

## STRATEGIA REDUCERII UTILIZĂRII COMPONENTELOR SANGUINE ÎN CHIRURGIA CARDIACĂ CU CIRCULAȚIA EXTRACORPORALĂ LA COPIII CU GREUTATEA MAI MICĂ DE 10 KG

Eugeniu Vârlan, chirurg-perfuziolog, Liviu Maniuc, Iurie Guzman dr. în med., conf. cerc.,  
Pavel Borș, dr. în med., Dumitru Tîrîța, rezident,  
Aureliu Batrînac, dr. în șt. med., conf. cercet. Departamentul cardiochirurgie,  
IMSP Spitalul Clinic Republican  
*eugen\_virlan@yahoo.com, tel. 079888570*

### Rezumat

**Scopul:** de a investiga care sunt condițiile pentru gestionarea cu succes a by-passului cardiopulmonar (BCP) la copiii cu greutate mică, fără sau cu transfuzarea unei cantități minim posibilă de sânge. În perioada octombrie 2012 și octombrie 2014 au fost operați 150 de pacienți cu boli cardiace congenitale, cu greutatea mai mică de 10 kg, folosind oxigenatoare cu filtru arterial încorporate sau anexat. Cantitatea de volum de priming a fost mai mică de 300 ml. Activitatea microembolilor gazoși (GME) în segmentul oxigenator / filtru a fost examinată folosind *Hatteland CMD20 Microemboli Counter*. **Rezultate:** La sfârșitul operației tot sângele din circuitul CPB fost recuperat de pacient utilizând ultrafiltrarea modificată și diureza. Valoarea minimă a hematocritului a fost de 23%. Letalitate a constituit 4% (6 pacienți). Complicații neurologice majore în lotul de studiu nu au avut loc. Doar 11 copii au fost evaluați pentru agitație în timpul aflării în secția de terapie intensivă, în opinia noastră, cauzată de GME și, nu de hemodiluție. Conform altor studii, GME sunt sursă majoră de probleme „invizibile” după BCP. Datele obținute au arătat posibilitatea efectuării cardiochirurgiei cu BCP la copiii mai mici de 10 kg cu utilizare minimă de sânge.

**Cuvinte-cheie:** circulație extracorporală, copii, malformații cardiace congenitale, transfuzie de sânge

### Summary. Strategy to minimize the usage of blood during cardiopulmonary bypass in kids weighing less than 10 kg

The aim of study was to investigate what are the conditions for successful management of cardiopulmonary bypass (CPB) in children with low weight without or with minimally possible amount of transfused blood. Between October 2012 and October 2014 150 patients less than 10 kg with congenital heart disease were operated using oxygenators with or without incorporate arterial filter. The amount of priming volume was less than 300 ml. All GME activity in the oxygenator/filter combinations was examined using the *Hatteland CMD20 Microemboli Counter*. Results: At the end of operation all the blood from CPB circuit was recuperated to patient using modified ultrafiltration and diuresis. Minimal level of hematocrite was 23%. Lethality was 4% (6 patients). Major neurologic complications did not occur in study group. Only 11 children were evaluated for agitation during stay in intensive care unit, in our opinion, caused by gaseous microemboli (GME), not by hemodilution. GME are major source of ‘invisible’ problems after CPB. **Conclusions:** The results showed the possibility of cardiosurgery with CPB on children less than 10 kg with minimal usage of blood.

**Key words:** cardiopulmonary bypass, kids, congenital heart diseases, blood transfusion

### Резюме. Стратегия по сокращению использования компонентов крови в кардиохирургии с искусственным кровообращением у детей с массой тела менее 10 кг

