

تاثیر تجویز ترانکسامیک اسید بر خونریزی بعد از اعمال جراحی پیوند عروق کرونر

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۰/۰۹/۳۰ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۰/۱۱/۲۵

چکیده

ابراهیم حسنی^۱، علیرضا ماهوری^{۱*}
حمید مهدی زاده^۲، حیدر نوروزی نیا^۱
میر موسی آقداشی^۱، محمد سعیدی^۱

۱- گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران.
۲- گروه جراحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران.

زمینه و هدف: تجویز پیرامون عمل ترانکسامیک اسید خونریزی و ترانسفوزیون را پس از اعمال جراحی قلبی کاهش می‌دهد، ولی نتایج در شرایط مختلف متفاوت بوده و از طرفی زمان مناسب تجویز دارو برای حصول به نتیجه مطلوب‌تر مشخص نیست. هدف از مطالعه حاضر تعیین تاثیر ترانکسامیک اسید در کاهش درناژ و نیاز به ترانسفوزیون خون در بیماران کاندیدای عمل جراحی اولیه پیوند عروق کرونر و هم‌چنین تعیین زمان مناسب تجویز این دارو می‌باشد. **روش بررسی:** در یک کارآزمایی بالینی آینده‌نگر دوسوکور ۱۵۰ بیمار کاندیدای عمل جراحی اولیه پیوند عروق کرونر مطالعه شدند. بیماران به‌صورت تصادفی به سه گروه B، ۱۰mg/kg ترانکسامیک اسید قبل، گروه A، همان مقدار دارو پس از بای‌پس قلبی ریوی و گروه C نرمال سالین تقسیم شدند. میزان نیاز به خون آلورژنیک و میزان درناژ لوله‌های سینه‌ای ثبت گردید. **یافته‌ها:** گروه پلاسبو (گروه C) درناژ خونی بیش‌تری در طول ۱۲ ساعت اول بعد از عمل داشت (۵۰۱±۲۸۸ در مقابل ۳۹۵±۱۸۴ در گروه B و ۳۵۳±۱۸۱ میلی‌لیتر در گروه A، P=۰/۰۰۴). گروه پلاسبو هم‌چنین درناژ بعد از عمل بالاتری داشت (۸۰۰±۳۴۷ در مقابل ۶۱۴±۲۷۶ در گروه B و ۵۷۷±۲۲۸ میلی‌لیتر در گروه A، P=۰/۰۰۱). میزان نیاز به خون آلورژنیک نیز در گروه کنترل نسبت به دو گروه دیگر بیش‌تر بود (P=۰/۰۰۱). **نتیجه‌گیری:** در بیماران انتخابی کاندیدای عمل جراحی پیوند اولیه عروق کرونر، تجویز تک‌دوز ترانکسامیک اسید قبل و بعد از بای‌پس قلبی ریوی تاثیر یکسانی دارد.

کلمات کلیدی: ترانکسامیک اسید، بای‌پس قلبی ریوی، خونریزی بعد از عمل، پیوند عروق کرونر.

* نویسنده مسئول: ارومیه، مرکز آموزشی درمانی امام خمینی (ره)، گروه بیهوشی تلفن: ۰۹۱۴-۳۴۱۶۵۳۱
E-mail: ar_mahoori@yahoo.com

مقدمه

تماس خون با لوله‌ها و مخازن پمپ یک تحریک شدید برای شروع پاسخ‌های التهابی محسوب شده و منجر به فعال شدن سیستم هموستاتیک می‌شود.^۳ اگرچه هموستاز جراحی ناکافی شایع‌ترین دلیل خونریزی بعد از CPB است ولی اختلالات انعقادی به‌طور قطع رخ می‌دهد و می‌تواند همراه با خونریزی میکروواسکولار غیر قابل قبول باشد. مواجهه خون با اکسیژناتور و مدار CPB باعث فعال‌سازی پلاکت، دگرانولاسیون و تجمع پلاکتی می‌شود. به‌علاوه ترومبوسیتوپنی نسبی معمولاً بعد از CPB در نتیجه رقیق شدن خون و تجمع، چسبندگی و تخریب پلاکت رخ می‌دهد. شایع‌ترین علت خونریزی وسیع در بیماران جراحی قلبی، فیبرینولیز و مهار فعالیت پلاکتی توسط CPB به‌ویژه در بیماران مسن می‌باشد.^۴ اولین عارضه در

