

کاربرد آپروتینین در کاهش خونریزی و مصرف پلاسمای تازه بعد از عمل جراحی عروق کرونر

دکتر فریدون سبزی^۱، دکتر زهرا جلیلی^۲، دکتر بهزاد حاجیمرادی^۳

چکیده

پیش زمینه و هدف: آپروتینین یک داروی مهارکننده سیرین پروتئاز غیر اختصاصی است که با فرآیندهای مختلفی باعث کاهش خونریزی پس از عمل می‌شود. این دارو پروتئاز شرکت‌کننده در سیستم انعقادی و تجزیه‌کننده فیبرین و کمپلمان را مهار می‌کند. آپروتینین با دوز بالا جهت کاهش خونریزی پس از عمل در چندین مطالعه مورد استفاده قرار گرفته است. به علت وجود عوارض و قیمت بالای داروها منطقی است که این دارو با دوز کم و به صورت اختصاصی به کار برده شود. در این مطالعه نویسنندگان، از دوز کم دارو (۲ میلیون واحد) را بر روی میزان خونریزی پس از عمل جراحی قلب باز مورد مطالعه قرار دادند.

مواد و روش: ۱۵۰ بیمار به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند دو گروه از نظر متغیرهای عمل جراحی و سن و جنس و موقعیت اجتماعی شرایط مساوی داشتند. و سپس متغیرهای کمی و کیفی به ترتیب با T-Test و X2 مقایسه شدند. نتایج به صورت میانگین و انحراف معیار بیان شده است. p. value کمتر از ۰/۰۵ از لحاظ آماری مهم در نظر گرفته می‌شد.

یافته‌ها: میزان خونریزی در گروهی که آپروتینین دریافت کرده بودند از لحاظ آماری اختلاف معنی داری با گروه کنترل داشتند (۳۷۲ میلی‌لیتر در گروه مصرف‌کننده در مقابل ۴۸۲ میلی‌لیتر در گروه شاهد $p < 0/05$) ولی دو گروه از لحاظ میزان تزریق خون اختلاف آماری عمده‌ای نداشتند $p > 0/05$.

بحث و نتیجه‌گیری: استفاده از پلاسمای تازه به‌طور عمده‌ای در گروه مصرف‌کننده آپروتینین نسبت به گروه دوم کمتر بود. ۴۶۹ میلی‌لیتر در مقابل ۶۸۰ میلی‌لیتر. ($p < 0/05$) نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که استفاده پیشگیرانه از آپروتینین میزان خونریزی و میزان مصرف پلاسمای تازه را پس از عمل جراحی عروق کرونر کاهش می‌دهد.

گل‌واژگان: جراحی قلب باز، خونریزی، داروهای ضد خونریزی، آپروتینین

مجله پزشکی ارومیه، سال چهاردهم، شماره سوم، ص ۱۷۳-۱۶۷، پائیز ۱۳۸۲

آدرس مکاتبه: کرمانشاه - مرکز تحقیقات آموزشی و درمانی قلب و عروق امام علی (ع)، جنب دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه
دکتر فریدون سبزی

- ۱- فوق تخصص جراحی قلب و عروق استادیار دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه
- ۲- فوق تخصص قلب و عروق کودکان استادیار دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه
- ۳- متخصص قلب و عروق استادیار دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

