinical application of recombinant erythropoietin in the anemia of chronic disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 1994; 8:933-44
411. Laupacis A, Fergusson D. Drugs to minimize perioperative blood loss in cardiac surgery: meta-analyses using perioperative blood transfusion as the outcome. The International Study of Perioperative Transfusion (ISPO) Investigators. *Anesth Analg* 1997; 85:1258-67
412. Fremes SE, Wong BI, Lee E, et al. Metaanalysis of prophylactic drug treatment in the prevention of postoperative bleeding. *Ann Thorac Surg* 1994; 58:1580-8
413. Pleym H, Stenseth R, Wanba A, et al. Prophylactic treatment with desmopressin does not reduce postoperative bleeding after coronary surgery in patients treated with aspirin before surgery. *Anesth Analg* 2004; 98:578-84; table of contents
414. Ozkisacik E, Islamoglou F, Posacioglu H, et al. Desmopressin usage in elective cardiac surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2001; 42:741-7
415. Oliver WC Jr, Santrach PJ, Danielson GK, Nuttall GA, Schroeder DR, Ereth MH. Desmopressin does not reduce bleeding and transfusion requirements in congenital heart operations. *Ann Thorac Surg* 2000; 70:1923-30
416. Despotis GJ, Levine V, Saleem R, Spitznagel E, Joist JH. Use of point-of-care test in identification of patients who can benefit from desmopressin during cardiac surgery: a randomized controlled trial. *Lancet* 1999; 354:106-10
417. Cattaneo M, Harris AS, Stromberg U, Mannucci PM. The effect of desmopressin on reducing blood loss in cardiac surgery- a meta-analysis of double-blind, placebo- controlled trials. *Thromb Haemost* 1995; 74:1064-70
418. Horrow JC, Van Riper DF, Strong MD, Brodsky I, Parmet JL. Hemostatic effects of tranexamic acid and desmopressin during cardiac surgery. *Circulation* 1991; 84:2063-70
419. Temeck BK, Bachenheimer LC, Katz NM, Coughlin SS, Wallace RB. Desmopressin acetate in cardiac surgery: a double-blind, randomized study. *South Med J* 1994; 87:611-5
420. Reynolds LM, Nicolson SC, Jobes DR, et al. Desmopressin does not decrease bleeding after cardiac operation in young children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106:954-8
421. Sheridan DP, Card RT, Pinilla JC, et al. Use of desmopressin acetate to reduce blood transfusion requirements during cardiac surgery in patients with acetylsalicylic acid induced platelet dysfunction. *Can J Surg* 1994; 37:33-6
422. Dilthey G, Dietrich W, Spannagl M, Richter JA. Influence of desmopressin acetate on homologous blood requirements in cardiac surgical patients pretreated with aspirin. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1993; 7:425-30
423. Marquez J, Koehler S, Strelec SR, et al. Repeated dose administration of desmopressin acetate in uncomplicated cardiac surgery: a prospective, blinded, randomized study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1992; 6:674-6
424. Ansell J, Klassen V, Lew R, et al. Does desmopressin acetate prophylaxis reduce blood loss after valvular heart operations? A randomized, double-blind study. *J Thorac Cardiovasc* 1992; 104:117-23
425. Kuitunen AH. Haemostatic responses to desmopressin acetate after primary coronary artery bypass surgery. *Ann Clin Gynaecol* 1992; 81:11-8
426. Lazenby W, Russo I, Zadeh B, et al. Treatment with desmopressin acetate in routine coronary artery bypass surgery to improve postoperative hemostasis. *Circulation* 1990; 82(Suppl 4):413-9

427. Salmenpera M, Kuitunen A, Hynynen M, Heinonen J. Hemodynamic responses to desmopressin acetate after CABG: a double-blind trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1991; 5:146-9
428. Reich DL, Hammerschlag BC, Rand JH, et al. Desmopressin acetate is a mild vasodilator that does not reduce blood loss in uncomplicated cardiac surgical procedures. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1991; 5:142-5
429. Mongan PD, Hosking MP. The role of desmopressin in patient undergoing coronary artery bypass surgery. A controlled clinical trial with thromboelastographic risk stratification. *Anesthesiology* 1992; 77:38-46
430. Koscielny J, Von Tempelhoff GF, Ziemer S, et al. A practical concept for preoperative management of patients with impaired primary hemostasis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2004; 10:155-66
431. Chung JH, Gikakis N, Rao AK, Drake TA, Colman RW, Edmunds LH Jr. Pericardial blood activates the extrinsic coagulation pathway during clinical cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1996; 93:2014-8
432. Hattori T, Khan MM, Colman RW, Edmunds LH Jr. Plasma tissue factor plus activated peripheral mononuclear cells activate factors VII and X in cardiac surgical wounds. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:707-13
433. Von Heymann C, Redlich U, Jain U, et al. Recombinant activated factor VII for refractory bleeding after cardiac surgery- aretrospective analysis of safety and efficacy. *Crit Care Med* 2005; 33:2241-6
434. Disprose P, Herbertson MJ, O'Shaughnessy D, Gill RS. Activated recombinant factor VII after cardiopulmonary bypass reduces allogenic transfusion in complex noncoronary cardiac surgery: randomized double-blind placebo-controlled pilot study. *Br J Anaesth* 2005; 95:596-602
435. Wittenstein B, Ng C, Ravn H, Goldman A. Recombinant factor VII for severe bleeding during extracorporeal membrane oxygenation following open heart surgery. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:473-6
436. Hyllner M, Houltz E, Jeppsson A. Recombinant ACTIVATED factor VII in the management of life-threatening bleeding in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 28:254-8
437. Kogan A, Berman M, Stein M, Vidne BA, Raanani E. Recombinant factor VIIa use in cardiac surgery-expanding the arsenal therapy for intractable bleeding? *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2004; 45:569-71
438. Vaneck T, Straka Z, Hrabak J, Jares M, Brucek PJ, Votara J. Use of recombinant activated factor VII in cardiac surgery for an effective treatment of severe intractable bleeding. *Jpn Heart J* 2004; 45:855-60
439. Aggarwal A, Malkoένανrika V, Catlett JP, Alcorn K. Recombinant activated factor VII (rFVIIa) as salvage treatment for intractable hemorrhage. *Thromb J* 2004; 2:9
440. Tobiaw JD, Simsic JM, Weinstein S, Schechter W, Kartha V, Michler R. Recombinant factor VIIa to control excessive bleeding following surgery for congenital heart disease in pediatric patients. *J Intens Care Med* 2004; 19:270-3
441. Pychynska- Pokorska M, Moll JJ, Krajewski W, Jaroski P. The use of recombinant coagulation factor VIIa in uncontrolled postoperative bleeding in children undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Pediatr Crit Care Med* 2004; 5:246-50

442. Ergan JR, Lammi A, Schell DN, Gillis J, Nunn GR. Recombinant activated factor VII in paediatric cardiac surgery. *Intens Care Med* 2004; 30:682-5
443. Stratmann G, Russell IA, Merrick SH. Use of recombinant factor VIIa as a rescue treatment for intractable bleeding following repeat aortic arch repair. *Ann Thorac Surg* 2003; 76:2094-7
444. Al Douri M, Shafi T, Al Khudairi D, et al. Effect of the administration of recombinant activated factor VII (rFVIIa); NovoSeven) in the management of severe uncontrolled bleeding in patients undergoing heart valve replacement surgery. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000; 11(Suppl 1):121-7
445. Hebertson M. Recombinant activated factor VII in cardiac surgery. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2004; 15(Suppl 1):31-2
446. Dietrich W, Spannagl M. Caveat against the use of activated recombinant factor VII for intractable bleeding in cardiac surgery. *Anesth Analg* 2002; 94:1369-70 [author reply 1370-1].
447. Von Heymann C, Ziemer S, Kox WJ, Spies C. Caveat against the use of feiba in combination with recombinant factor VIIa. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126:1667-8
448. Despotis G, Avidan M, Lublin DM. Off-label use of recombinant factor VIIa concentrates after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2005; 80:3-5
449. Goodnough LT. Experiences with recombinant human factor VIIa in patients with thrombocytopenia. *Semin Hematol* 2004; 41(Suppl 1):25-9
450. Ilabaca PA, Ochsner JL, Millis NL. Positive end-expiratory pressure in the management of the patient with a postoperative bleeding heart. *Ann Thorac Surg* 1980; 30:281-4
451. Hoffman WS, Tomasello DN, MacVaugh H. Control of reicardiotomy bleeding with PEEP. *Ann Thorac Surg* 1982; 34:71-3
452. Murphy DA, Finlayson DC, Craver JM, et al. Effect of positive end-expiratory pressure on excessive mediastinal bleeding after cardiac operations. A controlled study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 85:864-9
453. Zurick AM, Urzua J, Ghattas M, Cosgrove DM, Estafanous FG, Greenstreet R. Failure of positive end-expiratory pressure to decrease postopretative bleeding after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1982; 34:608-11
454. Collier B, Kolff J, Devinieri R, Gonzalez LS III. Prophylactic positive end-expiratory pressure and reduction of postoperative blood loss in open-heart surgery. *Ann Thorac Surg* 2002; 74:1191-4
455. DeBois W, Krieger KH. The influence of oxygenator type and priming volume on blood requirements. In: Krieger KH, Isom OW, eds. *Blood conservation in cardiac surgery*. New York: Springer, 1998:327-54
456. Liddicoat JE, Bekassy SM, Beall AC Jr, Glaeser DH, DeBakey ME. Membrane versus bubble oxygenator: clinical comparison. *Ann Surg* 1975; 181:747-53
457. Clark RE, Beauchamp RA, Magrath RA, Brooks JD, Ferguson TB, Weldon CS. Comparison of bubble and membrane oxygenators in short and long term perfusions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979; 78:655-66
458. Hicks GL, Zwart HH, DeWall RA. Membrane versus bubble oxygenators: a prospective study of 52 patients. *Arch Surg* 1979; 114:1285-7
459. Hessel EA II, Johnson DD, Ivery TD, Miller DW Jr. Membrane versus bubble oxygenator for cardiac operations. A prospective randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 80:111-22

460. Sade RM, Bartles DM, Dearing JP, Campell LJ, Loadholt CB. A prospective randomized study of membrane versus bubble oxygenators in children. *Ann Thorac Surg* 1980; 29:502-11
461. Huber R, Mennicke C, Heitmann KU, Helling HJ, Huber PM. Membrane versus bubble oxygenator in hyperthermic regional perfusion: a prospective randomized clinical study. *Eur Surg Res* 1994; 26:210-20
462. Tabak C, Eugene J, Stemmer EA. Erythrocyte survival following extracorporeal circulation. A question of membrane versus bubble oxygenator. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981; 81:30-3
463. Subramanian VA, Berger RL. Comparative evaluation of a new disposable rotating membrane oxygenator with bubble oxygenator. *Ann Thorac Surg* 1976; 21:48-54
464. Blauth CI, Smith PL, Arnold JV, Jagoe JR, Wootton R, Taylor KM. Influence of oxygenator type on the prevalence and extent of microembolic retinal ischemia during cardiopulmonary bypass. Assessment by digital image analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99:61-9
465. Zadeh BJ, Holazo R, Conlon CE, et al. A clinical evaluation of three modern blood oxygenators. *Perfusion* 1987; 2:263-70
466. Parker JL, Hackett JE, Clark D, Crane TN, Reed CC. Membrane versus bubble oxygenators: a clinical comparison of postoperative blood loss. *Cardiovasc Dis* 1979; 6:78-84
467. Mitsumaru A, Yozu R, Matayoshi T, et al. Efficiency of an air filter at the drainage site in a closed circuit with a centrifugal blood pump: an in vitro study. *ASAIO J* 2001;47:692-5
468. Mehra AP, Akins A, Maisuria A, Glenville BE. Air handling characteristics of five membrane oxygenators. *Perfusion* 1994; 9:357-62
469. Perderson TH, Videm V, Svennevig JL, et al. Extracorporeal membrane oxygenation using a centrifugal pump and a servo regulator to prevent negative inlet pressure. *Ann Thorac Surg* 1997; 63:1333-9
470. Wahba A, Philip A, Bauer MF, Kaiser M, Aebert H, Birnbaum DE. The blood saving potential of vortex versus roller pump with and without aprotinin. *Perfusion* 1995; 10:333-41
471. Scott DA, Silbert BS, Blyth C, O'Brien J, Santamaria J. Blood loss in elective coronary artery surgery: a comparison of centrifugal versus roller pump heads during cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001; 15:322-5
472. Wheeldon DR, Bethune DW, Gill RD. Vortex pumping for routine cardiac surgery: a comparative study. *Perfusion* 1990; 5:135-43
473. Jakob H, Hafner G, Iversen S, et al. Reoperation and the centrifugal pump? *Eur J Cardiothorac Surg* 1992; (Suppl 1):59-63
474. Onoda K, Kondo C, Mizumoto T, et al. Clinical experience with Nikkiso centrifugal pumps for extracorporeal circulation. *Artif Organs* 1994; 18:706-10
475. Yoshikai M, Hamada M, Takarabe K, Okazaki Y, Ito T. Clinical use of centrifugal pumps and the roller pump in open heart surgery: a comparative evaluation. *Artif Organs* 1996; 20:704-6
476. Takarabe K, Yoshikai M, Murayama J, Hamada M, Ito T. Clinical evaluation of the centrifugal pump in open heart surgery: a comparative study of different pumps. *Artif Organs* 1997; 21:760-2
477. Misoph M, Babin-Ebell J, Schwender S. A comparative evaluation of the effect of pump type and heparin-coated surfaces on platelet during cardiopulmonary bypass. *Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 45:302-6