تخمین زده می‌شود از هر سه بزرگ‌سال آمریکایی یک نفر به یک یا چند بیماری قلبی عروقی مبتلا باشد.^۱ در سراسر دنیا هر ساله ۱-۱/۲۵ میلیون جراحی قلب بزرگ‌سال انجام می‌شود^۲ که شایع‌ترین آن، پیوند عروق کرونر CABG با روش مرسوم On-pump یعنی با کمک بای‌پس قلبی ریوی (Cardiopulmonary Bypass (CPB می‌باشد.^۳ CPB فرمی از گردش خون برون پیکری است که در آن خون بیمار بیرون از سیستم عروقی، تعیین مسیر شده و عملکرد قلب، ریه‌ها و گاهی کلیه‌ها، به‌طور موقت توسط تکنولوژی جان‌نشین، تقلید می‌شود. بای‌پس قلبی ریوی دارای اثرات هموستاتیک فراوانی است.

قبل از عمل توسط همکار متخصص بیهوشی ویزیت و پس از توضیحات لازم و اخذ رضایت کتبی، کاندید شرکت در مطالعه شدند. در روز عمل مشخصات اعم از سن، جنس، قد، وزن، سطح بدن، هموگلوبین و ACT اولیه در پرسشنامه ثبت و بیماران با استفاده از اعداد کامپیوتری به صورت تصادفی در یکی از سه گروه A، B و C وارد شدند. بیماران دریافت‌کننده داروهای آنتی‌کوآگولان، اختلال انعقادی اولیه، زمان پمپ بیش‌تر از سه ساعت و بیماران با سابقه CABG قبلی از مطالعه خارج شدند.

بیهوشی و عمل جراحی به صورت یکسان انجام گرفت و در طی عمل، بیماران به صورت تصادفی در سه گروه مورد مطالعه قرار گرفتند. برای بیماران گروه B ترانکسامیک اسید ۱۰mg/kg، برای پس‌قلبی ریوی و ۱۰ میلی‌لیتر نرمال سالین پس از اتمام CPB تزریق گردید. برای بیماران گروه A ۱۰ میلی‌لیتر نرمال سالین قبل از CPB و ترانکسامیک اسید ۱۰mg/kg پس از اتمام بای‌پس قلبی ریوی تزریق گردید. برای بیماران گروه C ۱۰ میلی‌لیتر نرمال سالین قبل از CPB و ۱۰ml پس از اتمام پمپ CPB تزریق گردید. فرد بررسی‌کننده بیماران از محتوای سرنگ‌ها اطلاعی نداشته و در کلیه بیماران، ACT قبل از CPB، زمان CPB، زمان کلامپ آئورت و هموگلوبین پس از اتمام CPB، دوز هپارین مصرفی قبل از CPB و میزان تزریق خون حین جراحی توسط وی ثبت گردید. پس از اتمام جراحی در روزهای مراقبت بیمار در ICU، هموگلوبین روزانه بیمار، مقدار درناژ خون از محل عمل و میزان تزریق خون در روزهای مختلف مراقبت، ثبت گردید. آستانه هموگلوبین بیمار جهت ترانسفوزیون خون آلژنیک، ۹ گرم در دسی‌لیتر بود. اطلاعات ثبت‌شده در فرم‌های خاص برای مطالعه فوق بعد از وارد شدن در کامپیوتر با استفاده از نرم‌افزار SPSS ویراست ۱۶ تحت آنالیز آماری ANOVA قرار گرفته و مقادیر $P < 0/05$ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