کاربرد آپروتینین در کاهش خونریزی و مصرف پلاسمای تازه بعد از عمل جراحی عروق کرونر

مقدمه

یکی از مهم‌ترین عوارض گردش خون ریزی برون پیکری اختلال سیستم انعقادی است که منجر به خونریزی پس از عمل جراحی قلب باز می‌شود. از طرفی این خونریزی‌ها علاوه بر تحمیل هزینه زیاد برای بیمار باعث عوارضی مانند عفونت مدیاستن، تزریق خون و پلاسمای و پلاکت و افزایش طول مدت بستری در بخش مراقبت ویژه و افزایش هزینه بیمارستانی می‌شود. کنترل و جلوگیری از این عوارض نامطلوب گردش خون برون پیکری بر روی سیستم انعقادی هنوز از موضوعات مورد توجه پزشکان است (۱ و ۲ و ۳). خون ریزی شدید از مدیاستن در ۵-۱۰ درصد از بیماران عمل شده با روش قلب باز مشاهده می‌شود (۴). یکی از علل اختلال هموستاز بعد از پمپ تغییرات حاصله در سیستم فیبرینولیتیک است. این تغییرات شامل بالای رفتن فیبرینوژن و محصولات ناشی از متابولیسم آن و کاهش پلاسمینوژن و افزایش فعالیت فیبرینولیتیک می‌باشد علاوه بر تغییرات سیستم فیبرینولیتیک مکانیزم‌های عمل کننده دیگر در اختلال انعقادی بعد از پمپ شامل تماس خون با مواد بیومدیكال و بیومتریال است که مسئول اولیه اختلالات پلاکتی می‌باشند. از طرفی رقیق شدن خون و هیپوترمی و پاسخ اندوکراین به استرس و جراحی وسیع و داروهای مصرفی نیز نقش مهمی در این اختلالات دارند (۵). بنابراین استفاده از داروهای آنتی فیبرینولیتیک در کاهش خون ریزیهای بعد از عمل قلب باز می‌تواند کاربرد داشته باشند. و با توجه به شیوع ۵-۲۰ درصد خونریزی بعد از عمل جراحی قلب باز و عوارض ناخواسته آن منطقی است که به کاربرد داروهای آنتی فیبرینولیتیک بعد از جراحی قلب باز عنایت بیشتری شود (۶). یکی از این داروهای آنتی فیبرینولیتیک آپروتینین است که در چند مطالعه کنترل شده اثر میزان بالای آن در کاهش خونریزی اثبات شده است. آپروتینین یک داروی مهارکننده سرین

پروتئاز غیر اختصاصی می‌باشد و با مکانیسم‌های مختلفی باعث کاهش خونریزی پس از عمل می‌شود. این دارو پروتئازهای شرکت کننده در سیستم انعقادی، فیبرینولیتیک و آبشار کمپلمان را مهار می‌کند. مکانیسم دیگر اثر این دارو حفظ رسپتورهای IB در سطح پلاکت بوده و مکانیسم سوم اثرات ضد التهابی مثل کورتیکواستروئیدها در خنثی کردن آزاد سازی فاکتور نکروز دهنده تومورال^۱ که در اثر گردش خون برون پیکری ایجاد می‌شود می‌باشد (۷). آپروتینین یکی از داروهای مفید در کاهش خونریزی پس از اعمال جراحی قلب باز می‌باشد و در مواردی که احتمال خونریزی پس از عمل زیاد باشد به صورت روتین مورد استفاده واقع می‌شود. در اکثر مطالعاتی که در کشورهای مختلف انجام شده است این دارو را با دوزهای بالا و به صورت تکراری و تزریقی استفاده می‌کنند که دوزهای بالای آن به رغم اثرات مفید ضد انعقادی دارای عوارض دارویی متعددی می‌باشد (۸). عوارض متعدد مصرف دوزهای بالای آپروتینین شامل واکنش‌های حساسیتی و آنافیلاکسی می‌باشد که از عوارض نادر ولی خطرناک دارو است. عوارض کلیوی آن شامل افزایش غلظت کراتینین سرم می‌باشد و مصرف آن در تکنیک افت شدید دمای بدن و ایست کامل گردش خون باعث ایجاد نکروز حاد لوله‌های کلیه^۲ می‌شود. کاهش قند خون، افزایش سطح آنزیم کبدی، اثرات آسیب‌زایی و تداخل دارویی با داروهای کاپتوپریل و هپارین از عوارض دیگر آن است (۹ و ۱۰). مطالعات نشان می‌دهند که اکثر عوارض دارویی آپروتینین وابسته به دوز بوده و با افزایش دوز، شیوع عوارض و شدت آن زیاد می‌شود. میزان دوز بالا به صورت ۲ میلیون واحد دوز پره لود و سپس ۲ میلیون واحد دوز پرایم و سپس ۵۰۰ هزار واحد در هر ساعت از عمل است (واحد آن کالیکرین است) (۱۱). در این مطالعه بر آن شدیم که با کاهش دوز آپروتینین (۲ میلیون