**Цель:** исследовать, каковы условия для успешного проведения искусственного кровообращения (ИК) у детей с низкой массой тела, без или с применением минимально возможного количества переливаемой крови. В период с октября 2012 года до октября 2014 были прооперированы 150 больных с врожденными пороками сердца, вес менее 10 кг, с помощью оксигенаторов со встроенным или прикрепленным артериальным фильтром. Объем заполнения составлял менее 300 мл. Активность газообразные микроэмболов (GME) в сегменте оксигенатора/фильтра исследовали при помощи *CMD20 Hatteland* счетчика микроэмболов. **Результаты:** В конце операции вся кровь из контура ИК была возвращена пациенту с помощью модифицированной ультрафильтрации и диуреза. Минимальное значение гематокрита была 23%. Летальность составила 4% (6 пациентов). Значимые неврологические осложнения в основной группе не наблюдались. Только 11 детей во время пребывания в отделении интенсивной терапии были обследованы по поводу возбуждения, на наш взгляд, вызванного газообразными микроэмболами (GME), но не гемодилюцией. GME являются основным источник «невидимых» проблем после ИК. **Результаты:** Данные показали возможность проведения операции на сердце с применением ИК у детей младше 10 кг с минимальным использованием донорской крови.

**Ключевые слова:** искусственное кровообращение, дети, врожденные пороки сердца, переливание крови

### Introducere

Transfuzia de sânge poate fi responsabilă de apariția reacțiilor transfuzionale (Fig.1-2), transmiterea infecției, se asociază cu o morbiditate și mortalitate postoperatorie crescută, risc de imunosupresie și costuri crescute pentru spitalizare [1,2]. Utilizarea componentelor sanguine prezintă un factor de risc independent pentru infecția postoperatorie [3]. Aplicarea circulației extracorporale (CEC) poate crește rata hemoragiilor postoperatorii [4], astfel contribuind la necesitatea administrării componentelor sanguine. Intervențiile chirurgicale fără suport de CEC posedă o rată semnificativ redusă de complicații hemoragice și, respectiv, de hemotransfuzii [5].

Fig.1

#### Numărul complicații posttransfuzionale în Moldova

Tipul reacției	Perioada	
	2012	2013
Total	52	45
Pirogenice	3	2
Antigenice	27	22
Alergice	22	21

Se cunosc mai multe cauze care expun copilul bolnav cu MCC la dezvoltarea hemoragiilor majore în timpul operației la inimă. Printre factorii predictori ai necesității crescute în hemotransfuzii la copii se atribuie: 1. Vicii cardiace cianotice; 2. Vârsta și greutatea corporală mică 3. Indici ai hematocritului și hemoglobinei scăzuți postoperator; 4. Comorbidități 5. Urgențele 6. Intervențiile cu creșterea duratei CEC-ului.

În acest context, CEC a fost subliniat ca un important factor precipitant în apariția unei hemoragii postoperatorii ce rezultă din consumul factorilor de coagulare, hemodiluției, hipotermiei și, în special, ca urmare a răspunsului inflamator [6].

Au fost propuse câteva strategii care vizează reducerea hemoragiilor postoperatorii, în consecință

cu minimizarea necesității în transfuziile de sânge și componente sanguine. Aceste strategii cuprind următoarele verigi: 1. Pregătirea preoperatorie, administrând eritropoietină, sau și preparate de fier câteva săptămâni înainte de intervenția chirurgicală cardiacă [7,8] și colectarea de sânge autolog anterior procedurii chirurgicale (rar se utilizează la copii) [9]; 2. Strategii aplicate în timpul intervenției chirurgicale cardiace, cum ar fi reducerea volumului de priming și utilizarea hemoconcentratoarelor [8], utilizarea Cell Saver-ului [10,11], hipotermie moderată (32-34°C) [8], reinfuzia întregii cantități de sânge rămas în circuitul aparatului de CEC [13] și utilizarea antifibrinoliticelelor cum ar fi acidul tranexamic, acidul aminocapronic [14-24], precum și reinfuzia sângelui colectat din drenajul mediastinal în primele șase ore postoperator [13].

În cele din urmă, se admite ca, în pofida recomandărilor, principalul factor de reducere a utilizării componentelor sanguine să fie anume strategiile și manoperele bine chibzuite ale echipei operatorii (Saint Augusten etc.) [2].

Scopul prezentului studiu constă în evaluarea măsurilor adoptate de către echipa noastră în încercarea de a reduce folosirea transfuziei de sânge și componente sanguine, începând de la scăderea incidenței evenimentelor hemoragice, prin urmare reducând morbiditatea și mortalitatea, costurile ridicate.