داده‌های دموگرافیک و مشخصات بیماران در جدول ۱ خلاصه شده است. سه گروه از نظر سن، جنس، قد و سطح بدن اختلاف معنی‌داری با هم نداشتند. همان‌گونه که در جدول ۲ نشان داده شده

جراحی قلب همراه با CPB، خون‌ریزی بوده^۲ و در واقع ۲۰-۱۵٪ استفاده از محصولات خونی در آمریکا در جراحی‌های قلب است.^۲ علاوه بر بار اقتصادی، تزریق فرآورده‌های خونی در جراحی قلب عواقب کلینیکی مهمی دارد که افزایش مورتالیتی بیمارستانی،^۵ اختلال عملکرد کلیه،^۶ عفونت حوالی عمل و سپسیس،^۷ اختلال عملکرد ریوی و تهویه مکانیکی طولانی‌مدت^۸ و افت دائمی کیفیت زندگی پس از جراحی^۹ از جمله این عوارض هستند. در طول دهه گذشته کاهش خون‌ریزی توسط دارو در بیماران جراحی قلب طرفداران زیادی پیدا کرده است.

آنتی‌فبرینولیتیک‌های صناعی از قبیل ترانکسامیک اسید و اپسیلون آمینوکاپروئیک اسید (Epsilon Aminocaproic Acid (EACA)، آنالوگ لیزین هستند. آن‌ها به پلاسمینوژن و پلاسمین باند می‌شوند و توانایی آن‌ها را برای باند شدن به باقی‌مانده لیزین در فیبرین مهار می‌کنند و بنابراین مانع فیبرینولیز می‌شوند. ترانکسامیک اسید شش تا ۱۰ برابر قوی‌تر بوده و نیمه‌عمر بیش‌تری نسبت به EACA دارد.^{۱۰} عوارض ترومبوتیک گزارش‌شده ناشی از مصرف نادرست ترانکسامیک اسید بوده و مصرف آن در حاملگی در گروه B است.^{۱۱} در حین بیهوشی در جراحی قلب از ترانکسامیک اسید عوارضی مشاهده نشده است.^{۱۲} در برخی از مطالعات گزارش شده است که ترانکسامیک اسید به‌طور قابل‌توجهی میزان از دست دادن خون را کاهش داده و در نتیجه نیاز به ترانسفوزیون خون کم می‌شود.^{۱۳-۱۴} اما از سوی دیگر برخی مطالعات به این نتیجه رسیده‌اند که تجویز ترانکسامیک اسید بر خون‌ریزی پس از عمل تأثیری ندارد.^{۱۵،۱۶} در ضمن در مطالعه‌های مختلف دوزهای گوناگونی برای ترانکسامیک اسید پیشنهاد شده است.^{۱۷} با توجه به مسایل فوق و تناقض‌های موجود، بر آن شدیم اثر تزریق تک‌دوز ترانکسامیک اسید را قبل و بعد از CPB با یک‌دیگر و با گروه شاهد مقایسه نماییم.

روش بررسی

پس از تایید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، در یک کارآزمایی بالینی دوسوکور تعداد ۱۵۰ بیمار زن و مرد کاندید عمل جراحی گرفت بای‌پس شریان کرونر، در طی سال ۱۳۸۹ و در بیمارستان حضرت سیدالشهدای ارومیه، بررسی شدند. بیماران شب

خون تزریق شده حین عمل، تفاوت آماری معنی‌داری با یکدیگر نداشتند (جدول ۲).