478. Morgan IS, Codispoti M, Sanger K, Mankad PS. Superiority of centrifugal pump over roller pump in paediatric cardiac surgery: prospective randomized trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998; 13:526-32
479. Salama A, Hugo F, Heinrich D, et al. Deposition of terminal C5b-9 complement complexes on erythrocytes and leukocytes during cardiopulmonary bypass. *N Engl J Med* 1988; 318:408-14
480. Moen O, Fosse E, Braten J, et al. Differences in blood activation related to roller/centrifugal pumps and heparin-coated/uncoated surfaces in a cardiopulmonary bypass model circuit. *Perfusion* 1996; 11:113-23
481. Linneweber J, Chow TW, Kawamura M, Moake JL, Nose Y. In vitro comparison of blood pump induced platelet micro-aggregates between a centrifugal and roller pump during cardiopulmonary bypass. *Int J Artif Organs* 2002; 25:549-55
482. 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
483. Choay J, Petitou M, Lormeau JC, Sinay P, Casu B, Gatti G. Structure-activity relationship in heparin: a synthetic pentasaccharide with high affinity for antithrombin III and eliciting high anti-factor Xa activity. *Biochem Biophys Res Commun* 1983; 116:492-9
484. Hirsh J, Dalen JE, Fuster V, Harker LB, Patrono C, Roth G. Aspirin and other platelet-active drugs. The relationship among dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 1995; 108(Suppl):247-57
485. Olds RJ, Lane DA, Beresford CH, Abildgaard U, Hughes PM, Thein SL. A recurrent deletion in the antithrombin gene, AT106-108(-6 bp), identified by DNA heteroduplex detection. *Genomics* 1993; 16:298-9
486. Lindahl AK, Abildgaard U, Staalesen R. The anticoagulant effect in heparinized blood and plasma resulting from interactions with extrinsic pathway inhibitor. *Thromb Res* 1991; 64:155-68
487. Despotis GJ, Hogue CW Jr, Santoro SA, Joist JH, Barnes PW, Lappas DG. Effect of heparin on whole blood activated partial thromboplastin time using a portable whole blood coagulation monitor. *Crit Care Med* 1995;23:1674-9
488. Despotis GJ, Joist JH, Goodnough LT. Monitoring of hemostasis in cardiac surgical patients: impact of point-of-care testing on blood and transfusion outcomes. *Clin Chem* 1997; 43:1684-96
489. Barzu T, Van Rijn JL, Petitou M, Tobelem G, Caen JP. Heparin degradation in the endothelial cells. *Thromb Res* 1987; 47:601-9
490. Wu HF, Lundblad RL, Church FC. Neutralization of heparin activity by neutrophil lactoferrin. *Blood* 1995; 85:421-8
491. Lane DA, Pejler G, Flynn AM, Thompson EA, Lindahl U. Neutralization of heparin-related saccharides by histidine-rich glycoprotein and platelet factor 4. *J Biol Chem* 25 1986; 261:3980-6
492. Kelton JG, Hirsch J. Bleeding associated with antithrombotic therapy. *Semin Hematol* 1980; 17:259-91
493. Teoh KH, Young E, Bradley CA, Hirsch J. Heparin binding proteins. Contribution to heparin rebound after cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1993; 88:II420-425

494. Preissner KT, Wassmuth R, Muller-Berghaus G. Physicochemical characterization of human S-protein and its function in the blood coagulation system. *Biochem J* 1985; 231:349-55
495. Sobel M, McNeil PM, Carlson PL, et al. Heparin inhibition of von Willebrand factor-dependent platelet function in the vitro and in vivo. *J Clin Invest* 1991; 87:1787-93
496. Hull RD, Raskob GE, Hirsch J, et al. Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1986; 315:1109-14
497. Hirsch J, Heparin. *N Engl J Med* 1991; 324:1565-74
498. Thomaw DP, Barrowcliffe TW, Johnson EA. The influence of tissue source, salt and molecular weight and heparin activity. *Scand J Hematol* 1980; 36(Suppl):40-9
499. Verska JJ. Control of heparinization by activated clotting time during bypass with improved postoperative hemostasis. *Ann Thorac* 1977; 24:170-3
500. Babka R, Colby C, El-Etr A, Pifarre R. Monitoring of intraoperative heparinization and blood loss following cardiopulmonary bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977; 73:780-2
501. Roth JA, Cukingnan RA, Scott CR. Use of activated coagulation time to monitor heparin during cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1979; 28:69-72
502. 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
503. Jumean HG, Sudah F. Monitoring of anticoagulant therapy during open-heart surgery in children with congenital heart disease. *Acta Haematol* 1983; 70:392-5
504. Niinikoski J, Laato M, Laaksonen V, Jalonen J, Inberg MV. Use of activated clotting time to monitor anticoagulation during cardiac surgery. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 18:57-61
505. Lefemine AA, Lewis M. Activated clotting time for control of anticoagulation during cardiac surgery. *Am Surg* 1985; 51:274-8
506. Preiss DU, Schmidt-Bleibteu H, Bergunson P, Metz G. Blood transfusion requirements in coronary artery surgery with and without the activated clotting (ACT) technique. *Klin Wochenschr* 1985; 63:252-6
507. Metz S, Keats AS. Low activated coagulation time during cardiopulmonary bypass does not increase postoperative bleeding. *Ann Thorac Surg* 1990; 49:440-4
508. 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
509. Dearing JP, Bartles DM, Stroud MR, et al. Activated clotting times versus protocol anticoagulation management. *J Exp Corp Tech* 1998;15:17-9
510. 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
511. Gravlee GP, Rogers AT, Dudas LM, et al. Heparin management protocol for cardiopulmonary bypass influences postoperative heparin rebound but not bleeding. *Anesthesiology* 1992; 76:393-401
512. Sakurada T, Kikuchi Y, Koushima R, Nakashima S, Hachiro Y, Kagaya H. [Clinical evaluation of heparin concentration and activated clotting time monitoring (HEPCON HMS) system]. *Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi* 1997; 45:836-40

513. Despotis GJ, Hogue CW Jr, Santoro SA, Joist JH, Barnes PW, Lappas DG. Effect of heparin on whole blood activated partial thromboplastin time using a portable, whole blood coagulation monitor. *Crit Care Med* 1995; 23:1674-9
514. Gravlee GP, Haddon S, Rothberger HK, et al. 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
515. Boldt J, Schindler E, Osmer C, Wittstock M, Stermann WA, Hempelmann G. Influence of different anticoagulation regimens on platelet function during cardiac surgery. *Br J Anaesth* 1994; 73:639-4
516. Okita Y, Takamoto S, Ando M, et al. Coagulation and fibrinolysis system in aortic cardiac surgery under deep hypothermic circulatory arrest with aprotinin: the importance of adequate heparinization. *Circulation* 1997; 96(Suppl 2):376-81
517. Despotis GJ, Filos KS, Zoys TN, Hogue CW Jr, 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; 82:13-2
518. Jobs 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
519. Despotis GJ, Joist JH, Hogue CW Jr, et al. The impact of heparin concentration and activated clotting time monitoring on blood conservation. A prospective, randomized evaluation in patients undergoing cardiac operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110:46-54
520. Yasuda M, Hasunuma Y, Adachi H, et al. Expression and function of fibrinectin binding integrins on rat mast cells. *Int Immunol* 1995; 7:251-8
521. Weitz JL, Hudoba M, Massel D, Maraganore J, Hirsh J. Clot-bound thrombin is protected from inhibition by heparin-antithrombin III but is susceptible to inactivation by antithrombin III-independent inhibitors. *J Clin Invest* 1990; 86:385-91
522. Berger RL, Ramaswamy K, Ryan TJ. Reduced protamine dosage for heparin neutralization in open-heart operations. *Circulation* 1968; 35(Suppl 2):154-7
523. Guffin Av, Dunbar RW, Kaplan JA, Bland JW Jr. Successful use of a reduced dose of protamine after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1976; 55:110-3
524. Moriau M, Masure R, Hurllet A, et al. Haemostasis disorders in open heart surgery with extracorporeal circulation. Importance of the platelet function and the heparin neutralization. *Vox Sang* 1977; 32:41-51
525. Ottesen S, Stormorken H, Hatteland K. The value of activated coagulation time in monitoring heparin therapy during extracorporeal circulation. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 18:123-8
526. Keeler JF, Shah MV, Hansbro SD. Protamine-the need to determine the dose. Comparison of a simple protamine titration method with an empirical dose regimen for reversal of heparinization following cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia* 1991; 46:925-8
527. Shore-Lesserson L, Reich DL, DePerio M. Heparin and protamine titration do not improve haemostasis in cardiac surgical patients. *Can J Anaesth* 1998; 45:10-8
528. Moen O, Fosse E, Brockmeier V, et al. Disparity in blood activation by two different heparin-coated cardiopulmonary bypass systems. *Ann Thorac Surg* 1995; 60:1317-23