### Material și metode

În perioada octombrie 2013 – octombrie 2014 au fost operați 150 copii (80 băieți și 70 fete) cu cardiopatii congenitale, care aveau greutatea corpului mai mică de 10 kg ( $8,43 \pm 1,54$ ) și, vârsta medie 14 luni  $\pm 6$  luni. Operațiile au fost efectuate în condiții de hipotermie superficială (temperatura medie  $33,4 \pm 1,6$  C) și circulație extracorporală, cu oxigenatori atât cu filtru anexat (60 cazuri), cât și cu filtru încorporat (90 cazuri). Toate intervențiile chirurgicale au fost primare, iar datele medicale s-au colectat retrospectiv la o revizuire a fișelor de boală a pacienților.

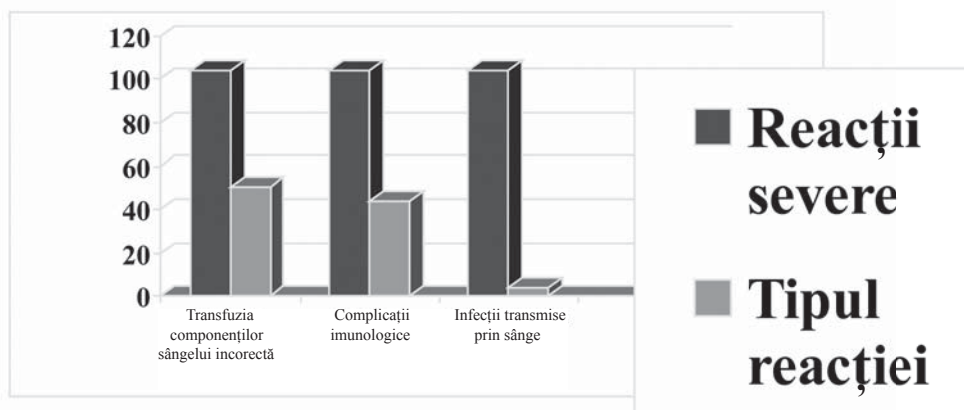


Fig. 2. Datele daniene riscurilor de transfuzie (2010)

Operațiile efectuate sunt prezentate în tabelul 1. Parametrii hematologici preoperatorii evaluați au inclus: hemoglobina (Hb), hematocritul (Ht), timpul de protrombină (PT), timpul de tromboplastină parțial activată (aPTT), trombocitele și fibrinogenul.

Tabelul 1

**Tipurile de operații efectuate**

Tipul operației	Nr. pacienților
Suturare sau plastie DSA	47
Suturare sau plastie DSV	40
Suturare sau plastie DSV cu comisurotomie deschisă a valvei Ap	6
Suturare sau plastie DSA cu comisurotomie deschisă a valvei Ap	3
Suturare sau plastie DSV cu plastie viciului Ao	6
Suturare sau plastie DSA cu redresarea venelor pulmonare aberante	3
Drenaj venos pulmonar aberant total	6
CAVP	6
CAVC	12
Operația Glenn	6
Operația Fonten	3
Tetralogia Fallot	12

Procedura chirurgicală standard.

Toți copiii operați au fost monitorizați în conformitate cu protocoalele standard (cardioscopie cu 6 canale, presiunea arterială medie (MAP), acces venos central și periferic, sondă nazo-gastrică și vezicală). Antibioticoprofilaxia cu cefalosporine de prima și a 2-a generație, plus terapia cu glucocorticoizi și anestezia generală care se efectua standard cu fentanil, propofol, semifluran, cu detubare într-o unitate de terapie intensivă specializată. În toate intervențiile chirurgicale s-a aplicat calea de acces mediană. S-a folosit cardioplegie cu soluție Custadiol la 48 pacienți și metoda Calafiore la 102 copii, administrată intermitent prin rădăcina aortică. Înainte de începerea CEC-ului, se administrează heparină 3 mg/kg, iar la finele CEC-ului se antagonizează această doză cu sulfat de protamină într-un raport de 1:1.