میانگین خونریزی ۱۲ ساعت اول پس از عمل (درناژ ۱۲ ساعت اول پس از عمل) در گروه (C) $501 \pm 288/64$ و در گروه (B) $395 \pm 184/95$ و در گروه (A) $353 \pm 181/94$ میلی‌لیتر بود. تفاوت آماری معنی‌داری بین گروه (C) با گروه (B) با $P=0/01$ و بین گروه (C) با گروه (A) با $P=0/001$ وجود داشت در صورتی که بین گروه (B) و گروه (A) تفاوت آماری وجود نداشت ($P=0/35$). میانگین تعداد واحد خون آلوژنیک تزریق شده روز اول در گروه (C) $0/70 \pm 0/7$ ، در گروه (B) $0/48 \pm 0/6$ و در گروه (A) $0/32 \pm 0/5$ واحد

است، میانگین هموگلوبین اولیه در گروه (C) $13/05 \pm 1/34$ ، در گروه (B) $13/57 \pm 1/37$ و در گروه (A) $13/27 \pm 1/41$ g/dl بوده و تفاوت آماری معنی‌داری بین سه گروه با توجه به هموگلوبین اولیه بیماران وجود نداشت ($P=0/16$ و $df=1/80$). میانگین ACT اولیه در گروه (C) $124/28 \pm 23/16$ ، در گروه (B) $137/80 \pm 23/65$ ثانیه و در گروه (A) $124/96 \pm 17/56$ ثانیه بود که بین دو گروه (B و C) با $P=0/02$ و (A و C) با $P=0/01$ تفاوت آماری وجود داشت، ولی بین گروه‌های (A و B) تفاوت آماری وجود نداشت ($P=0/51$). سه گروه از نظر میانگین ACT قبل از پمپ، دوز هپارین اولیه، مدت زمان بای‌پس قلبی ریوی، مدت زمان کلامپ آنورت، هموگلوبین پس از پمپ و

جدول ۱: میانگین و انحراف معیار (سن، قد و BSA) در سه گروه مورد مطالعه

متغیر	گروه (C) کنترل (n= 50)	گروه (B) قبل از پمپ (n= 50)	گروه (A) بعد از پمپ (n= 50)	p*
سن (سال)	62/02 ± 9/95	58/50 ± 8/05	58/66 ± 12/45	0/16
جنس (مرد/زن)	12/38	13/37	15/35	0/78
قد (سانتی‌متر)	167/70 ± 9/37	166/68 ± 8/70	166/82 ± 9	0/82
وزن (کیلوگرم)	72/54 ± 12/24	73/26 ± 9/46	72/38 ± 8/66	0/90
BSA (m ²)	1/81 ± 0/17	1/82 ± 0/12	1/80 ± 0/12	0/77

BSA= Body Surface Area

* آزمون آماری مورد استفاده ANOVA و $P < 0/05$ معنی‌دار می‌باشد.

جدول ۲: میانگین و انحراف معیار یافته‌های قبل و حین بای‌پس قلبی ریوی

متغیر	گروه (C) کنترل (n= 50)	گروه (B) قبل از پمپ (n= 50)	گروه (A) بعد از پمپ (n= 50)	p*
Hb اولیه (g/dl)	13/05 ± 1/34	13/57 ± 1/37	13/27 ± 1/41	0/16
ACT اولیه (ثانیه)	124/28 ± 23/16	137/80 ± 23/65	134/96 ± 17/56	0/005
ACT قبل از پمپ (ثانیه)	539/36 ± 134/30	509/62 ± 93/37	531/08 ± 124/24	0/44
دوز هپارین اولیه (mg)	220/80 ± 37/20	218/40 ± 42/76	218/90 ± 40/78	0/95
مدت زمان بای‌پس قلبی ریوی (دقیقه)	133/58 ± 33/30	131/74 ± 27/65	139/64 ± 33/4	0/42
مدت زمان کلامپ آنورت (دقیقه)	81/32 ± 23/05	80/44 ± 17/92	81/64 ± 22/56	0/95
هموگلوبین پس از پمپ (g/dl)	8/13 ± 1/27	8/16 ± 1/29	8/32 ± 1/32	0/72
ACT پس از پمپ (ثانیه)	149/30 ± 37/03	149/74 ± 21/50	144/46 ± 27/07	0/60
خون تزریق شده حین عمل (واحد)	0/76 ± 0/82	0/50 ± 0/67	0/58 ± 0/78	0/22

* آزمون آماری مورد استفاده ANOVA و $P < 0/05$ معنی‌دار می‌باشد.