529. Fukutomi M, Kobayashi S, Niwaya K, Hamada Y, Kitamura S. Changes in platelet, granulocyte, and complement activation during cardiopulmonary bypass using heparin-coated equipment. *Artif Organs* 1996; 20:767-76
530. Baksaas ST, Videm V, Pedersen T, et al. Comparison of three oxygenators-coated and one total-circuit-coated extracorporeal devices. *Perfusion* 1999; 14:119-27
531. Ovrum E, Tangen G, Oystese R, Ringdal MA, Istad R. Comparison of two heparin-coated extracorporeal circuits with reduced systemic anticoagulation in routine coronary artery bypass operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121:324-30
532. Svenmarker S, Sandstrom E, Karlsson T, et al. Neurological and general outcome in low-risk coronary artery bypass patients using heparin coated circuits. *Eur J Cardiovasc Surg* 2001; 19:47-53
533. Flom-Halvorsen HI, Ovrum E, Brosstad F, Tangen G, Ringdal M, Oystese R. Effects of two different heparin-coated extracorporeal circuits on markers for brain and myocardial dysfunction. *Perfusion* 2002; 17:339-45
534. Palatianos GM, Foroulis CN, Vassili MI, et al. A prospective, double-blind study on the efficacy of the bioline surface-heparinized extracorporeal perfusion circuit. *Ann Thorac Surg* 2003; 76:129-35
535. Sinci V, Kalaycioglu S, Gunaydin S, et al. Evaluation of heparin-coated circuits with full heparin dose strategy. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 5:156-63
536. Aldea GS, Doursounian M, O'Gara P, et al. Heparin-bonded circuits with a reduced anticoagulation protocol in primacy CABG: a prospective, randomized study. *Ann Thorac Surg* 1996; 62:410-8
537. Kuitunen AH, Heikkila LJ, Salmenpera MT. Cardiopulmonary bypass with heparin-coated circuits and reduced systemic anticoagulation. *Ann Thorac Surg* 1997;63:438-44
538. Von Segesser LK, Weiss BM, Pasic M, Garcia E, Turina MI. Risk and benefit of low systemic heparinization during open heart operations. *Ann Thorac Surg* 1994; 58:391-8
539. Von Segesser LK, Weiss BM, Garcia E, Von Felten A, Turina MI. Reduction and elimination of systemic heparinization during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103:790-9
540. Mahoney CB, Lemole GM. Transfusion after coronary artery bypass surgery: the impact of heparin-bonded circuits. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16:206-10
541. Weiss BM, Von Segesser LK, Turina MI, Seifert B, Pasch T. Perioperative course and recovery after heparin-coated cardiopulmonary bypass: low-dose versus high-dose heparin management. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996; 10:464-70
542. McCarthy PM, Yared JP, Foster RC, Ogella DA, Borsch JA, Cosgrove DM III. A prospective randomized trial of Duraflon II heparin-coated circuits in cardiac reoperations. *Ann Thorac Surg* 1999; 67:1268-73
543. Boonstra PW, Gu YJ, Akkerman C, Haan J, Huyzen R, Van Oeveren W. Heparin coating of an extracorporeal circuit partly improves hemostasis after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107:289-92
544. Saenz A, Larranaga G, Alvarez L, et al. Heparin-coated circuit in coronary surgery. A clinical study. *Eur J Cardiothorac Surg* 1996; 10:48-53
545. Wagner WR, Johnson PC, Thompson KA, Marrone GC. Heparin-coated cardiopulmonary bypass circuits: hemostatic alterations and postoperative blood loss. *Ann Thorac Surg* 1994; 58:734-41

546. Belboul A, Akbar O, Lofgren C, Jungbeck M, Storm C, Roberts A. Improved blood cellular biocompatibility with heparin coated circuits during cardiopulmonary bypass. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2000; 41:357-62
547. Baufreton C, Le Besnerais P, Jansen P, Mazzucotelli JP, Wildevuur CR, Loisanse DY. Clinical outcome after coronary surgery with heparin-coated extracorporeal circuits for cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 1996; 11:437-43
548. Ereth MH, Nutall GA, Clarke SH, et al. Biocompatibility of trillium biopassive surface-coated oxygenator during cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001; 15:545-50; discussion 539-41
549. Stammers AH, Christensen KA, Lynch J, Zavadil DP, Deptulla JJ, Sydzzyk RT. Quantitative evaluation of heparin-coated versus non-heparin-coated bypass circuits during cardiopulmonary bypass. *J Extra Corpor Technol* 1999; 31:135-41
550. Svenmarker S, Haggmark S, Jansson E, et al. Use of heparin-bonded circuits in cardiopulmonary bypass improves clinical outcome. *Scand Cardiovasc J* 2002; 36:241-6
551. Van der Kamp KW, Van Oeveren W. Contact, coagulation and platelet interaction with heparin treated equipment during heart surgery. *Int J Artif Organs* 1993; 16:836-42
552. Thelin S, Bagge L, Hultnan J, Borowiec J, Nilsson L, Thorelius J. Heparin-coated cardiopulmonary bypass circuits reduce blood cell trauma. Experiments in the pig. *Eur J Cardiothorac Surg* 1991; 5:486-91
553. Palatinos GM, Dewanjee MK, Smith W, et al. Platelet preservation during cardiopulmonary bypass with iloprost and Duraflo-II heparin-coated surfaces. *Asaio Trans* 1991; 37:620-2
554. Svennevig JL, Geiran OR, Karlsten H, et al. Complement activation during extracorporeal circulation. In vitro comparison of Duraflo II heparin-coated and uncoated oxygenator circuits. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106:466-72
555. Mollnes TE, Videm V, Gotze O, Harboe M, Oppermann M. Formation of C5a during cardiopulmonary bypass: inhibition by precoating with heparin. *Ann Thorac Surg* 1991; 52:92-7
556. Videm V, Svennevig JL, Fosse E, Semb G, Osterud A, Mollnes TE. Reduced complement activation with heparin-coated oxygenator and tubings in coronary bypass operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103:806-13
557. Gu YJ, Van Oeveren W, Akkerman C, Boonstra PW, Huyzen RJ, Wildevuur CR. Heparin-coated circuits reduce the inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1993; 55:917-22
558. Fosse E, Thelin S, Svennevig JL, et al. Duraflo II coating of cardiopulmonary bypass circuits reduces complement activation, but does not affect the release of granulocyte enzymes: a European multicenter study. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 11:320-7
559. Borowiec JW, Bylock A, Van der Linden J, Thelin S. Heparin coating reduces blood cell adhesion to arterial filters during coronary bypass: a clinical study. *Ann Thorac Surg* 1993; 55:1540-5
560. Ranucci M, Cirri S, Condi D, et al. Beneficial effects of Duraflo II heparin-coated circuits on postperfusion lung dysfunction. *Ann Thorac Surg* 1996; 61:76-81
561. Redmond JM, Gillinov AM, Stuart RS, et al. Heparin-coated bypass circuits reduce pulmonary injury. *Ann Thorac Surg* 1993; 56:474-9

562. Young JA, Kisker CT, Doty DB. Adequate anticoagulation during cardiopulmonary bypass determined by activated clotting time and the appearance of fibrin monomer. *Ann Thorac Surg* 1978; 26:231-40
563. Kestin AS, Valeri CR, Khuri SF, et al. The platelet function defect of cardiopulmonary bypass. *Blood* 1993; 82:107-17
564. Cardoso PF, Yamazaki F, Keshavjee S, et al. A reevaluation of heparin requirements for cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101:153-60
565. Eisses MJ, Velan T, Aldea GS, Chandler WL. Strategies to reduce hemostatic activation during cardiopulmonary bypass. *Thromb Res* 2006; 117:689-703
566. Olsson C, Siegbahn A, Halden E, Nilsson B, Venge P, Thelin S. No benefit of reduced heparinization in thoracic aortic operation with heparin-coated bypass circuits. *Ann Thorac Surg* 2000; 69:743-9
567. O'Gara PJ, Treanor PR, Lilly KJ, et al. Technique for routine use of heparin bonded circuits with a reduced anticoagulation protocol. *J Extra Corpor Technol* 2000; 32:207-13
568. Lilly KJ, O'Gara PJ, Treanor PR, et al. Heparin-bonded circuits without a cardiotomy: a description of a minimally invasive technique of cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 2002; 17:95-7
569. Paparella D, Al Radi OO, Meng QH, Venner T, Teoh K, Young E. The effects of high-dose heparin on inflammatory and coagulation parameters following cardiopulmonary bypass. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005; 16:323-8
570. Mullen LC, Bentley MJ, Gelfand ET, et al. Coronary artery bypass surgery with heparin-coated perfusion circuits and low-dose heparinization. *Can J Surg* 2002; 45:166-72
571. Mirow N, Brinkmann T, Minami K, Tenderich G, Kleesiek K, Korfer R. Heparin-coated extracorporeal circulation with full and low dose heparinization: comparison of thrombin related coagulatory effects. *Artif Organs* 2001;25:480-5
572. Suehiro S, Shibata T, Sasaki Y, et al. Use of heparin-coated cardiopulmonary bypass circuit with low-dose heparin reduces postoperative bleeding. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 5:225-9
573. Mirow N, Brinkmann T, Minami K, et al. Low dose systemic heparinization combined with heparin-coated extracorporeal circulation. Effects related to platelets. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2001; 42:579-85
574. Nakajima T, Kawazoe K, Ishibashi K, et al. Reduction of heparin dose is not beneficial to platelet function. *Ann Thorac Surg* 2000; 70:186-90
575. Turner-Gomes SO, Nitschmann EP, Norman GR, Andrew ME, Williams WG. Effect of heparin loading during congenital heart operation on thrombin generation and blood loss. *Ann Thorac Surg* 1997; 63:482-8
576. Aldea GS, O'Gara P, Shapira OM, et al. Effect of anticoagulation protocol on outcome in patients undergoing CABG with heparin-bonded cardiopulmonary bypass circuits. *Ann Thorac Surg* 1998; 65:425-33
577. Groom RC. High or low hematocrits during cardiopulmonary bypass for patients undergoing coronary artery bypass graft surgery? An evidence-based approach to the question. *Perfusion* 2002; 17:99-102
578. Helm R, Krieger KH. Development and application of a multimodality blood conservation program. In: Krieger KH, Isom OW, eds. *Blood conservation in cardiac surgery*. New York: Springer, 1998:631-70

579. Ferraris VA, Ferraris SP, Singh A, et al. The platelet thrombin receptor and postoperative bleeding. *Ann Thorac Surg* 1998; 65:352-8
580. Von Seggesner LK, Garcia E, Turina MI. Low-dose heparin versus full-dose heparin with high-dose aprotinin during cardiopulmonary bypass. A preliminary report. *Text Heart Inst J* 1993; 20:28-32
581. Okita Y, Takamoto S, Ando M, Morota T, Yamaki F, Kawashima Y. Is use of aprotinin safe with deep hypothermic circulatory arrest in aortic surgery? *Investigations on blood coagulation. Circulation* 1996; 94(Suppl 2):177-81
582. Seeburger J, Hoffmann J, Wendel HP, Ziemer G, Aebert H. Gene expression changes in leukocytes during cardiopulmonary bypass are dependent on circuit coating. *Circulation* 2005; 112(Suppl 2):224-8
583. Svenmarker S, Engstrom KG. The inflammatory response to recycled pericardial suction blood and the influence of cell-saving. *Scand Cardiovasc J* 2003; 37:158-64
584. Ishida T, Nakano K, Nakatani H, et al. [Relation between intraoperative salvaged blood transfusion and postoperative infection after cardiac surgery]. *J Kyobu Geka* 2002; 55:763-7
585. Jewell AE, Akowuah EF, Suvarna SK, Braidley P, Hopkinson D, Cooper G. A prospective randomized comparison of cardiomy suction and cell saver for recycling shed blood during cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 23:633-6
586. Perttala J, Leino L, Poyhonen M, Salo M. Leukocyte content in blood processed by autotransfusion devices during open-heart surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 39:445-8
587. Amand T, Pincemail J, Blaffart F, Larbuisson R, Limet R, Defraigne JO. Levels of inflammatory markers in the blood processed by autotransfusion devices during cardiac surgery associated with cardiopulmonary bypass circuit. *Persusion* 2002; 17:117-23
588. Deleuze P, Intrator L, Liou A, Contremoulins I, Cachera JP, Loisanse DY. Complement activation and use of a cell saver in cardiopulmonary bypass. *ASAIO Trans* 1990; 36:M179-81
589. Moran JM, Babka R, Silberman S, et al. Immediate centrifugation of oxygenator contents after cardiopulmonary bypass. Role in maximum blood conservation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978; 76:510-7
590. Keeling MM, Gray LA Jr, Brink MA, Hillerich VK, Bland KI. Intraoperative autotransfusion. Experience in 725 conservative cases. *Ann Surg* 1983; 197:536-41
591. Tempe DK, Banerjee A, Virmani S, et al. Comparison of the effects of a cell saver and low-dose aprotinin on blood loss and homologous blood usage in patients undergoing valve surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001; 15:326-30
592. Lee J, Ikeda S, Johnson MF. Efficacy of intraoperative blood salvage during coronary artery grafting. *Minerva Cardioangiol* 1997; 45:395-400
593. McCarthy PM, Ποπούναντικυ MA, Schaff HV, et al. Effect of blood conservation efforts in cardiac operations at the Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc* 1988; 63:225-9
594. Cordell AR, Lavender SW. An appraisal of blood salvage techniques in vascular and cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1981; 31:421-5
595. Winton TL, Charrette EJ, Salerno TA. The cell saver during cardiac surgery. Does it save? *Ann Thorac Surg* 1982; 33:379-81