Strategiile utilizate:

## 1. Hemodiluția normovolemică

Hemodiluția normovolemică constă în reducerea la minim a volumul de priming, reducerea lungimii tuburilor aparatului de CEC și, administrarea aminelor vasoactive (adrenalină și noradrenalină) pentru a menține presiunea arterială stabilă în timpul CEC-ului. Soluția de perfuzat inițială conține 150 ml de concentrat eritrocitar de la donator, 50 ml de gelofuzin, 25 ml de manitol 20%, 25 ml de albumin 20%, până 0,5 ml de heparină (în ratio 300 UI la kg). În

cazul utilizării metodei de recuperare a primingului cu sânge autolog al pacientului (metoda "Saint-Augusten") priming este asanguin (în loc de 150 ml de concentrat eritrocitar sunt 150 ml de gelofuzin). Sub control riguros a hemodinamicii (TA stabilă nu mai joasă de 60 -70 mm Hg) și administrarea la necesitate în cazul scăderii tensiunii arteriale mai jos de limitele permisibile (50 mm Hg) a noradrenalinei se prelevează sânge autolog atât prin linia venoasă al circuitului de CEC cu înlocuirea primingului asanguin sus-numit, cât și retrograd prin linia arterială. În timpul CEC-ului, tensiunea arterială este menținută în limite normale (MAP: 30-40 mmHg. În timpul CEC-ului se indică masa eritocitară pentru a menține hematocrit nu mai jos 25%.

2. Ultrafiltrația modificată a fost efectuată la 120 copii la finele CEC-ului standard sau 20 minute și sau 40 ml/kg de ultrafiltrat cu scopul eliminării lichidelor exagerate, micșorarea SIRS, cu obținerea hematocritului mediu în grupa cu ultrafiltrație  $-42,5 \pm 3,75\%$ .

3. Restituirea totală a perfuzatului.

La finalizarea CEC, tot sângele rămas în circuit este returnat printr-o canulă arterială. Antagonizarea heparinei se efectuează numai după restituirea totală a volumului perfuzat (protamină într-un raport de 1:1).

4. Criterii de administrare a componentelor sanguine.

După returnarea totală a sângelui din circuitul CEC, sunt evaluați indicii hematocritului și hemoglobinei. Administrarea de masă eritocitară de la donatori este admisă numai în cazul în care aceste valori sunt mai mici de 25% și 8 g/dl, respectiv. Același principiu se adoptă și în perioada aflării în unitatea ATI sau la spitalizare. Administrarea de plasmă proaspătă se indică în ratio 10 ml pe kg/corp sau mai mult în caz de hemoragie (conform criteriilor pentru reintervenție). Crioprecipitatul și trombocitele sunt administrate în situațiile de reducere excesivă a fibrinogenului și trombocitelor, paralel cu persistența hemoragiei.

**Rezultate**

În 150 de intervenții chirurgicale efectuate, timpul de CEC a variat de la 15 la 209 minute (medie de 69.3 minute). Din toate intervențiile, la 27 de pacienți (18,7%) timpul CEC-ului a depășit 120 minute.

Valoarea inițială a hematocritului a variat de la 30% la 62% (în medie 40,8%), în timp ce hematocritul final a variat de la 38,4% până la 45% (medie de 41,5%); 116 de pacienți (85,3%) la sfârșitul procedurii chirurgicale aveau Ht peste 40% (Figura 3). S-a utilizat în mediu  $1,3 \pm 0,75$  doze de sânge homolog, albumina  $25 \pm 15$  ml,  $1,25 \pm 0,75$  unități de plasmă, 0,89 UI - crioprecipitat și 1,43 UI - plachete. La 42 copii a fost priming asanguin, apoi la 41 au fost transfuzat în aparat de CEC concentrat eritrocitar, la un singur

copil (11 kg), concentrat eritrocitar a fost transfuzat în terapia intensivă. 12 (8%) copii au primit peste 4 UI de concentrat eritrocitar. Din cei 28 copii (16,7%) la care durata de CEC a depășit 120 de minute, 17 (63%) din ei au necesitat hemotransfuzie cu 2-3 doze de concentrat eritrocitar. Cu toate acestea, 3 (2%) au dezvoltat coagulopatie și 3 (2%) au fost supuși intervenției pe motiv de hemoragie. Dintre cei 3 copii care au manifestat coagulopatie, doi se atribuiau la viciu cianotic. Pierderile de sânge au constituit în perioada postoperatorie  $15,9 \pm 3,8$  ml pe kg în 24 ore. (Figura 3 și Tabelul 2).