جدول ۳- میانگین و انحراف معیار کل درناژ، هموگلوبین روز ترخیص، کل واحد خون تزریق شده

متغیر	گروه (C) کنترل (n= ۵۰)	گروه (B) قبل از پمپ (n= ۵۰)	گروه (A) بعد از پمپ (n= ۵۰)	p*
درناژ کل (میلی لیتر)	۸۰۰/۶۰±۳۴۷/۲۰	۶۱۴/۱۰±۲۷۶/۴۴	۵۷۷±۲۲۸/۱۷	۰/۰۰۱
هموگلوبین زمان ترخیص (گرم در دسی لیتر)	۹/۵۲±۰/۷۲	۹/۱۸±۰/۶۴	۹/۱۹±۰/۶۵	۰/۱۹
کل خون تزریق شده (واحد)	۱/۷۸±۱/۲۵	۱/۱۲±۱	۰/۹۶±۰/۹۲	۰/۰۰۱

* آزمون آماری مورد استفاده ANOVA و $P < 0/05$ معنی دار می باشد.

بود. از این نظر بین دو گروه C و A اختلاف معنی دار بوده ولی بین دو گروه B و A و گروه C با B اختلاف معنی داری وجود نداشت. میانگین کل درناژ در گروه (C) $800/60 \pm 347/20$ در گروه (B) $614/10 \pm 276/44$ و در گروه (A) $577 \pm 228/17$ میلی لیتر بود. با توجه به آزمون ANOVA تفاوت آماری معنی داری بین سه گروه از نظر میانگین کل درناژ وجود داشت ($P=0/001$, $df=8$). میانگین هموگلوبین زمان ترخیص در گروه (C) $9/52 \pm 0/72$ در گروه (B) $9/18 \pm 0/64$ و در گروه (A) $9/19 \pm 0/65$ g/dl بود. با توجه به آزمون ANOVA تفاوت آماری معنی داری بین سه گروه از نظر هموگلوبین زمان ترخیص وجود نداشت ($P=0/19$). میانگین کل واحد خون تزریق شده در ICU در گروه (C) $1/44 \pm 1/12$ و در گروه (B) $1/52 \pm 0/73$ و در گروه (A) $0/58 \pm 0/73$ بود. با توجه به آزمون ANOVA تفاوت آماری معنی داری بین سه گروه از نظر کل واحد خون تزریق شده در ICU وجود داشت ($P=0/001$, $df=16$) (جدول ۳).

بحث

در کل در این مطالعه حدود ۱۵۰ نفر مورد بررسی قرار گرفته و نتایج حاکی از تاثیر ترانکسامیک اسید بر کاهش مصرف خون آلوتزیک و درناژ بعد از عمل جراحی قلب بود. هیچ کدام از بیماران عمل شده مشکل خاصی بعد از عمل نداشته و به علت خونریزی به اتاق عمل بازگردانده نشدند. انفارکتوس میوکارد پیرامون عمل در هیچ کدام از بیماران سه گروه مشاهده نشد. هیچ کدام از بیماران دچار مشکلات نورولوژیک نشدند. مشکلات هموستاتیک به دنبال گردش

خون اکستراکورپورال (خارج بدنی)، از فعال شدن سیستم انعقادی، کالیکرین و فیبرینولیتیک ناشی می شود. تماس سلول های خونی با لوله های سیستم، باعث تشکیل ترومبین شده و سلول های آندوتلیال را به تولید فعال کننده پلاسمینوژن بافتی تحریک می کند.^{۱۸} این مسئله باعث تبدیل پلاسمینوژن به پلاسمین و شروع فیبرینولیز می شود. از این رو به نظر می رسد تجویز پروفیلاکتیک داروهای آنتی فیبرینولیتیک می تواند خونریزی پیرامون عمل را کاهش دهد. سه داروی آنتی فیبرینولیتیک که دو تای آنها یعنی اپسیلون آمینوکاپرویک اسید و ترانکسامیک اسید آنالوگ لیزین بوده و دیگری یعنی آپروتینین که مهارکننده پروتاز سرین می باشد، برای جراحی قلب در دسترس هستند. ما جمعیتی از بیماران را که کاندید پیوند اولیه عروق کرونر بودند مورد مطالعه قرار دادیم تا اثرات داروی ترانکسامیک اسید را در اعمالی که احتمال خونریزی زیاد ندارد بررسی نماییم و موارد مشکل دار را از مطالعه خارج نمودیم.