596. Mayer ED, Welsch M, Tanzeem A, et al. Reduction of postoperative donor blood requirement by use of the cell separator. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 19:165-71
597. Hall RI, Schweiger IM, Finlayson DC. The benefit of the Hemonetics cell saver apparatus during cardiac surgery. *Can J Anaesth* 1990; 37:618-23
598. Parrot D, Lancon JP, Merle JP, et al. Blood salvage in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1991; 5:454-6
599. Ποπέωντνικγ MA, Devine PA, Taswell HF. Intraoperative autologous transfusion. *Mayo Clinic Proc* 1985; 60:125-34
600. Solomon MD, Rutledge ML, Kane LE, Yawn DH. Cost comparison of intraoperative autologous versus homologous transfusion. *Transfusion* 1988; 28:379-82
601. Breyer RH, Engelman RM, Rousou JA, Lmeshow S. Blood conservation for myocardial revascularization. Is it cost effective? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 93:512-22
602. Boldt J, Von Bormann B, Kling D, Jacobi M, Moosdorf R, Hempelmann G. Preoperative plasmapheresis in patients undergoing cardiac surgery procedures. *Anesthesiology* 1990; 72:282-8
603. Boldt J, Zickmann B, Ballesteros M, Oehmke S, Stermann F, Hempelmann G. Influence of acute preoperative plasmapheresis on platelet function in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1993; 7:4-9
604. Harke H, Tanger D, Furst-Denzer S, Papachrysanthou C, Bernhard A. [Effect of a preoperative separation of platelets on the postoperative blood loss subsequent to extracorporeal circulation in open heart surgery (author's translation)]. *Anaesthesist* 1977; 26:64-71
605. Ferraris M, Zia S, Valbonesi M, et al. A new technique for hemodilution, preparation of autologous platelet-rich plasma and intraoperative blood salvage in cardiac surgery. *Int J Artif Organs* 1987; 104:47-50
606. Giordano GF, Rivers SL, Chung GK, et al. Autologous platelet-rich plasma in cardiac surgery: effect on intraoperative and postoperative transfusion requirements. *Ann Thorac Surg* 1988; 46:416-9
607. Giordano GF Sr, Giordano GF Jr, Rivers SL, et al. Determinants of homologous blood udage utilizing autologous platelet-rich plasma in cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1989; 47:897-902
608. Jones JW, McCoy TA, Rawitscher RE, Lindsley DA. Effects of intraoperative plasmapheresis on blood loss in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1990; 49:585-90
609. Jones JW, Rawitscher RE, McLean TR, Beall AC Jr, Thornby JI. Benefit from combining blood conservation measures in cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1991; 51:541-6
610. Davis PH, Hachinski VC. The cardiac factor in stroke. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 1992; 5:39-43
611. Ferraris VA, Berry WR, Klingman RR. Comparison of blood reinfusion techniques used during coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1993; 56:433-40
612. Shore-Lesserson L, Reich DL, DePerio M, Silvay G. Autologous platelet-rich plasmapheresis: risk versus benefit in repeat cardiac operations. *Anesth Analg* 1995; 81:229-35
613. Tobe CE, Vocelka C, Sepuivada R, et al. Infusion of autologous platelet rich plasma does not reduce blood loss and product use after coronary artery bypass. A prospective, randomized, blinded study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105:1007-14

614. Ereth MH, Oliver WC Jr, Beynen FM, et al. Autologous platelet-rich plasma does not reduce transfusion of homologous blood products in patients undergoing repeat valvular surgery. *Anesthesiology* 1993; 79:540-547;discussion 527A
615. Wong CA, Franklin ML, Wade LD. Coagulation tests, blood loss, and transfusion requirements in platelet-rich plasmapheresed versus nonpheresed cardiac surgery patients. *Anesth Analg* 1994; 78:29-36
616. Menges T, Welters I, Wagner RM, Boldt J, Dapper F, Hempelmann G. The influence of acute preoperative plasmapheresis on coagulation tests, fibrinolysis, blood loss and transfusion requirements in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 11:557-63
617. Armellin G, Sorbara C, Bonato R, Pittarello D, Dal Cero P, Giron G. Intraoperative plasmapheresis in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997; 11:13-7
618. Menges T, Wagner RM, Welters J, Ruwoldt R, Boldt J, Hempelmann G. The role of the protein C-thrombomodulin system and fibrinolysis during cardiovascular surgery: influence of acute preoperative plasmapheresis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996; 10:482-9
619. Wajon P, Gibson J, Calcroft R, Hughes C, Thrift B. Intraoperative plateletpheresis and autologous platelet gel do not reduce chest tube drainage or allogenic blood transfusion after reoperative coronary artery bypass graft. *Anesth Analg* 2001; 93:536-42
620. Boey SK, Ong BC, Dhara SS. Preoperative plateletpheresis does not reduce blood loss during cardiac surgery. *Can J Anaesth* 1993; 40:844-50
621. Rubens FD, Fergusson D, Wells PS, Huang M, McGowan JL, Laupacis A. Platelet-rich plasmapheresis in cardiac surgery: a meta-analysis of the effect on transfusion requirements. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116:641-7
622. Harding SA, Shakoor MA, Grindon AJ. Platelet support for cardiopulmonary bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975; 70:350-3
623. Simon TL, Akl BF, Murphy W. Controlled trial of routine administration of platelet concentrates in cardiopulmonary bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 1984; 37:359-64
624. Mohr R, Martinowitz U, Lavee J, Amroch D, Ramot B, Goor DA. The hemostatic effect of transfusing fresh whole blood versus platelet concentrates after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 96:530-4
625. Lavee J, Martinowitz U, Mohr R, et al. The effect of transfusion of fresh whole blood versus platelet concentrates after cardiac operations. A scanning electron microscope study of platelet aggregation on extracellular matrix. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97:204-12
626. Chen YF, Tsai WC, Lin CC, et al. Leukocyte depletion attenuates expression of neutrophil adhesion molecules during cardiopulmonary bypass in human beings. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123:218-24
627. Chen YF, Tsai WC, Lin CC, et al. Effect of leukocyte depletion on endothelial cell activation and transendothelial migration of leukocytes during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2004; 78:634-43
628. Karaiskos TE, Palatianos GM, Triantafyllou CD, et al. Clinical effectiveness of leukocyte filtration during cardiopulmonary bypass in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Thorac Surg* 2004; 78:1339-44
629. Palatianos GM, Balentine G, Papadakis EG, et al. Neutrophil depletion reduces myocardial reperfusion morbidity. *Ann Thorac Surg* 2004; 77:956-61
630. Olivencia-Yurvati AH, Wallace WE, Wallace N, et al. Intraoperative treatment surgery to reduce the incidence of postcardiopulmonary bypass atrial fibrillation. *Perfusion* 2002; 17(Suppl):35-9

631. Rimpilainen J, Pokela M, Kiviluoma K, et al. Leukocyte filtration improves brain protection after a prolonged period of hypothermic circulatory arrest: a study in a chronic porcine model. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 120:1131-41
632. Lust RM, Bode AP, Yang L, Hodges W, Chitwood WR Jr. In-line leukocyte filtration during bypass. Clinical results from a randomized prospective trial. *ASAIO J* 1996; 42:M819-22
633. Efsthathiou A, Vlachveis M, Tsonis G, Asteri T, Psarakis A, Fessatidid IT. Does leukodepletion during elective cardiac surgery influence the overall clinical outcome? *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2003; 44:197-204
634. Martens S, Matheis G, Wimmer-Greinecker G, et al. Heparin coating of the extracorporeal circuit combined with leukocyte filtration reduces coagulation activity, blood loss and blood products substitution. *J Artif Organs* 2001; 24:484-8
635. Stefanou DC, Gourlay T, Asimakopoulos G, Taylor KM. Leukodepletion during cardiopulmonary bypass reduces blood transfusion and crystalloid requirements. *Perfusion* 2001; 16:51-8
636. Gott JP, Cooper WA, Schmidt FE Jr, et al. Modifying risk for extracorporeal circulation: trial of four anti-inflammatory strategies. *Ann Thorac Surg* 1998; 66:747-54
637. Ilmakunnas M, Pesonen EJ, Ahonen J, Ramo J, Siitonen S, Repo H. Activation of neutrophils and monocytes by a leukocyte-depleting filter used throughout cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129:851-9
638. Scholz M, Simon A, Matheis G, et al. Leukocyte filtration fails to limit functional neutrophil activity during cardiac surgery. *Inflamm Res* 2002; 51:363-8
639. Fromes Y, Gaillard D, Ponzio O, et al. Reduction of the inflammatory response following coronary bypass grafting with total minimal extracorporeal circulation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22:527-33
640. Wiesenack C, Liebold A, Phillip A, et al. Four years' experience with a miniaturized extracorporeal circulation system and its influence on clinical outcome. *Artif Organs* 2004; 28:1082-8
641. Remadi JP, Rakotoarivello Z, Marticho P, et al. Aortic valve replacement with the minimal extracorporeal circulation (Jostra MECC System) versus standard cardiopulmonary bypass: a randomized prospective trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 128:436-41
642. Remadi JP, Rakotoarivello Z, Marticho P, Benamar A. Prospective randomized study comparing coronary artery bypass grafting with the new mini-extracorporeal circulation Jostra system or with a standard cardiopulmonary bypass. *Am Heart J* 2006; 151:198
643. Abdel-Rahman U, Ozaslan F, Risteski PS, et al. Initial experience with a minimized extracorporeal bypass system: is there a clinical benefit? *Ann Thorac Surg* 2005; 80:238-43
644. Abdel-Rahman U, Martens S, Risteski PS, et al. The use of minimized extracorporeal circulation system has a beneficial effect on hemostasis- a randomized clinical study. *Heart Surg Forum* 2006; 9:E543-8
645. Nollert G, Schwabenland I, Makatav D, et al. Miniaturized cardiopulmonary bypass in coronary artery bypass surgery: marginal impact on inflammation and coagulation but loss of safety margins. *Ann Thorac Surg* 2005; 80:2326-32
646. Hohn L, Schweizer A, Licker M, Morel DR. Absence of beneficial effect of acute normovolemic hemodilution combined with aprotinin on allogenic blood transfusion requirements in cardiac surgery. *Anesthesiology* 2002; 96:276-82