Din 150 pacienți, doar 3 (2%) au dezvoltat coagulopatie; din aceștia, doi copii (1,98%) au suportat reexplorare chirurgicală pe motiv de sângerare. Toți pacienții menționați anterior au suportat CEC cu durata peste 120 minute. Din cei 74 de pacienți (48,5%), al căror timp de CEC a fost sub 120 minute, 50 de pacienți (67,6%) nu au necesitat transfuzii și doar trei pacienți (4%) au primit hemotransfuzii cu patru sau cinci UI de concentrat eritrocitar; nici unul dintre copii evaluați nu au avut nevoie de o cantitate mai mare de eritromasă.

Alte complicații au fost următoarele: insuficien-

ța cardiacă – 4 copii (3,9%) – 2 decese; insuficiența respiratorie – 4(3,9%) – 2 decese, insuficiența renală acută (IRA) – 4 pacienți (2,75%) – 1 deces; sepsis – 3 copii (2,0%); 1 copil a decedat, la doi dintre acești pacienți, sepsisul a fost secundar mediastinitei, iar la celălalt copil sepsisul s-a datorat infecției respiratorii; SIRS a fost prezent la doi pacienți (1,5%); la unul dintre ei SIRS s-a manifestat prin coagulopatie; și hipertensiune pulmonară la 15 copii (10%).

### Discuții

#### 1. Strategii preoperatorii

Pregătirea preoperator minuțioasă a pacientului este un instrument important în încercarea de a reduce sângerarea postoperatorie și necesitatea în transfuzii. Măsurile de precauție, cum ar fi o investigație atentă a istoricului familial și individual și evaluările de laborator (PT, aPTT, trombocite, TT, TS și fibrinogen) contribuie la prevenirea apariției complicațiilor hemoragice [19].

S-a dovedit că metoda colectării sângelui autolog înainte de procedura chirurgicală reduce necesitatea în hemotransfuzie [9]. Este o procedură simplă care poate fi efectuată, de preferință, cel puțin 10 zile înainte de intervenția chirurgicală, sau chiar și după efec-