1. TNF

2. ATN

دکتر فریدون سبزی، دکتر زهرا جلیلی، دکتر بهزاد حاجیمراد

دارو به محلول پرایم اضافه نشد ولی ترکیب پرایم شبیه گروه اول بوده است. سپس بیماران با روش هیپوترمی خفیف تا ۳۲ درجه سرد شدند و سپس جریان خون $2/4L/min/m^2$ توسط گردش خون برون پیکری برای آنان برقرار شد. در ۳ نفر از بیماران مجبور شدیم از روش هیپوترمی متوسط استفاده کنیم. محافظت از میوکارد با استفاده از کاردیوپلژین سرد بدون ریپرفیوژن^۱ انجام گردید و پس از پایان پیوندهای عروق و گرم کردن مریض، بیماران از گردش خون برون پیکری جدا شده و پروتامین با دوز $2mg/Kg$ جهت خنثی کردن اثرات هپارین به صورت وریدی داده شد و پس از کنترل خونریزی با بستن استرنوم و علائم حیاتی با ثبات بیمار را به بخش مراقبت‌های ویژه منتقل کردیم. ارزیابی خونریزی بعد از بستن استرنوم تا ۲۴ ساعت اول پس از عمل توسط جراح و پرستار بخش مراقبت‌های ویژه انجام گردید. در بخش مراقبت‌های ویژه در صورت هموگلوبین کمتر از ۱۰ برای مریض تزریق گلوبول فشرده^۲ و در صورت پلاکت کمتر از $100/000$ برای مریض پلاکت و در صورتی که زمان پروترومبین^۳ و زمان نسبی ترومبوپلاستین^۴ بیش از $1/5$ برابر کنترل طولانی شده بودند از پلاسما تاز و یخ زده استفاده کردیم. در طول این مدت برگه‌های مخصوص که شامل سئوالاتی در مورد سن، جنس، کسر انقباضی، میزان خونریزی در ۲۴ ساعت اول، میزان تزریق خون در ۲۴ ساعت اول، میزان تزریق پلاسما تاز و یخ زده در ۲۴ ساعت اول، سابقه مصرف آسپرین در ۷ روز قبل از عمل و مدت زمان گردش خون برون پیکری بود توسط پرستار بخش مراقبت‌های ویژه پر شد. پس از ۴۸ ساعت از پایان عمل بیماران را از بخش مراقبت‌های ویژه به بخش ترخیص کردیم و بعد از آن فرم‌های کامل شده توسط پرستاران بخش مراقبت‌های ویژه را

واحد در محلول پرایم) از عوارض دارویی آن کاسته و اثرات کاهنده خونریزی آن را بررسی کنیم.