همان گونه که پیش تر اشاره شد، ترانکسامیک اسید قوی تر، نیمه عمر بالاتر، قدرت باند شدن آن با پلاسمینوژن بیش تر و اثرات آنتی فیبرینولیتیک پایدارتری نسبت به EACA دارد. ما برای تعیین زمان موثر اثر TA، قبل و بعد از شروع بای پس قلبی - ریوی دارو را به کار بردیم. اگر چه در بعضی از موارد به عنوان پروفیلاکسی در هنگام انسزیون پوست^{۱۴} و در بعضی از مطالعات پنج دقیقه قبل از شروع بای پس قلبی ریوی^{۱۹} TA به عنوان پروفیلاکسی تزریق شده بود. در مطالعه حاضر با فرض این مسئله که ممکن است تغییرات ناشی از بای پس قلبی ریوی و هیپوترمی و بازگشت مجدد درجه حرارت بر میزان تاثیر TA اثر داشته باشد، تزریق قبل و بعد از بای پس قلبی - ریوی را با یکدیگر مورد مقایسه قرار دادیم. در مورد دوز ایده آل

عوارض آلرژیک، CVA، نارسایی کلیوی بعد از عمل، صرع و غیره دیده نشد. برخلاف مطالعات قبلی که بیش‌تر به اثرات TA به‌صورت پروفیلاکسی قبل از شروع بای‌پس قلبی-ریوی پرداخته‌اند، مطالعه حاضر نشان داد که تزریق قبل و بعد از CPB تفاوتی از نظر میزان نیاز به خون آلورژیک و درناژ بعد از عمل ندارد و می‌توان در هر کدام از دوره‌های مختلف این دارو را استفاده نمود. در بعضی از مطالعات گزارش شده است که درمان آنتی‌فیبرینولیتیک به‌صورت روتین در طی دوره بعد از عمل موجب کاهش خون‌ریزی نشده و توصیه نمی‌شود.^{۳۳} با توجه به یافته‌های این مطالعه، TA با دوز ۱۰mg/kg قبل و بعد از بای‌پس قلبی ریوی در کاهش درناژ و نیاز به خون آلورژیک در بیماران با ریسک پایین کاندید عمل جراحی پیوند اولیه عروق کرونر موثر بوده و استفاده از آن در این بیماران توصیه می‌شود. در خصوص ایمن بودن استفاده از TA مطالعات آینده‌نگر بیش‌تر توصیه می‌شود.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل بخشی از پایان‌نامه دکترای تخصصی بیهوشی در سال ۱۳۸۹ و با کد ۱۲ بوده که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی ارومیه انجام شده است.

ترانکسامیک اسید نیز کونترآورسی وجود دارد. این دارو با دوزهای وسیعی مورد استفاده قرار گرفته است. در بعضی از مطالعات گزارش شده است که دوز بالا و دوز پایین TA تفاوتی از نظر جلوگیری از خون‌ریزی پس از عمل در جراحی قلب ندارد.^{۳۷} در این مطالعه ما دوز ۱۰mg/kg را از سایر مطالعات انتخاب کردیم^{۲۰،۲۱} با این تفاوت که برخلاف اکثر مطالعات قبلی تاثیر تک‌دوز دارو را مورد مطالعه قرار داده و دوز انفوزیون نداشتیم.