647. Jamnicki M, Kocian R, Van der Liden P, Zaugg M, Spahn DR. Acute normovolemic hemodilution: physiology, limitations, and clinical use. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003; 1:747-54
648. Reents W, Babin-Ebell J, Misoph MR, Schwarzkopf A, Elert O. Influence of different autotransfusion devices on the quality of salvaged blood. *Ann Thorac Surg* 1999; 68:58-62
649. Helm RE, Kleimperer JD, Rosengart TK, et al. Intraoperative autologous blood donation preserves cell mass but does not decrease postoperative bleeding. *Ann Thorac Surg* 1996; 62:1431-41
650. Kochamba GS, Pfeffer TA, Sintek CF, Khonsari S. Intraoperative autotransfusion reduces blood loss after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1996; 61:900-3
651. Kahraman S, Altunkaya H, Celebioglu B, Kanbak M, Pasaoglu I, Erden K. The effect of acute normovolemic hemodilution on homologous blood requirements and total estimated red blood cell volume lost. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41:614-7
652. Ramnath AN, Nabert HR, De Boer A, Leusink JA. No benefit of intraoperative whole blood sequestration and autotransfusion during coronary artery bypass grafting: results of a randomized clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125:1432-7
653. Casati V, Speziali G, D'Alessandro C, et al. Intraoperative low-volume acute normovolemic hemodilution in adult open-heart surgery. *Anesthesiology* 2002; 97:367-73
654. Weiskopf RB. Hemodilution and candles. *Anesthesiology* 2002; 97:773-5
655. Weiskopf RB. Efficacy of acute normovolemic hemodilution assessed as a function of fraction of blood volume lost. *Anesthesiology* 2001; 94:439-46
656. Matot I, Scheinin O, Jurim O, Eid A. Effectiveness of acute normovolemic hemodilution to minimize allogenic blood transfusion in major liver resections. *Anesthesiology* 2002; 97:794-800
657. Bryson GL, Laupacis A, Wells GA. Does acute normovolemic hemodilution reduce perioperative allogenic transfusion? A meta-analysis. *The International Study of Perioperative Transfusion. Anesth Analg* 1998; 86:9-15
658. Or TH, Yang MW, Fan WL, Chan KH, Lee TY. Acute normovolemic hemodilution in coronary artery bypass graft surgery. *Ma Zui Xue Za Zhi* 1991; 29:586-91
659. Petry AF, Jost J, Sievers H. Reduction of homologous blood requirements by blood-pooling at the onset of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107:1210-4
660. Monk TG, Goodnough LT, Brecher ME, Colberg JW, Andriole GL, Catalona WJ. A prospective randomized comparison of three blood conservation strategies for radical prostatectomy. *Anesthesiology* 1999; 91:24-33
661. Spahn DR, Waschke KF, Standl T, et al. Use of perflubron emulsion to decrease allogenic blood transfusion in high-blood-loss non-cardiac surgery: results of a European phase 3 study. *Anesthesiology* 2002; 97:1338-49
662. Levy JH, Goodnough LT, Greilich PE, et al. Polymerized bovine hemoglobin solution as a replacement for allogenic red blood cell transfusion after cardiac surgery: results of a randomized, double-blind trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124:35-42
663. Cheng DC, Mazer CD, Martineau R, et al. A phase II dose-response study of hemoglobin raffimer (Hemolink) in elective coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127:79-86
664. Hill SE, Gottschalk LI, Grichnik K. Safety and preliminary efficacy of hemoglobin raffimer for patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002; 16:695-702

665. Carmichael FJ. Recent development in hemoglobin-based oxygen carries-an update on clinical trials. *Transfus Apher Sci* 2001; 24:17-21
666. Tyson GS, Sladen RN, Spainhour V, Savitt MA, Ferguson TB Jr, Wolfe WG. Blood conservation in cardiac surgery. Preliminary results with an institutional commitment. *Ann Surg* 1989; 209:736-42
667. Scott WJ, Rode R, Castelmain B, et al. Efficacy, complications, and cost of a comprehensive blood conservation program for cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103:1001-7
668. Monk TG, Goodnough LT. Blood conservation strategies to minimize allogenic blood use in urologic surgery. *Am J Surg* 1995; 170(Suppl):69-73
669. Scott WJ, Kessler R, Wernly JA. Blood conservation in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1990; 50:843-51
670. Goodnough LT, Soegiarso RW, Geha AS. Blood lost and blood transfusion in coronary artery bypass graft operation as implications for blood transfusion and blood conservation strategies. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 177:345-51
671. Helm RE, Rosengart TK, Gomez M, et al. Comprehensive multimodality blood conservation: 100 consecutive CABG operations without transfusion. *Ann Thorac Surg* 1998; 65:125-36
672. Boonstra PW, Van Imhoff GW, Eysman L, et al. Reduced platelet activation and improved hemostasis after controlled cardiotomy suction during clinical membrane oxygenator perfusions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89:900-6
673. Brooker RF, Brown WR, Moody DM, et al. Cardiotomy suction: a major source of brain lipid emboli during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1998; 65:1651-5
674. Sakert T, Gill W, Rosenberg I, et al. Cell saver efficacy for routine coronary artery bypass surgery. *Perfusion* 1996; 11:71-7
675. Eichert I, Isgro F, Kiessling AH, Saggau W. Cell saver, ultrafiltration and direct tranfuion: comparative study of three blod processing techniques. *Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 49:149-52
676. Kiessling AH, Khalil M, Assaf O, Isgro F, Kretz KU, Saggau W. Blood-air interface during cardiopulmonary bypass. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2004; 12:198-201
677. Merville C, Charlet P, Zerr C, Bricard H. [Effectiveness of the Cell Saver and salvage from ultra filtered extracorporeal circulation in heart surhery]. *J Ann Fr Anesth Reanin* 1991; 10:548-53
678. Schonberger JP, Van Oeveren W, Bredee JJ, Everts PA, DeHaan J, Wildevuur CR. Systemic blood activation during and after autotransfusion. *Ann Thorac Surg* 1994; 57:1256-62
679. Nataf P, Jault F, Vaissier E, et al. [Systemic preoperative use of an autotransfusion system in heart surgery. A prospective and comparative study in 283 patients. *J Arch Mal Coeur Vaiss* 1989; 82:1869-73
680. Westerberg M, Bengtsson A, Jeppsson A. Coronary surgery withput cardiotomy suction and autotransfusion reduces the postoperative systemic inflammatory response. *Ann Thorac Surg* 2004; 78:54-9
681. De Haan J, Boonstra PW, Monnik SH, Ebels T, Van Oeveren W. Retransfusion of suctioned blood during cardiopulmonary bypass impairs hemostasis. *Ann Thorac Surg* 1995;59:901-7

682. Wipoth BH, Volken U, Pfaffi T, et al. [Quantitative and qualitative analysis of various blood-preserving measures in heart surgery. *J Schwitz Med Wochenschr* 1990; 120:817-22
683. Okies JE, Goodnight SH, Litchford B, Connell RS, Starr A. Effects of infusion of cardiomy suction blood during extracorporeal circulation for coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977; 74:440-4
684. Dietrich W, Barankay A, Dilthey G, Mitto HP, Richter JA. Reduction of blood utilization during myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97:213-9
685. Daane CR, Golab HD, Meeder JH, Wijers MJ, Bogers AJ. Processing and transfusion of residual cardiopulmonary bypass volume: effects on haemostasis, complement activation, postoperative blood loss and transfusion volume. *Perfusion* 2003; 18:115-21
686. Dial S, Nguyen D, Menzies D. Autotransfusion of shed mediastinal blood: a risk factor for mediastinal after cardiac surgery? Results of a cluster investigation. *Chest* 2003; 124:1847-51
687. Martin J, Robitaille D, Perrault LP, et al. Reinfusion of mediastinal blood after heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 120:499-504
688. Dalrymple-Hay MJ, Pack L, Deakin CD, et al. Autotransfusion of washed shed mediastinal fluid decreases the requirement for autologous blood transfusion following cardiac surgery: a prospective randomized trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15:830-4
689. Body SC, Birmingham J Parks R, et al. Safety and efficacy of shed mediastinal blood transfusion after cardiac surgery: a multicenter observational study. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1999; 13:410-6
690. Komiya T, Ban K, Ymazaki K, Date O, Nakamura T, Kanzaki Y. [Blood conservation effect and safety of shed mediastinal blood autotransfusion after cardiac surgery]. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 46:961-5
691. Vertrees RA, Conti VR, Lick SD, Zwischenberger JB, McDaniel LB, Shulman G. Adverse effects of postoperative infusion of shed mediastinal blood. *Ann Thorac Surg* 1996; 62:717-23
692. De Varennes B, Nguyen D, Denis F, Ergina P, Latter D, Morin JE. Reinfusion of mediastinal blood in CABG patients: impact on homologous transfusion and rate of re-exploration. *J Card Surg* 1996; 11:387-95
693. Morris JJ, Tan YS. Autotransfusion is there a benefit in a current practice of aggressive blood conservation? *Ann Thorac Surg* 1994; 58:502-8
694. Ward HB, Smith RR, Landis KP, Nemzek TG, Dalmasso AP, Swaim WR. Prospective, randomized trial of autotransfusion after routine cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1993; 56:137-41
695. Roberts SR, Early GL, Brown B, Hannah H III, McDonald HL. Autotransfusion of unwashed mediastinal shed blood fails to decrease banked blood requirements in patients undergoing aortocoronary bypass surgery. *Am J Surg* 1991; 162:477-80
696. Ovrum E, Holen EA, Lindstein Ringdal MA. Elective coronary artery bypass surgery without homologous blood transfusion. Early results with an inexpensive blood conservation program. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 25:13-8
697. Eng J, Kay PH, Murday AJ, et al. Postoperative autologous transfusion in cardiac surgery. A prospective, randomized study. *Eur J Cardiothorac Surg* 1990; 4:595-600
698. Page R, Russell GN, Fox MA, Fabri BM, Lewis I, Williets T. Hard-shed cardiomy reservoir for reinfusion of shed mediastinal blood. *Ann Thorac Surg* 1989; 48:514-7

699. Thurere RL, Lytle BW, Cosgrove DM, Loop FD. Autotransfusion following cardiac operations: a randomized, prospective study. *Ann Thorac Surg* 1979; 27:500-7
700. Schaff HV, Hauer JM, Bell WR, et al. Autotransfusion of shed mediastinal blood after cardiac surgery: a prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978; 75:632-41
701. Szczerkowski P. [The effect of reinfusion of mediastinal blood drained after coronary surgery on coagulation, fibrinolysis and volume of blood products transfused]. *Ann Acad Med Stetin* 2003; 49:247-58
702. Schmidt H, Mortensen PE, Folsgaard SL, Jensen EA. Autotransfusion after coronary artery bypass grafting halves the number of patients needing blood transfusion. *Ann Thorac Surg* 1996; 61:1177-81
703. Sherman MM, Dobnik DB, Dennis RC, Berger RL. Autologous blood transfusion during cardiopulmonary bypass. *Chest* 1976; 70:592-5
704. Laub GW, Dharan M, Riebman JB, et al. The impact of intraoperative autotransfusion on cardiac surgery. A prospective randomized double-blind study. *Chest* 1993; 104:686-9
705. Wahl GW, Feins RH, Alfieres G, Bixby K. Reinfusion of shed blood after coronary artery operation causes elevation of cardiac enzyme levels. *Ann Thorac Surg* 1992; 53:625-7
706. Spanier T, Tector K, Schwartz G, et al. Endotoxin in pooled pericardial blood contributes to the systemic inflammatory response during cardiac surgery. *Perfusion* 2000; 15:427-31
707. Philippou H, Adami A, Davidson SJ, Pepper JR, Burman JF, Lane DA. Tissue factor is rapidly elevated in plasma collected from the pericardial cavity during cardiopulmonary bypass. *Thromb Haemost* 2000; 84:124-8
708. 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
709. Appelblad M, Engstrom G. Fat contamination of pericardial suction blood and its influence on in vitro capillary-pore flow properties in patients undergoing routine coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124:377-86
710. Moody DM, Brown WR, Challa VR, Stump DA, Reboussin DM, Legault C. Brain microemboli associated with cardiopulmonary bypass: a histologic and magnetic resonance imaging study. *Ann Thorac Surg* 1995; 59:1304-7
711. Borowiec JW, Bozdayi M, Jramillo A, Nilsson L, Venge P, Henze A. Influence of two blood conservation techniques (cardiotomy reservoir versus cell-saver) on biocompatibility of the heparin coated cardiopulmonary bypass circuit during coronary revascularization surgery. *J Card Surg* 1997; 12:190-7
712. Yoda M, Nonoyama M, Shimakura T. [Safety and efficacy of autologous blood donation before elective off-pump coronary artery bypass grafting]. *J Kyobu Geka* 2004; 57:367-9
713. Yoda M, Nonoyama M, Shimakura T. Autologous blood donation before elective off-pump coronary artery bypass grafting. *Surg Today* 2004; 34:21-3
714. Jovin IS, Stelzing JC, et al. Post-operative course of coronary artery bypass surgery patients who pre-donate autologous blood. *Int J Cardiol* 2003; 92:235-9
715. Maze Y, Yoda M, Katayama Y, Kimura M, Shomura S. [Preoperative autologous blood donation in patients undergoing open heart surgery]. *J Kyobu Geka* 2003; 56:765-7
716. Kiyama H, Ohshima N, Imazeki T, Yanmada T. Autologous blood donation with recombinant human erythropoietin in anemic patients. *Ann Thorac Surg* 1999; 68:1652-6