مواد و روش

این طرح به صورت آینده‌نگر، کیس کنترل، تصادفی و دو سو به کور بر روی بیماران بستری شده جهت انجام عمل جراحی بای پاس عروق کرونری انجام شد. این بیماران از میان بیماران منتخب عمل شده در طی سالهای ۷۶ لغایت ۷۷ به صورت تصادفی انتخاب شدند. تعداد بیماران ۱۵۰ نفر بود که از نظر فاکتورها شبیه هم بودند، سپس به صورت تصادفی به دو گروه مساوی ۷۵ نفره تقسیم شدند. تیم جراحی، بیهوشی و پرپیوژنیست در همه اعمال ثابت بود. بیماران که قبل از پره مدیکاسیون مورفین $0/1mg/Kg$ و پرومتازین $0/5mg/Kg$ به صورت عضلانی یکساعت قبل از شروع عمل گرفته بودند به اتاق عمل آورده شده و سپس با روش تعادل بیهوشی تحت بیهوشی قرار گرفتند. جهت اینداکشن از میدازولام با دوز $0/1mg/Kg$ ، فنتانیل با دوز $5-7\mu/Kg$ و پانکرونیوم با دوز $2mg/Kg$ استفاده شد و جهت نگه‌داری بیهوشی از ترکیب میدازولام، فنتانیل و پانکرونیوم استفاده شد. در حین بیهوشی بیماران توسط کنترل نوار قلب، شریانی، ورید مرکزی، پالس اوکسی متری، کاپنوگراف و گازهای سریال شریانی کنترل شدند. همه بیماران توسط استرنومی میانی عمل شدند. قبل از انجام کانولاسیون شریانی وریدی، هپارین با دوز $2mg/Kg$ تزریق شده و سپس در صورت 480 ثانیه $ACT >$ مریض روی گردش خون برون پیکری قرار گرفتند. در محلول پرایم پمپ از رینگر لاکتات به میزان ۹۰۰ میلی‌لیتر، هپارین ۵۰ میلی‌گرم و در صورت نیاز خون استفاده شد. برای افراد گروه اول (آپروتینین) میزان ۲ میلیون واحد آپروتینین به محلول پرایم اضافه شد. از دارو یا محلول دیگری به صورت روتین در این بیماران در محلول پرایم استفاده نشد. در گروه دوم (بدون آپروتینین) این

1. Reperfusion
3. P.PT

2. Packed cell
4. PTT

جدول شماره ۲- مقایسه میزان آسپرین در دو گروه مورد مطالعه با استفاده از X^2

	شیوع	درصد
گروه نمونه	۳۶	۴۸
گروه شاهد	۲۸	۳۷/۳

بررسی تفاوت میانگین شاخص‌هایی چون کسر انقباضی، میزان خونریزی، میزان تجویز پلازما، میزان تجویز خون و مدت زمان گردش خون بروی پیکری در دو گروه در جدول شماره ۳ آورده شده است و نشان می‌دهد که دو گروه مورد مطالعه از لحاظ کسر انقباضی ($p. value = 0/26$)، مدت زمان پمپ ($p. value = 0/31$)، و میزان تجویز خون ($p. value = 0/31$) تفاوت معنی‌داری با یکدیگر نداشتند اما در مورد شاخص میزان خونریزی، متوسط خونریزی در ۲۴ ساعت اول در گروه اول ۳۷۲ میلی‌لیتر و در گروه دوم ۴۸۲ میلی‌لیتر بوده است که از لحاظ آماری معنی‌دار بوده ($p. value = 0/047$) و در مورد میزان تجویز پلازما در ۲۴ ساعت اول در گروه اول ۴۶۹ میلی‌لیتر و در گروه دوم ۶۸۰ میلی‌لیتر بوده است که از نظر آماری معنی‌دار می‌باشد. ($p. value = 0/001$).

این نتایج نشان می‌دهد که اثر مهارکننده آپروتینین با دوزهای کم در میزان خونریزی مؤثر واقع شده و نتایج این مطالعه با دوز کم در کاهش خونریزی برابر با مطالعاتی است که از دوزهای بالای آن استفاده کرده‌اند. در ضمن تعداد ۷ نفر از ۱۵۰ بیمار به علت خونریزی تحت عمل جراحی قرار گرفتند که خونریزی در همه آنها به علت هموستاز جراحی بود. ۴ نفر از این بیماران در گروه اول و ۳ نفر دیگر در گروه دوم قرار گرفتند.