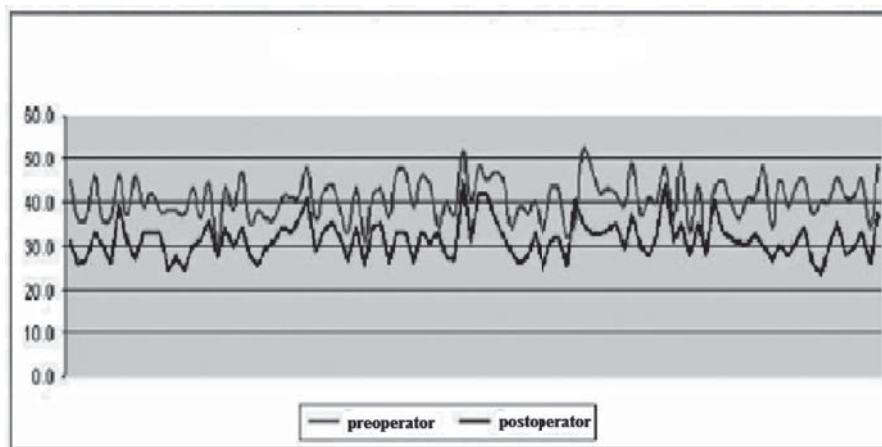


Fig. 3. Hematocritul pre- și postoperator

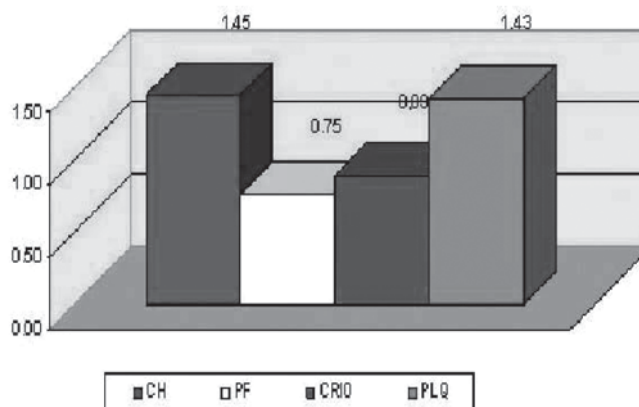


Fig. 4. Utilizarea medie a produselor de sânge

Tabelul 2

*Utilizarea produselor sanguine per pacient*

	CE	%	PPC	%	Crio	%	Plakete	%
Folosit 0-1 UI	132	83.9	5	5.0	0	0.0	0	0.0
Folosit între 2-3 UI	16	15.8	6	5.9	0	0.0	0	0.0
Folosit între 4-6 UI	7	6.9	6	5.9	2	2.0	0	0.0
Folosit peste 6 UI	5	5.0	3	3.0	6	5.9	9	8.9
	150	150	150	150	150	150	150	100.0

tuarea abordului chirurgical prin prelevarea sângelui din cateter în vena jugulară. În centrul nostru avem experiența de circa 300 autotransfuzii. Administrarea de eritropoietină și preparatelor de fer cu două sau trei săptămâni înainte de intervenția chirurgicală cardiacă se asociază cu o reducere semnificativă a necesității în hemotransfuzii [7]. După datele din reviste eritropoietina s-a folosit pentru creșterea masei de eritrocite ambalate și principalul ei efect secundar reprezintă hipertensiunea arterială sistolică. Utilizarea de rutină a acestui medicament este limitată din motivul costurilor ridicate și, sperăm că va fi introdusă ca standard în centrul nostru [2].

Pacienții cu motivație religioasă care refuză categoric sânge sau produse sanguine străine și prezintă niveluri semnificativ reduse ale parametrilor hematologici, pot beneficia de utilizarea acestui medicament. Dozarea fierului seric și administrarea preparatelor de fier constituie o practică de rutină în unele centre [8].

### 2. Strategii intraoperatorii

Hemodiluția normovolemica: Reducerea volumului de priming variază în diferite studii. Unele dintre ele au demonstrat că volumul de 25 ml/kg de soluție cristaloidă este eficientă pentru a obține hemodiluția dorită (25-30%) [8]. În protocolul aplicat în serviciul nostru, am optat pentru un volum de priming redus până la 220 ml volumul de împliere, cu obținerea rezultatelor satisfăcătoare. De asemenea, restituirea întregii cantități de sânge din aparatul de CEC, s-au dovedit a fi metode eficiente în reducerea cantității de produse sanguine utilizate și în ameliorarea morbidității și mortalității [8,12]. Această strategie necesită uneori de aplicarea preparatelor vasodilatatoare, cum ar fi nitroprusiatul de sodiu, pentru a putea restitui în-tregul volum rezidual.

În ultimii 10 ani au fost demonstrate sistemele minicircuite (cu reducerea priming volumului, tuburi de circuit și de drenaj scurte), utile în special în operațiile de CABG la adulți, cu o reducere a efectelor negative ale CEC convențional, inclusiv în utilizarea de produse sanguine [25], însă apariția așa sisteme la copii este întrebarea viitorului.

3. Aparate și echipamente: utilizarea hemoconcentratoarelor, de asemenea, se asociază cu o hemoragie postoperatorie diminuată [8]. Eficacitatea

aparaturii Cell-Saver este controversată. Unele studii au accentuat beneficii în reducerea necesității în hemotransfuzii [10], în timp ce altele nu au evidențiat nici un beneficiu semnificativ [22]. Costul ridicat și rezultatele dubioase sugerează că utilizarea Cell-Saver-ului ar fi nerentabil [23]. Unele studii au rezervat utilizarea Cell-Saver-ului doar în operațiile pe aortă sau în reintervenții. [8]. Din experiența noastră, noi am obținut rezultate bune la copiii mai mici de 5 kg, pregătind de odată din sângele de donatori eritrocite deplazmatizate și astfel limitând cheltuielile.