717. Lewis CE, Hiratzka LF, Woods SE, Hendy MP, Engel AM. Autologous blood transfusion in elective cardiac valve operations. *J Card Surg* 2005; 20:513-8
718. Dietrich W, Thuermel K, Heyde S, Busley R, Berger K. Autologous blood donation in cardiac surgery: reduction of allogenic blood transfusion and cost-effectiveness. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005; 19:589-96
719. Kulier AH, Gombotz H, Fuchs G, Vuckovic U, Metzler H. Subcutaneous recombinant human erythropoietin and autologous blood donation before coronary artery bypass surgery. *Anesth Analg* 1993; 76:102-6
720. Schved JF. Preoperative autologous blood donation: a therapy that needs to be scientifically evaluated. *Transf Clin Biol* 2005; 12:365-9
721. Walpoth BH, Eggensperger N, Hauser SP, et al. Effects of unprocessed and processed cardiopulmonary bypass blood retransfused into patients after cardiac surgery. *Int J Artif Organs* 1999; 22:210-6
722. Dalrymple-Hay MJ, Dawkins S, Pack L, et al. Autotransfusion decreases blood usage following cardiac surgery- a prospective randomized trial. *Cardiovasc Surg* 2001; 9:184-7
723. Murphy GS, Szokol JW, Nitsun M, et al. The failure of retrograde autologous priming of the cardiopulmonary circuit to reduce blood use after cardiac surgical procedures. *Anesth Analg* 2004; 98:1201-7
724. Montenegro LM, Greeley WJ. Pro: the use of modified ultrafiltration during pediatric cardiac surgery is a benefit. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1998; 12:480-2
725. Gaynor JW. The effect of modified ultrafiltration on the postoperative course in patients with congenital heart disease. *Senin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2003; 6:128-39
726. Huang H, Yao T, Wang W, et al. Continuous ultrafiltration attenuates the pulmonary injury that follows open heart surgery with cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2003; 76:136-40
727. Berdat PA, Eichenberger E, Ebell J, et al. Elimination of proinflammatory cytokines in pediatric cardiac surgery: analysis of ultrafiltration method and filter type. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 1688-96
728. Kiziltepe U, Uysalel A, Corapcioglu T, Dalva K, Akan H, Akalin H. Effects of combined conventional and modified ultrafiltration in adult patients. *Ann Thorac Surg* 2001; 71:684-93
729. Blanchard N, Toque Y, Trojette F, Quintard JM, Benammar A, Montravers P. Hemodynamic and echocardiographic effects of hemofiltration performed during cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000; 14:393-8
730. Boga M, Islamoglou F, Badak I, et al. The effects of modified hemofiltration on inflammatory mediators and cardiac performance in coronary artery bypass grafting. *Perfusion* 2000; 15:143-50
731. Grunenfelder J, Zund G, Schoeberlein A, et al. Modified ultrafiltration lowers adhesion molecule and cytokine levels after cardiopulmonary bypass without clinical relevance in adults. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 17:77-83
732. Tassani P, Richter JA, Eising GP, et al. Influence of combined zero-balanced and modified ultrafiltration on the systemic inflammatory response during coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1999; 13:285-91
733. Babka RM, Petress J, Briggs R, Helsal R, Mack J. Conventional haemofiltration during routine coronary bypass surgery. *Perfusion* 1997; 12:187-92

734. Raman JS, Hata M, Bellomo R, Kohchi K, Cheung HL, Buxton BF. Hemofiltration during cardiopulmonary bypass for high risk adult cardiac surgery. *Int J Artif Organs* 2003; 26:753-7
735. Khan NE, De Souza A, Mister R, et al. A randomized comparison of off-pump and on-pump multivessel coronary artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2004; 350:21-8
736. Van Dijk D, Nierich AP, Jansen EW, et al. Early outcome after off-pump versus on-pump coronary bypass surgery: results from a randomized study. *Circulation* 2001; 104:1761-6
737. Angelini GD, Taylor FC, Reeves BC, Ascione R. Early and midterm outcome after off-pump and on-pump surgery in Beating Heart against Cardioplegic Arrest Studies (BHA-CAS 1 and 2): a pooled analysis of two randomized controlled trials. *Lancet* 2002; 359:1194-9
738. Puskas JD, Williams WH, Duke PG, et al. Off-pump coronary artery bypass grafting provides complete revascularization with reduced myocardial injury, transfusion requirements, and length of stay: a prospective randomized comparison of two hundred unselected patients undergoing off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125:797-808
739. Czerny M, Baumer H, Kilo J, et al. Complete revascularization in coronary artery bypass grafting with and without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2001; 71:165-9
740. Cheng DC, Bainbrigge D, Martin JE, Novick RJ. Does off-pump coronary artery bypass reduce mortality, morbidity, and resource utilization when compared with conventional coronary artery bypass? A meta-analysis of randomized trials. *Anesthesiology* 2005; 102:188-203
741. Jones RH. Intraoperative crossover: the well-kept surgical secret to apparent surgical success. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1529-31
742. Porte RJ, Leebeek FW. Pharmacological strategies to decrease transfusion requirements in patients undergoing surgery. *Drugs* 2002; 62:2193-211
743. Jakob H, Campell CD, Qiu ZK, Pick R, Replogue RL. Evaluation of fibrin sealing for cardiovascular surgery. *Circulation* 1984; 70:1138-46
744. Rousou J, Levitsky S, Gonzalez-Lavin L, et al. Randomized clinical trial of fibrin sealant in patients undergoing re-sternotomy or reoperation after cardiac operations. A multi-center study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97:194-203
745. Israel SJ, Israels ED. Development of antibodies to bovine and human factor V in two children after exposure to topical bovine thrombin. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1994; 16:249-54
746. Banninger H, Hardegger T, Tobler A, et al. Fibrin glue in surgery: frequent development of inhibitors of bovine thrombin and human factor V. *Br J Haematol* 1993; 85:528-32
747. Berruyer M, Amiral J, Ffrench P, et al. Immunization by bovine thrombin used with fibrin glue during cardiovascular operations. Development of thrombin and factor V inhibitors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105:892-7
748. Muntean W, Zenz W, Finding K, Zobel G, Beitzke A. Inhibitor to factor V after exposure to fibrin sealant during cardiac surgery in a two-year-old child. *Acta Paediatr* 1994; 83:84-7
749. Ortel TL, Mercer MC, Thames EH, Moore KD, Lawson JH. Immunologic impact and clinical outcomes after surgical exposure to bovine thrombin. *Ann Surg* 2001; 233:88-96
750. Beierlein W, Scheule AM, Dietrich W, Ziemer G. Forty years of clinical aprotinin use: a review of 124 hypersensitivity reactions. *Ann Thorac Surg* 2005; 79:741-8
751. Schlag G, Seifert J. Fibrin sealant, aprotinin, and immune response in children undergoing operations for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116:1082-3

752. Dietrich W, Spath P, Ebell A, Richter JA. Prevalence of anaphylactic reactions to aprotinin: analysis of two hundred forty-eight reexposures to arotinin in heart operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113:194-201
753. Bachet J, Guilmet D. The use of biological glue in aortic surgery. *Cardiol Clin* 1999; 17:779-96;ix-x
754. Seguin JR, Picard E, Frapier JM, Chaptal PA. Aortic valve repair with fibrin glue for type A acute aortic dissection. *Ann Thorac Surg* 1994; 58:304-7
755. Zogno M, La Canna G, Ceconi C, et al. Postinfarction LEFT ventricular free wall rupture: original management and surgical technique. *J Card Surg* 1991; 6:396-9
756. Nakajima T, Kawazoe K, Izumoto H, Kataoka T, Kazui T. Effective use of fibrin glue for aortic dissection. *Ann Thorac Surg* 2005; 79:1793-4
757. Birmingham B. TEE diagnosis of mechanical AVR dysfunction associated with biological glue. *Anesth Analg* 2001; 93:1627-8
758. Borris WJ, Gu J, McGrath LB. Effectiveness of fibrin glue in the reduction of postoperative intrapericardial adhesions. *J Invest Surg* 1996; 9:327-33
759. Bingley JA, Gardner MA, Stafford EG, et al. Late complications of tissue glues in aortic surgery. *Ann Thorac Surg* 2000; 69:1764-8
760. Kazui T, Washiyama N, Bashar AH, et al. Role of biologic glue repair of proximal aortic dissection in the development of early and midterm redissection of the aortic root. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 509-14
761. Hvass U, Chatel D, Frikha I, Pansard Y, Depoix JP, Julliard JM. Left ventricular free wall rupture. Long-term results with a pericardial patch and fibrin glue repair. *Eur J Cardiothorac Surg* 1995; 9:75-6
762. Coletti G, Torracca L, Zogno M, et al. Surgical management of left ventricular free wall rupture after acute myocardial infarction. *Cardiovasc Surg* 1995; 3:181-6
763. Otaki M, Kitamura N. Left ventricular rupture following mitral valve replacement. *Chest* 1993; 104:1431-5
764. Basu S, Marini CP, Bauman FG, et al. Comparative study of biological glues: cryoprecipitate glue, two-component fibrin sealant, and "French" glue. *Ann Thorac Surg* 1995; 60:1255-62
765. Nikolsky E, Mehran R, Halkin A, et al. Vascular complications associated with arteriotomy closure devices in patients undergoing percutaneous coronary procedures: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 15 2004; 44:1200-9
766. Tron C, Koning R, Eltchaninoff H, et al. A randomized comparison of percutaneous suture device versus manual compression for femoral artery hemostasis after PTCA. *J Interv Cardiol* 2003; 16:217-21
767. Crocker CH, Cragun KT, Timini FK, et al. Immediate ambulation following diagnostic coronary angiography procedures utilizing a vascular closure device (The Closer). *J Invas Cardiol* 2002; 14:728-32
768. Chamberlin JR, Lardi AB, McKeever LS, et al. Use of vascular sealing devices (VasoSeal and Perclose) versus assisted manual compression (Femostop) in transcatheter coronary interventions requiring abciximab (ReoPro). *Catheter Cardiovasc Interv* 1999; 47:143-8
769. Muller DW, Shamir KJ, Ellis SG, Topol EJ. Peripheral vascular complications after conventional and complex percutaneous coronary interventional procedures. *Am J Cardiol* 1992; 69:63-8