بحث

تزریق خون و فرآورده‌های آن مثل پلاسمای تازه و یخ زده و پلاسمای دارای عوارض فراوانی است. عوارض حساسیتی، میکروبی و ویروسی، خونی، کلیوی از جمله عوارض تزریق خون است و انتقال بیماری‌های مهلکی مثل هپاتیت B و C و

جمع‌آوری کرده و متغیرهای کیفی و کمی به ترتیب با T -Test, X^2 مقایسه شدند و تمام نتایج به صورت میانگین و انحراف معیار بیان شدند و $p. value$ کمتر از ۰/۰۵ از لحاظ آماری مهم تلقی شد.

نتایج

بیماران کاندید عمل جراحی کرونر به صورت تصادفی به گروه ۷۵ نفری تقسیم شدند که به دو گروه اول آپروتینین تجویز شد و گروه دوم بعنوان گروه شاهد انتخاب شده و به آنها آپروتینین تجویز نشد. دو گروه از نظر سنی و جنسیت فراوانی نسبتاً مشابهی داشتند. میانگین سنی گروه اول ۹/۲ | ۵۵/۴ و گروه دوم ۹/۹ | ۵۴/۷ بود. همچنین وسعت عمل جراحی (از لحاظ تعداد گرفت انجام شده) نیز در دو گروه مشابه بود طوری که برای حدود بیماران در هر دو گروه تعداد ۳ گرفت انجام شده بود. (جدول شماره یک)

جدول شماره ۱ - مقایسه تعداد گرفت‌ها در دو گروه مورد مطالعه با T -Test

	شیوع	یک‌گرفت	دوگرفت	سه گرفت	چهارگرفت
گروه نمونه	درصد	۶/۷	۱۷/۳	۶۲/۷	۱۳/۳
	شیوع	۲	۱۴	۴۸	۱۱
گروه شاهد	درصد	۲/۷	۱۸/۷	۶۴/۰	۱۴/۷

از نظر مصرف آسپرین ۴۸ درصد سابقه مصرف آن را داشته و ۵۲٪ سابقه مصرف آن را در ۷ روز قبل از اعمال نداشته‌اند که شباهت نزدیکی با هم دارد. $X^2 = 0/6$ (جدول شماره دو)

۴. استفاده از روش خود تزریقی و تزریق خون خود مریض به خودش (۱۲).

۵. استفاده از داروهایی که میزان خونریزی پس از عمل را کاهش می دهد. یکی از این داروها آپروتینین می باشد که با مکانیسم های متعددی باعث کاهش خونریزی می شود. مهم ترین نقض هموستاز بعد از جراحی، اختلال عملکرد پلاکت ها است. مهار پلاسمین با مقادیری که آپروتینین، ریسپتورهای lb پلاکت ها را از دسترس پلاسمین محفوظ نگه داشته و غشاء پلاکتی را از آسیب ایجاد شده توسط گردش خون برون پیکری محافظت می کند (۷). پس با اضافه کردن آپروتینین به پرایم پمپ می توان تا حدود زیادی

ایدز از عوارض شناخته شده آن می باشد (۲). امروزه در اکثر مکاتبات پزشکی دنیا بحث به حداقل رساندن مصرف خون و فرآورده های آن مطرح است و مطالعات در قسمت های مختلف در جهت کاهش نیاز به تزریق خون در حال انجام است. به طور کلی برای کاهش خونریزی بیماران پس از عمل جراحی عروق کرونری بایستی کارهای زیر را انجام داد:

۱. هموستاز دقیق و کافی توسط جراح در خاتمه عمل جراحی.
۲. قطع داروی ضد انعقادی و ضد پلاکتی در مرحله قبل از عمل جراحی.
۳. تشخیص و درمان بیماری های خونی در مرحله قبل از عمل جراحی.