4. Hipotermia: Menținerea temperaturii, pe durata CEC-ului între 32°C și 34°C (hipotermie moderată) corelează cu reducerea hemoragiilor intra- și postoperatorii [8]. În studiul prezentat, am adoptat această practică de rutină cu rezultate satisfăcătoare.

Unii factori care favorizează apariția sângerării în timpul CEC sunt hiperheparinemia, rebound-efectul heparinei și utilizarea de protamină în exces [19]. Astfel, verificarea timpului de coagulare activat (ACT) pe durată și imediat după finisarea CEC-ului, este un instrument important în evaluarea acestor factori.

Chiar dacă se stipulează ca un hematocrit de 25% poate fi bine tolerată după CEC, fără sechele [24], noi considerăm că asemenea indici cresc morbiditatea și mortalitatea postoperatorie. În aceste condiții, putem asigura că strategiile aplicate reușesc să restrângă utilizarea de sânge și produse sanguine.

Setul de măsuri adoptate și alte recomandări din literatura de specialitate din întreaga lume sunt, până în prezent, suficiente pentru a permite selectarea celor care pot contribui la transfuzii de sânge postoperatorii. În acest sens, susținem ideea că echipele chirurgicale ar trebui antrenate cu țel de limitare a utilizării produselor de sânge doar la cazuri extrem de necesare, să adopte parametri stricți, dar reproductibili, fără a crește costul procedurilor.

### Concluzii

În studiul prezentat, măsurile adoptate permit reducerea substanțială a necesității în sânge și produse sanguine la copiii supuși unei intervenții chirurgicale cardiace. Rezultatele obținute confirmă posibilitatea corecției chirurgicale a viciilor congenitale la copii cu greutatea mai mică de 10 kg fără sau cu utilizarea minimal posibilă a sângelui homolog în condițiile

CEC. Rezultatul prezentat în subgrupul copiilor cu perioada CEC peste 120 minute arată o tendință de necesitate crescută în transfuzii comparativ cu cei din subgrupul cu durata CEC mai scurtă.