770. Eggebrecht H, Haude M, Woertgen U, et al. Systematic use of a collagen-based vascular closure device immediately after cardiac catheterization procedures in 1,317 consecutive patients. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002; 57:486-95
771. Sanborn TA, Gibbs HH, Brinker JA, Knopf WD, Kosinski EJ, Roubin GS. A multicenter randomized trial comparing a percutaneous collagen hemostasis device with conventional manual compression after diagnostic angiography and angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:1273-9
772. Juran NB, Rouse CL, Smith DD, O'Brien MA, DeLuca SA, Sigmon K. Nursing interventions to decrease bleeding at the femoral access site after percutaneous coronary intervention. SANDBAG Nursing Coordinators. Standards of Angioplasty Nursing Techniques to Diminish Bleeding Around the Groin. *Am J Crit Care* 1999; 8:303-13
773. Scher KS. Unplanned reoperation for bleeding. *Am Surg* 1996; 62:52-5
774. Hall TS, Sines JC, Spotnitz AJ. Hemorrhage related reexploration following open heart surgery: the impact of preoperative and post-operative coagulation testing. *Cardiovasc Surg* 2002; 10:146-53
775. Tsujinaka T, Itoh T, Uemura Y, Sakon M, Kambayashi J, Mori T. Clinical application of a new in vitro bleeding time device on surgical patients. *Jpn J Surg* 1988; 18:430-7
776. Barber A, Green D, Galluzzo T, Tsao CH. The bleeding time as a preoperative screening test. *Am J Med* 1985; 78:761-4
777. Peterson P, Hayes TE, Arkin CF, et al. The preoperative bleeding time tests lacks clinical benefit: College of American Pathologists' and American Society of Clinical Pathologists' position article. *Arch Surg* 1998; 133:134-9
778. Ferraris VA, Ferraris SP, Singh A. Operative outcome and hospital cost. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115:593-602; discussion 602-3
779. CCorwin H, Parsonnet K, Gettinger A, RBC transfusion IN the ICU. Is there a reason? *Chest* 1995; 108:767-71
780. Foulke G, Harlow D. Effective measures for reducing blood loss from diagnostic laboratory tests in intensive care unit patients. *Crit Care Med* 1989; 17:1143-5
781. Smoller B, Kruskall M, Horowitz G. Reducing adult phlebotomy blood loss with the use of pediatric-sized blood collection tubes. *Am J Clin Pathol* 1989; 91:701-3
782. Rosengart TK, Helm RE, DeBois WJ, Garcia N, Krieger KH, Isom OW. Open heart operations without transfusion using a multimodality blood conservation strategy in 50 Jehovah's Witness patients: implications for a "bloodless" surgical technique. *J Am Coll Surg* 1997; 184:618-29
783. Hay WJ, Brockway J, Eyzaguirre M. Neonatal pulse oximetry: accuracy and reability. *Pediatrics* 1989; 83:717-22
784. Zimmerman J, Dellinger R. Initial evaluation of a new intra-arterial blood gas system in humans. *Crit Care Med* 1993; 21:495-500
785. Silver M, Jubran H, Stein S, McSweeney T, Jubran F. Evaluation of a new blood-conserving arterial line system for patients in intensive care units. *Crit Care Me* 1993; 21:507-11
786. Peruzzi W, Parker M, Lichenthal P, Cochran-Zul C, Toth B, Blake M. A clinical evaluation of a blood conservation device in medical intensive care unit patients. *Crit Care Med* 1993; 21:501-6
787. Civetta J, Hudson-Civetta J. Maintaining quality of care while reducing charges in the ICU. Ten ways. *Ann Surg* 1985; 202:524-32

788. Cannon MA, Beattle C, Speroff T, France D, Mistak B, Drinkwater D. The economic benefit of organizational restructuring of the cardiothoracic intensive care unit. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003; 17:565-70
789. Goodnough LT, Despotis GJ. Establishing practice guidelines for surgical blood management. *Am J Surg* 1995; 170(Suppl):16-20
790. McDonnell Norms Group. Enhancing the use of clinical guidelines: a social norms perspective. *J Am Coll Surg* 2006; 202:826-36
791. Nuttall GA, Oliver WC, Santrach PJ, et al. Efficacy of a simple intraoperative transfusional algorithm for nonerythrocyte component utilization after cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 2001; 94:773-81;discussion 775A-6A
792. Royston D, Von Kier S. Reduced haemostatic factor transfusion using heparinase-modified thrombelastography during cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* 2001; 86:575-8
793. Avidan MS, Alcock EL, Da Fonsera J, et al. Comparison of structured use 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
794. Despotis GJ, Grishaber JE, Goodnough LT. The effect of an intraoperative treatment algorithm on physicians' transfusion practice in cardiac surgery. *Transfusion* 1994; 34:290-6
795. Shore-Lesserson L, Manspeitzer HE, De Perio M, Francis S, Vela-Cantos F, Ergin MA. Thromboelastography-guided transfusion algorithm reduces transfusion in complex cardiac surgery. *Anesth Analg* 1999; 88:312-9
796. Capraro L, Kuitnunen A, Salmenpera M, Kekomaki R. On-site coagulation monitoring does not affect hemostatic outcome after cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45:200-6
797. Blumenthal D, McAlearney AS. Improving clinical practice: total quality management and the physician. 1st ed. San Francisco: Jossey-Bass Publishers, 1995
798. Cohn LH, Rosborough D, Fernandez J. Reducing costs and length of stay and improving efficiency and quality of care in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1997; 64(Suppl):58-60; discussion 80-2
799. O'Connor GT, Plume SK, Olmstead EM, et al. A regional prospective study of in-hospital mortality associated with coronary artery bypass grafting. The Northern New England Cardiovasc Disease Study Group. *JAMA* 1991; 266:803-9
800. O'Connor GT, Plume SK, Olmstead EM, et al. Multivariate prediction of in-hospital mortality associated with coronary artery bypass graft surgery. Northern New England Cardiovasc Disease Study Group. *Circulation* 1992; 85:2110-8
801. Kasper JF, Plume SK, O'Connor GT. A methodology for QI in the coronary artery bypass grafting procedure involving comparative process analysis. *QRB Qual Rev Bull* 1992; 18:129-33
802. Nugent WC, Schults WC. Playing by the numbers: how collecting outcomes data changed by life. *Ann Thorac Surg* 1994; 58:1866-70
803. Nugent WC. Benchmarking cardiac surgery: a regional initiative to improve outcomes. Interview by Reggi Veatch. *Qual Lett Healthcare Lead* 1994; 6:11-3
804. O'Connor GT, Plume SK, Olmstead EM, et al. A regional intervention to improve the hospital mortality associated with coronary artery bypass graft surgery. The Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *JAMA* 1996; 275:841-6

805. Caputo RP, ho KK, Stoler RC, et al. Effect of continuous quality improvement analysis on the delivery of primary percutaneous transluminal coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1997; 79:1159-64
806. Goodnough LT, Shander A, Brecher ME. Transfusion medicine: looking to the future. *Lancet* 2003; 361:161-9
807. AuBuchon JP, Birkmeyer JD, Busch MP. Safety of the blood supply in the United States: opportunities and controversies. *Ann Intern Med* 1997; 127:904-9
808. Yomtonian R, Lazarus HM, Goodnough LT, Hirschler NV, Morrissey AM, Jacobs MR. A prospective microbiologic surveillance program to detect and prevent the transfusion of bacterially contaminated platelets. *Transfusion* 1993; 33:902-9
809. Heddle NM, Klama LN, Griffith L, Roberts R, Shukla G, Kelton JG. A prospective study to identify the risk factors associated with acute reactions to platelet and red cell transfusions. *Transfusion* 1993; 33:794-7
810. Yazer MH, Podlosky L, Clarke G, Nahirniak SM. The effect of prestorage WBC reduction on the rates of febrile non-hemolytic transfusion reactions to platelet concentrates and RBC. *Transfusion* 2004; 44:10-5
811. Paglino JC, Pomper GJ, Fisch GS, Champion MH, Snyder EL. Reduction of febrile but not allergic reactions to RBCs and platelets after conversion to universal prestorage leukoreduction. *Transfusion* 2004; 44:16-24
812. King KE, Shirey RS, Thoman SK, Bensen-Kennedy D, Tanz WS, Ness PM. Universal leukoreduction decreases the incidence of febrile nonhemolytic transfusion reactions to RBCs. *Transfusion* 2004; 44:25-9
813. Pineda AA, Taswell HF. Transfusion reactions associated with anti-IgA antibodies: report of four cases and review of the literature. *Transfusion* 1975; 15:10-5
814. Linden JV, Paul B, Dressler KP. A report of 104 transfusion errors in New York State. *Transfusion* 1992; 32:601-6
815. Wallis JP, Chapman CE, Orr KE, Clark SC, Forty JR. Effect of WBC reduction of transfused RBCs on postoperative infection rates in cardiac surgery. *Transfusion* 2002; 42:1127-34
816. Silliman CC, Paterson AJ, Dickey WO, et al. The association of biologically active lipids with the development of transfusion-related acute lung injury: a retrospective study. *Transfusion* 1997; 37:719-26
817. Mueller-Eckhardt C. Post-transfusion purpura. *Br J Haematol* 1986; 64:419-24
818. Linden JV, Wagner K, Voytovich AE, Sheehan J. Transfusion errors in New York State: an analysis of 10 years' experience. *Transfusion* 2000; 40:1207-13
819. Relman AS. Assessment and accountability: the third revolution in medical care. *N Engl Med* 1988; 319:1220-2
820. Hill SE, Van Wermeskerken GK, Lardenoye JW, et al. Intraoperative physiologic variables and outcome in cardiac surgery: part I. In-hospital mortality. *Ann Thorac Surg* 2000; 69:1070-6
821. Stehling L, Zauder HL. Acute normovolemic hemodilution. *Transfusion* 1991; 31:857-68
822. Wu WC, Rathore SS, Wang Y, Radford MJ, Krumholz HM. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001; 345:1230-6
823. Dial S, Delabays E, Albert M, et al. Hemodilution and surgical hemostasis contribute significantly to transfusion requirements in patients undergoing coronary artery bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130:654-61

824. Herwaldt LA, Swartzendruber SK, Zimmerman B, Scholz DA, Franklin J, Caldarone CA. Hemorrhage after coronary artery bypass graft procedures. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24:44-50
825. Khanna MP, Hebert PC, Fergusson DA. Review of the clinical practice literature on patient characteristics associated with perioperative allogenic red blood cell transfusion. *Transfus Med Rev* 2003; 17:110-9
826. Litmathe J, Boeken U, Feindt P, Gams E. Predictors of homologous blood transfusion for patients undergoing open heart surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 51:17-21
827. Parolari A, Antona C, Gerometta P, et al. The effect of "high dose" aprotinin and other factors on bleeding and revisions for bleeding in adult coronary and valve operations: an analysis of 2190 patients during a five-year period (1987-1991). *Eur J Cardiothorac Surg* 1995; 9:77-82
828. Park KG, Patel MA, Dekker R, et al. Multivariate predictors of blood product use in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003; 17:176-81
829. Schwann TA, Habib RH, Zacharias A, et al. Effects of body size on operative, intermediate, and long-term outcomes after coronary artery bypass operation. *Ann Thorac Surg* 2001; 71:51-30; discussion 530-1
830. Parolari A, Antona C, Rona P, et al. The effect of multiple blood conservation techniques on donor blood exposure in adult coronary and valve surgery performed with a membrane oxygenator: a multivariate analysis on 1310 patients. *J Card Surg* 1995; 10:227-35
831. Carson JL, Noveck H, Berlin JA, Gould SA. Mortality and morbidity in patients with very low postoperative Hb levels who decline blood transfusion. *Transfusion* 2002; 42:812-8
832. Liu B, Belboul A, Larsson S, Roberts D. Factors influencing haemostasis and blood transfusion in cardiac surgery. *Perfusion* 1996; 11:131-43
833. Surgenor DM, Wallace EL, Churchill WH, Hao SH, Chapman RH, Collins JJ Jr. Red cell transfusions in coronary artery bypass surgery (DRGs 106 and 107). *Transfusion* 1992; 32:458-64
834. Yamak B, Iscan Z, Mavitas B, et al. Low-dose oral anticoagulation and antiplatelet therapy with St. Jude Medical heart valve prosthesis. *J Heart Valve Dis* 1999; 8:665-73
835. McDonald SB, Renna M, Spitznagel EL, et al. Preoperative use of enoxaparin increases the risk of postoperative bleeding and re-exploration in cardiac surgery patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005; 19:4-10
836. Ascione R, Ghosh A, Rogers CA, Cohen A, Monk C, Angelini GD. In-hospital patients exposed to clopidogrel before coronary artery bypass graft surgery: a word of caution. *Ann Thorac Surg* 2005; 79:1210-6
837. Pivalizza EG, Warters RD, Gottschalk LI, Luehr SL, Hartwell EA. Clopidogrel and platelet transfusion in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Anaesthesia* 2003; 58:603-4
838. Silvestry SC, Smith PK. Current status of cardiac surgery in the abciximab-treated patient. *Ann Thorac Surg* 2000; 70(Suppl):12-9
839. Dyke C, Bhatia D. Inhibitors of the platelet receptor glycoprotein IIb-IIIa and complications during percutaneous coronary revascularization. Management strategies for the cardiac surgeon. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1999; 40:505-16
840. Dyke CM. Safety of glycoprotein IIb-IIIa inhibitors: a heart surgeon's perspective. *Am Heart J* 1999; 138:307-16