جدول شماره ۳- اطلاعات آماری در دو گروه مورد مطالعه و مقایسه با T-Test و χ^2

p. value	انحراف معیار	میانگین	تعداد			
۰/۶۶۵	۹/۲۵	۵۵/۴۱	۷۵	بله	آپروتینین	سن بیمار
	۹/۲۵	۵۴/۷۳	۷۵	خیر		
۰/۱۸۹	۰/۵۰	۱/۵۲	۷۵	بله	آپروتینین	استفاده از آسپرین
	۰/۴۹	۱/۶۳	۷۵	خیر		
۰/۲۶۸	۵/۸	۴۱/۸۷	۷۵	بله	آپروتینین	اجکشن فراکشن
	۶/۶۶	۴۰/۷۳	۷۵	خیر		
۰/۴۸۷	۰/۷۴	۲/۸۳	۷۵	بله	آپروتینین	گرافت
	۰/۶۶	۲/۹۱	۷۵	خیر		
۰/۰۴۷	۳۶۳/۶۳	۳۷۲/۷۳	۷۵	بله	آپروتینین	خونریزی
	۳۵۴/۱۸	۴۸۲/۲۰	۷۵	خیر		
۰/۰۰۱	۳۴۳/۲۱	۴۶۹/۸۷	۷۵	بله	آپروتینین	تزریق پلاسم
	۴۳۶/۱۵	۶۸۰/۶۹	۷۵	خیر		
۰/۲۶۵	۱۴/۲۳	۴۶/۴۴	۷۵	بله	آپروتینین	زمان پمپ
	۱۱/۷۶	۴۸/۸۳	۷۵	خیر		
۰/۳۱۹	۳۶۶/۹۸	۵۲۸/۶۷	۷۵	بله	آپروتینین	زمان تزریق
	۴۶۸/۶۰	۵۹۷/۳۹	۷۵	خیر		

عوارض دارویی ایجاد شده با دوزهای کم و زیاد آپروتینین با هم مقایسه شود.

تشکر و قدردانی

از خانم مریم شمس و پرفیوژیست‌های بیمارستان که در تایپ و انجام مطالعه گروه تحقیق را یاری دادند سپاسگزاری می‌گردد.

References

1. Murphy PJ, Conner C, Hicks G1 JR and et al: Hemologus blood transfusion as a risk factor for postoperative infection after coronary artery bypass graft operation. J Thorac Cardiovasc Surg, 1992, 104: 1092-1099.
2. Walker RH: Special report: Transfusion Risks. Am J Clin path, 1987,88:374-398.
3. Maurery ID: Cost and outcomes associated with coronary artery bypass graft surgery: Implication for reducing blood transfusion and administrating aprotinin. Heart Surg Forum,2003,6(4): 202.
4. Woodman RC, Harber LA: Bleeding complications associated with cardiopulmonary bypass. Blood, 1990, 76: 1680-97.

1. Van Oeveren
3. Thorombolytic
4. Thrombotic
6. Schward
8. VSD

2. Mossinger
5. Carl
7. Wipperman
9. Kawasaki

پلاکت‌ها را سالم نگه داشت و از نقصان در عملکرد آنها ممانعت به عمل آورد.