#### Bibliografie

- Alghamdi A.A., Davis A., Brister S., Corey P., Logan A. Development and validation of Transfusion Risk Understanding Scoring Tool (TRUST) to stratify cardiac surgery patients according to their blood transfusion needs. *Transfusion*. 2006;46(7):1120-9.
- Ferraris V.A., Ferraris S.P. Limiting excessive post-operative blood transfusion after cardiac procedures: a review. *Tex Heart Inst J*. 1995;22(3):216-30.
- Souza, H.J.B. et al. - Strategies to reduce the use of blood components in cardiovascular surgery *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2008; 23(1): 53-59.
- Banbury M.K., Brizzio M.E., Rajeswaran J., Lytle B.W., Blackstone E.H. Transfusion increases the risk of postoperative infection after cardiovascular surgery. *J Am Coll Surg*. 2006;202(1):131-8.
- Hall T.S., Brevetti G.R., Skoultchi A.J., Sines J.C., Gregory P., Spotnitz A.J. Re-exploration for hemorrhage following open heart surgery differentiation on the causes of bleeding and the impact on patient outcomes. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;7(6):352-7.
- Niranjan G., Asimakopoulos G., Karagounis A., Cockerill G., Thompson M., Chandrasekaran V. Effects of cell saver autologous blood transfusion on blood loss and homologous blood transfusion requirements in patients undergoing cardiac surgery on-versus off-cardiopulmonary bypass: a randomised trial. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006;30(2):271-7.
- Inada E. Blood coagulation and autologous blood transfusion in cardiac surgery. *J Clin Anesth*. 1990;2(6):393-406.
- Alghamdi A.A., Albanna M.J., Guru V., Brister S.J. Does the use of erythropoietin reduce the risk of exposure to allogeneic blood transfusion in cardiac surgery? A systematic review and meta-analysis. *J Card Surg*. 2006;21(3):320-6.
- Van der Linden P., De Hert S., Daper A, Trenchant A., Jacobs D., De Boelpaep C. et al. A standardized multidisciplinary approach reduces the use of allogeneic blood products in patients undergoing cardiac surgery. *Can J Anesth*. 2001;48(9):894-901.
- Dietrich W., Busley R., Kriner M. Preoperative autologous blood donation in cardiac surgery. Reduction of allogeneic blood requirements. *Anaesthesist*. 2006;55(7):753-9.
- Parrot D., Lancon J.P., Merle J.P., Rerolle A., Bernard A., Obadia J.F. et al. Blood salvage in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1991;5(5):454-6.
- Sellevoid O.F., Berg T.M., Rein K.A., Levang O.W., Iversen O.J., Bergh K. Heparin-coated circuit during cardiopulmonary bypass. A clinical study using closed circuit, centrifugal pump and reduced heparinization. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1994;38(4):372-9.
- Paiva P., Ferreira E., Antunes M. Bloodless open heart surgery: simple and safe. *Rev Port Cardiol*. 2005;24(5):647-54.
- Penta de Peppo A., Pierri M.D., Scafuri A., De Paulis R., Colantuono G., Caprara E. et al. Intraoperative antifibrinolysis and bloodsparing techniques in cardiac surgery. Prospective trial of 3 antifibrinolytic drugs. *Tex Heart Inst J*. 1995;22(3):231-6.
- Landymore R.W., Murphy J.T., Lummis H., Carter C. The use of low-dose aprotinin, epsilon-aminocaproic acid or tranexamic acid for prevention of mediastinal bleeding in patients receiving aspirin before coronary artery bypass operations. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1997;11(4):798-800.59.
- Slaughter T.F., Faghih F., Greenberg C.S., Leslie J.B., Sladen R.N. The effects of epsilon-aminocaproic acid on fibrinolysis and thrombin generation during cardiac surgery. *Anesth Analg*. 1997;85(6):1221-6.
- Greilich P.E., Brouse C.F., Whitten C.W., Chi L., Dimaio J.M., Jessen M.E. Antifibrinolytic therapy during cardiopulmonary bypass reduces proinflammatory cytokine levels: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of epsilonaminocaproic acid and aprotinin. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;126(5):1498-503.
- Kikura M., Levy J.H., Tanaka K.A., Ramsay J.G. A double-blind, placebo-controlled trial of epsilon-aminocaproic acid for reducing blood loss in coronary artery bypass grafting surgery. *J Am Coll Surg*. 2006;202(2):216-22.
- Levi M., Cromheecke M.E., de Jonge E., Prins M.H., de Mol B.J., Briët E. et al. Pharmacological strategies to decrease excessive blood loss in cardiac surgery: a meta-analysis of clinically relevant endpoints. *Lancet*. 1999;354(9194):1940-7.
- Bick R.L. Alterations of hemostasis associated with cardiopulmonary bypass: pathophysiology, prevention, diagnosis, and management. *Semin Thromb Hemost*. 1976;3(2):59-82.
- Tuman K.J., McCarthy R.J., O'Connor C.J., McCarthy W.E., Ivankovich A.D. Aspirin does not increase allogeneic blood transfusion in reoperative coronary artery surgery. *Anesth Analg*. 1996;83(6):1178-84.
- Alderman E.L., Levy J.H., Rich J.B., Nili M., Vidne B., Schaff H. et al. Analyses of coronary graft patency after aprotinin use: results from the International Multicenter Aprotinin Graft Patency Experience (IMAGE) trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;116(5):716-30.
- Boldt J., Zickmann B., Czeke A., Herold C., Dapper F., Hempelmann G. Blood conservation techniques and platelet function in cardiac surgery. *Anesthesiology*. 1991;75(3):426-32.
- Hall R.I., Schweiger I.M., Finlayson D.C. The benefit of the hemonetics cell saver apparatus during cardiac surgery. *Can J Anaesth*. 1990;37(6):618-23.
- Mathru M., Kleinman B., Blakeman B., Sullivan H., Kumar P., Dries D.J. Myocardial metabolism and adaptation during extreme hemodilution in humans after coronary revascularization. *Crit Care Med*. 1992;20(10):1420-5.
- Perthel M., El-Ayoubi L., Bendisch A., Laas J., Gerigk M. Clinical advantages of using mini-bypass system in terms of blood product use, postoperative bleeding and air entrainment: an in vivo clinical perspective. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;31(6):1070-5.