در مطالعه حاضر نشان دادیم که استفاده از TA قبل و یا بعد از CPB، میزان درناژ و میزان نیاز به خون آلورژیک را به‌صورت معنی‌داری نسبت به گروه کنترل کاهش می‌دهد که یافته ما با بعضی از مطالعات قبلی مطابقت دارد.^{۲۱} آنتی‌فیبرینولیتیک‌تراپی در جراحی قلب ممکن است احتمال انفارکتوس میوکارد و یا حملات آمبولی پیرامون عمل را افزایش دهد و در کل همین مسئله موجب مواجهه احتیاط‌آمیز ما در انتخاب دوز دارو بود.

در مطالعه Dunn هیچ یافته‌ای در خصوص افزایش شیوع عوارض آمبولیک در بیماران دریافت‌کننده TA گزارش نشد.^{۲۲} خوشبختانه در تمامی گروه‌های مورد مطالعه، عوارض آمبولیک و سایر عوارض مانند

References

- Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, et al. Heart disease and stroke statistics: 2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008;117(4):e25-146.
- Herbertson M. Recombinant activated factor VII in cardiac surgery. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2004;15 Suppl 1:S31-2.
- Nussmeier NA, Hauser MC, Sarwar MF, Grigore AM, Searies BE. In: Miller RD. Miller's Anesthesia. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010. p. 1889-975.
- Pley H, Wahba A, Videm V, Asberg A, Lydersen S, Bjella L, et al. Increased fibrinolysis and platelet activation in elderly patients undergoing coronary bypass surgery. *Anesth Analg* 2006;102(3):660-7.
- Michalopoulos A, Tzelepis G, Dafni U, Geroulanos S. Determinants of hospital mortality after coronary artery bypass grafting. *Chest* 1999;115(6):1598-603.
- Ranucci M, Pavesi M, Mazza E, Bertucci C, Frigiola A, Menicanti L, et al. Risk factors for renal dysfunction after coronary surgery: the role of cardiopulmonary bypass technique. *Perfusion* 1994;9(5):319-26.
- Leal-Noval SR, Rincón-Ferrari MD, García-Curiel A, Herruzo-Avilés A, Camacho-Laraña P, Garnacho-Montero J, et al. Transfusion of blood components and postoperative infection in patients undergoing cardiac surgery. *Chest* 2001;119(5):1461-8.
- Vamvakas EC, Carven JH. Allogeneic blood transfusion and postoperative duration of mechanical ventilation: effects of red cell supernatant, platelet supernatant, plasma components and total transfused fluid. *Vox Sang* 2002;82(3):141-9.
- Koch CG, Khandwala F, Li L, Estafanous FG, Loop FD, Blackstone EH. Persistent effect of red cell transfusion on health-related quality of life after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2006;82(1):13-20.
- Ozier Y, Schlumberger S. Pharmacological approaches to reducing blood loss and transfusions in the surgical patient. *Can J Anaesth* 2006;53(6 Suppl):S21-9.
- Sweetman SC, editor. Martindale: The Complete Drug Reference. 34th ed. London: Pharmaceutical Press; 2005. p. 760-1.
- Brown JR, Birkmeyer NJ, O'Connor GT. Meta-analysis comparing the effectiveness and adverse outcomes of antifibrinolytic agents in cardiac surgery. *Circulation* 2007;115(22):2801-13.
- Kohno K, Kimura S, Kashima T, Kume M, Hirata I, Amano H, et al. Hemostatic effect of tranexamic acid (transamin) during coronary artery bypass grafting. *J Artificial Organs* 2001;4(3):241-4.
- Santos AT, Kalil RA, Bauemann C, Pereira JB, Nesralla IA. A randomized, double-blind, and placebo-controlled study with tranexamic acid of bleeding and fibrinolytic activity after primary coronary artery bypass grafting. *Braz J Med Biol Res* 2006;39(1):63-9.