وان اورن^۱ در مطالعه‌ای نشان داد که تزریق وریدی آپروتینین قبل از برقراری گردش خون بیرون پیکری نسبت به افزودن آپروتینین به محلول پرایم در کاهش میزان خونریزی پس از عمل ارجحیت ندارد (۱۳) موسینگر^۲ در مطالعه‌ای نشان داده که با تزریق آپروتینین، فعالیت سیستم هموستاتیک کاهش یافته و پلاسمین و ترومبین کمتری ایجاد می‌شود و یک تعادل مناسب بین فعالیت لیزکننده لخته^۳ و تولیدکننده لخته^۴ و ایجاد می‌نماید (۱۴). در مطالعه‌ای که توسط کارل^۵ و شوارد^۶ و ویرمن^۷ بر روی اطفال مبتلا به سوراخ بین بطنی^۸ انجام شد نشان داده شد که مقادیر پائین آپروتینین در کاهش خونریزی پس از عمل جراحی نقص دیواره بطنی اثری ندارد ولی باعث کاهش خونریزی پس از عمل ترالوژی فالوت می‌شود (۱۵). سرانجام در یک مطالعه توسط کاواسوکی^۹ آپروتینین با دوز کم هر چند اثر مهمی بر خون ریزی بعد از عمل نداشت (از لحاظ آماری p. value بیشتر از ۰/۰۵ بود) اما اثرات سودمندی بر سیستم انعقادی و فیبرینولیز داشت (۱۶). که شاید علت اختلاف نتایج آنها با مطالعه حاضر ما مربوط به زمان پمپ طولانی‌تر و سایر فاکتورهای وابسته به جراح در مطالعه آنهاست در این مطالعه پس از بررسی‌های آماری و مشاهده‌ای که انجام شد توصیه می‌شود که برای کاهش میزان خونریزی پس از اعمال جراحی قلب باز به خصوص در افرادی که در معرض خطر بیشتری برای خونریزی قرار دارند مانند بیمارانی که اختلال انعقادی داشته یا عمل جراحی مجدد انجام می‌دهند از دوزهای کم آپروتینین (۲-۱ میلیون واحد) به صورت پرایم استفاده کنند. البته شاید لازم باشد که مطالعه‌ای با حجم بالاتری صورت گرفته و عوامل مداخله‌گر کلاً حذف شوند تا صحت این مسئله ثابت شود و از طرفی ما توصیه می‌کنیم که لازم است در مطالعه وسیع‌تری

5. Harker H, Gennrich M: Aprotinin-blood: Experimental studies on the effect of aprotinin on the plasmatic and thrombocytic coagulation. *Anaesthetist*, 1990, 29 (5): 266-76.
6. Roystone D, et al: High dose aprotinin therapy, a review of the first five years experience. *J Cardiothorac Surg*, 1992, 6 (1): 76-100.
7. Michelson AD, Barnard MR: Plasmin induced redistribution of platelet glycoprotein. *Blood*, 1990, 76:205.
8. Smith PK, Muhlbarier LH: Aprotinin: safe and effective only with full - dose regimen. *Ann Thorac Surg*, 1996, 62: 1575-1577.
9. Davis R, Whittington R: Aprotinin a review of it's pharmacology and therapeutic efficacy in reducing blood loss associated with cardiac surgery. *Drugs*, 1995, 49 (6): 954-83.
10. Sundt T, Sffitz JE, Tahi DJ: Renal dysfunction and intravascular coagulation after use of aprotinin in thoracic aortic operations employing circulatory arrest. *Ann Thoracic Surg*, 1993, 55: 1418-24.
11. Roystone D, Taylor KM, Bidstrup BP, Saphford RN: Effect of aprotinin on need for blood transfusion after repeat open heart surgery. *Lancet*, 1997, 2: 1289-91.
12. McIntyre AJ: Blood tranfusion and haemostatic manangement in perioperative period. *Can JAnesth*, 1992, 39: 101-107.
13. Von oeverren W, Harder MP, Roozendaal KJ: Aprotinin protects platelets against the initial effect of CPB. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1990, 99,788-97.
14. Mossinger H, Dietrich W, Spannagel M, Henz R: High does aprotinin reduces not only fibrinolytic but also clotting activation in pediatric cardiac sugery: *Anesthesiol*, 1993, 429.
15. Wipperman CF, Schmid F, Eberle b: Reduced inotropic support after aprotinin therapy during pediatric cardiac operations. *Ann Thorac Surg*, 1999,67: 173-175.
16. Kawasuki M, Ueyama K. Saka Kibara N, et al: Effect of low dose aprotinin on coagulation and fibrinolysis in CPB.*Ann Thorac Surg*, 1993, 55:1205-9.