841. Clark SC, Vitale N, Zacharias J, Forty J. Effect of low molecular weight heparin (fragmin) on bleeding after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2000; 69:762-5
842. Myhre U, Stenseth R, Karevold A, et al. Bleeding following coronary surgery after preoperative low-molecular-weight heparin. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2004; 12:3-6
843. Lemmer JH Jr. Clinical experience in coronary bypass surgery for abcixicab-treated patients. *Ann Thorac Surg* 2000; 70(Suppl):33-7
844. Hein OV, Von Heymann C, Mongera S, Konertz W, Ziemer S, Spies C. Protracted bleeding after hirudin anticoagulation for cardiac surgery in a patient with HIT II and chronic renal failure. *Artif Organs* 2005; 29:507-10
845. Shah AC, Genoni M, Niederhauser U, Maloigne M, Turina M. [R-hirudin (lepirudin, refludan) as an alternative anticoagulant in heparin-induced thrombocytopenia during cardiopulmonary bypass connection. *J Schwitz Med Wochenschr* 2000; 130:896-9
846. Kwapisz MM, Schindler E, Muller M, Akinturk H. Prolonged bleeding after cardiopulmonary bypass with recombinant hirudin in heart transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16:256-7
847. Skubas NJ, Despotis GJ, Vlasnic JJ, Moon MR. Preoperative use of enoxaparin and tirofiban: possible association with increased bleeding postbypass. *Anesthesiology* 1999; 91:869-72
848. Berkowitz SD, Stinnett S, Cohen M, Fromell GJ, Bigonzi F. Prospective comparison of hemorrhagic complications after treatment with enoxaparin versus unfractionated heparin for unstable angina pectoris or non-ST-segment elevation for unstable angina pectoris or non-ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2001; 88:1230-34
849. Ng HJ, Koh LP, Lee LH. Successful control of postsurgical bleeding by recombinant factor VIIa in a renal failure patient given low molecular weight heparin and aspirin. *Ann Hematol* 2003; 82:257-8
850. Lee LY, DeBois W, Krieger KH, et al. The effects of platelet inhibitors on blood use in cardiac surgery. *Perfusion* 2002; 17:33-7
851. Dyke CM, Bhatia D, Lorenz TJ, et al. Immediate coronary artery bypass surgery after platelet inhibition with eptifibatide: results from PURSUIT. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrelin Therapy. *Ann Thorac Surg* 2000; 70:866-71;discussion 871-2
852. Lemmer JH Jr, Metzdorff MT, Krause AH Jr, Martin MA, Okies JE, Hill JG. Emergency coronary artery bypass graft surgery in abciximab-treated patients. *Ann Thorac Surg* 2000; 69:90-5
853. Marso SP, Bhatt DL, Roe MT, et al. Enhanced efficacy of eptifibatide administration in patients with acute coronary artery bypass syndrome requiring in-hospital coronary artery bypass grafting. PURSUIT Investigators. *Circulation* 2000; 102:2952-8
854. Sethi GK, Copeland JG, Goldman S, Moritz T, Zadina K, Henderson WG. Implications of preoperative administration of aspirin in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Department of Veterans Affairs Cooperative Study on Antiplatelet Therapy. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:15-20
855. Kallis P, Tooze JA, Talbot S, Cowans D, Bevan DH, Treasure T. Preoperative aspirin decreases platelet aggregation and increases postoperative blood loss- a prospective, randomized, placebo controlled, double-blind clinical trial in 100 patients with chronic stable angina. *Eur J Cardiothorac Surg* 1994; 8:404-9
856. Taggart DP, Siddiqui A, Wheatley DJ. Low-dose preoperative aspirin therapy, postoperative blood loss and transfusion requirements. *Ann Thorac Surg* 1990; 50:424-8

857. Pang JT, Fort S, Della Siega A, Cohen EA. Emergency coronary artery bypass surgery in the era of glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist use. *J Card Surg* 2002; 17:425-31
858. Goldman S, Copeland J, Moritz T, et al. Starting aspirin therapy after operation. Effects on early graft patency. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *Circulation* 1991; 84:520-6
859. Bashein G, Nessly ML, Rice AL, Counts RB, Misbach GA. Preoperative aspirin therapy and reoperation for bleeding after coronary artery bypass surgery. *Arch Intern Med* 1991; 151:89-93
860. Aris A, Pisciotto AV, Hussey CV, Gale H, Lepley D. Open-heart surgery in von Willebrand's disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975; 69:183-7
861. Welsby IJ, Monroe DM, Lawson JH, Hoffmann M. Recombinant activated factor VII and the anaesthetist. *Anaesthesia* 2005; 60:1203-12
862. Nakagawa M, Okuno M, Okamoto N, Fujino H, Kato H. Bernard-Soulier syndrome associated with 22q11.2 microdeletion. *Am J Med Genet* 2001; 99:286-8
863. Gerritsen SW, Akkerman JW, Sixma JJ. Correction of the bleeding time in patients with storage pool deficiency by infusion of cryoprecipitate. *Br J Haematol* 1978; 40:153-60
864. Lederer DJ, Kawut SM, Sonett JR, et al. Successful bilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis associated with the Hermansky-Pudlak syndrome. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24:1697-9
865. Demirkiran O, Utku T, Urkmez S, Dikmen Y. Chediak-Higashi syndrome in the intensive care unit. *Paediatr Anaesth* 2004; 14:685-8
866. Miyatake T, Matsui Y, Koyama M, Watanabe T, Yamada S, Yasuda K. Cardiac surgery for a patient with familial lecithin: cholesterol acyltransferase deficiency. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 53:317-9
867. DeBois W, Liu J, Lee L, et al. Cardiopulmonary bypass in patients with pre-existing coagulopathy. *J Extra Corpor Technol* 2005; 37:15-22
868. Palanzo DA, Sadr FS. Coronary artery grafting in a patient with haemophilia B. *Perfusion* 1995; 10:265-70
869. Cartmill TB, Castaldi PA, Halliday EJ. Cardiac-valve surgery in factor-VII deficiency. *Lancet* 1968; 1:752-3
870. Hilgartner M, Engle AM, Redo SF. Cardiac surgery in patients with plasma thromboplastin antecedent (P.Ta.) deficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1965; 49:974-81
871. Brunken R, Follette D, Wittig J. Coronary artery bypass in hereditary factor XI deficiency. *Ann Thorac Surg* 1984; 38:406-8
872. MacKinlay N, Taper J, Renisson F, Rickard K. Cardiac surgery and catheterization in patients with haemophilia. *Haemophilia* 2000; 6:84-8
873. Cmolik BL, Spero JA, Magovern GJ, Clark RE. Redo cardiac surgery: late bleeding complications from topical thrombin-induced factor V deficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105:222-8
874. Mohr R, Golan M, Martinowitz U, Rosner E, Goor DA, Ramot B. Effect of cardiac operation on platelets. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 92:434-41
875. Marumoto A, Ashida Y, Kuroda H, et al. Mitral valve repair for mitral insufficiency due to ineffective endocarditis in a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 11:48-50

876. Oba J, Aoki H, Yoshida T, Kanaoka T, Oe K. Mitral valve replacement in a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 48:129-31
877. Richards KM, Ferraris VA. Mitral valve replacement in a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura: preoperative treatment with danazol. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1991; 32:840-2
878. Bennett J, Kolodziej M. Disorders of platelet function. *Dis Month* 1992; 38:581-631
879. Ferraris VA, Ferraris SP. Risk factor for postoperative morbidity. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111:731-41
880. Sellam N, Intonti MA, Ivert T. Reoperations for bleeding after coronary artery bypass procedures during 25 years. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 11:521-7
881. Mathew J, Abreo G, Namburi K, Narra L, Franklin C. Results of surgical treatment for infective endocarditis in intravenous drug users. *Chest* 1995; 108:73-7
882. Ralph-Edwards A, David TE, Bos J. Infective endocarditis in patients who had replacement of the aortic root. *Ann Thorac Surg* 1994; 58:429-33
883. Kaplan M, Cimen S, Kut MS, Demirtas MM. Cardiac operations for patients with chronic liver disease. *Heart Surg Forum* 2002; 5:60-5
884. Baele PL, Ruiz-Gomez J, Londot C, Sauvage M, Van Dyck MJ, Robert A. Systematic use of aprotinin in cardiac surgery: influence on total homologous exposure and hospital cost. *Acta Anaesthesiol Belg* 1992; 43:103-12
885. Knutson JE, Deering JA, Hall FW, et al. Does intraoperative hetastarch administration increase blood loss and transfusion requirements after cardiac surgery? *Anesth Analg* 2000; 90:801-7
886. Sandrelli L, Pardini A, Lorusso R, Sala ML, Licenziati M, Alfieri O. Impact of autologous blood predonation on a comprehensive blood conservation program. *Ann Thorac Surg* 1995; 59:730-5
887. Shore-Lesserson L. Monitoring anticoagulation and hemostasis in cardiac surgery. *Anesthesiol Clin North Am* 2003; 21:511-26
888. Goodnough LT, Despotis GJ. Future directions in utilization review: the role of transfusion algorithms. *Transfus Sci* 1998; 19:97-105
889. Spiess BD, Gillies BS, Chandler W, Verrier E. Changes in transfusion therapy and reexploration rate after institution of a blood management program in cardiac surgical patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1995; 9:168-73
890. Despotis GJ, Joist JH, Hogue CW Jr, et al. More effective suppression of hemostatic system activation in patients undergoing cardiac surgery by heparin dosing based on heparin blood concentrations rather than ACT. *Thromb Haemost* 1996; 76:902-8
891. Scott BH, Seifert FC, Grimson R. Blood transfusion is associated with increased with increased resource utilization, morbidity and mortality in cardiac surgery. *Ann Card Anaesth* 2008; 11:15-19
892. Oliver E, Ventura JL. Relationships among haemoglobin level, packed red cell transfusion and clinical outcomes in patients after cardiac surgery. *Intensive Care Med* 2009; 35:1548-1555
893. Weightman WM, Gibbs NM, Sheminant MR, Newman MA, Grey DE. Moderate exposure to allogenic blood products is not associated with reduced long-term survival after surgery for coronary artery disease. *Anesthesiology* 2009; 111:327-333

894. Whitson BA, Huddleston SJ, Savik K, Shumway SJ. Risk of Adverse Outcomes Associated With Blood Transfusion After Cardiac Surgery Depends on the Amount of Transfusion. *J Surg Res* 2010; 158:20-7
895. Arora RC, Legare JF, Buth KJ, Sullivan JA, Hirsch GM. Identifying patients at risk of intraoperative and postoperative transfusion in isolated CABG: toward selective conservation strategies. *Ann Thorac Surg* 2004; 78:1547-1554
896. Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task Force, Ferraris VA, Ferraris SP, Saha SP, Hessel EA, Haan CK, Royston BD, Bridges CR, Higgins RS, Despotis G, Brown JR, Society of Cardiovascular Anesthesiologists Special Task Force on Blood Transfusion, Spiess BD, Shore-Lesserson L, Stafford-Smith M, Mazer CD, Bennett-Guerrero E, Hill SE, Body S. Perioperative blood transfusion and blood conservation in cardiac surgery: the Society of Thoracic Surgeons and the Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists clinical practice guideline. *Ann Thorac Surg* 2007; 83:S27-S86
897. Vretzakis G, Kleitsaki A, Stamoulis K, Dragoumanis Ch, Tasoudis V, Kyriakaki K, Microulis D, Giannoukas A, Tsilimingas N. The impact of fluid restriction policy in reducing the use of red blood cells in cardiac surgery. *Acta Anaesth Belg* 2009; 60:221-228
898. Rogers MA, Blumberg N, Saint S, Langa KM, Nallamotheu BK. Hospital variation in transfusion and infection after cardiac surgery: a cohort study. *BMC Med* 2009; 7:37
899. Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. *Anesthesiology* 2006; 105:198-208