15. Andreasen JJ, Nielsen C. Prophylactic tranexamic acid in elective, primary coronary artery bypass surgery using cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26(2):311-7.
16. Ghavidel AA. Role of epsilon aminocaproic acid and tranexamic acid, vs placebo in reduction of mediastinal bleeding following open heart surgery. *ISCS* 2009;2(4):13-7.
17. Armellin G, Vinciguerra A, Bonato R, Pittarello D, Giron GP. Tranexamic acid in primary CABG surgery: high vs low dose. *Minerva Anesthesiol* 2004;70(3):97-107.
18. Blauhut B, Harringer W, Bettelheim P, Doran JE, Späth P, Lundsgaard-Hansen P. Comparison of the effects of aprotinin and tranexamic acid on blood loss and related variables after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108(6):1083-91.
19. Pleym H, Stenseth R, Wahba A, Bjella L, Karevold A, Dale O. Single-dose tranexamic acid reduces postoperative bleeding after coronary surgery in patients treated with aspirin until surgery. *Anesth Analg* 2003;96(4):923-8, table of contents.
20. Fiechtner BK, Nuttall GA, Johnson ME, Dong Y, Sujirattanawimol N, Oliver WC Jr, et al. Plasma tranexamic acid concentrations during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2001;92(5):1131-6.
21. Zabeeda D, Medalion B, Sverdlov M, Ezra S, Schachner A, Ezri T, Cohen AJ. Tranexamic acid reduces bleeding and the need for blood transfusion in primary myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg* 2002;74(3):733-8.
22. Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. *Drugs* 1999;57(6):1005-32. Review.
23. Casati V, Bellotti F, Gerli C, Franco A, Oppizzi M, Cossolini M, et al. Tranexamic acid administration after cardiac surgery: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anesthesiology* 2001;94(1):8-14.

The effects of tranexamic acid on postoperative bleeding in coronary artery bypass graft surgery

Received: December 21, 2011 Accepted: February 14, 2012

Abstract

Ebrahim Hassani M.D.¹
Alireza Mahoori M.D.^{1*}
Hamid Mehdizadeh M.D.²
Heydar Noroozinia M.D.¹
Mir Mousa Aghdashi M.D.¹
Mohammad Saeidi M.D.¹

1- Department of Anesthesiology,
Faculty of Medicine, Urmia
University of Medical Sciences,
Urmia, Iran.

2- Department of Surgery, Faculty
of Medicine, Urmia University of
Medical Sciences, Urmia, Iran.

Background: Perioperative administration of tranexamic acid (TA), decreases bleeding and the need for transfusion after cardiac procedures. Hence, the results may vary in different clinical settings and the most appropriate timing to get the best results is unclear. The primary objectives of the present study were to determine the efficacy of TA in decreasing chest tube drainage, the need for perioperative allogeneic transfusions and the best timing for TA administration following primary, elective, coronary artery bypass grafting (CABG) in patients with a low baseline risk of postoperative bleeding.

Methods: In this double-blind, prospective, placebo-controlled clinical trial in Seiedoshohada Hospital during 2011-2012, we evaluated 150 patients scheduled for elective, primary coronary revascularization. They were randomly divided into three groups. Group B received tranexamic 10 mg/kg prior to, Group A received tranexamic acid 10 mg/kg after cardiopulmonary bypass and group C received an equivalent volume of saline solution. Blood requirement and postoperative chest tube drainage were recorded.

Results: The placebo group (group C) had a greater postoperative blood loss 12 h after surgery (501±288 vs. 395±184 in group B and 353±181 mL in group A, P=0.004). The placebo group also had greater postoperative total blood loss (800±347 vs. 614±276 in group B and 577±228 mL in group A, P=0.001). There was a significant increase in allogeneic blood requirement in the placebo group (P=0.001).

Conclusion: For elective, first time coronary artery bypass surgery, a single dose of tranexamic acid before or after cardiopulmonary bypass is equally effective.

Keywords: Bleeding, cardiopulmonary bypass, coronary artery bypass grafting, postoperative hemorrhage, tranexamic acid.

* Corresponding author: Dept. of
Cardiovascular Anesthesia, Imam
Khomeini Hospital, Urmia, Iran.
Tel: +98-914-3416531
E-mail: ar_mahoori@yahoo.com