

Protocollo per il risparmio di sangue associato all'uso di circuiti rivestiti di eparina per il bypass cardiopolmonare: risultati clinici immediati e tardivi

Protocol of blood saving in association with the use of heparin-coated circuits for the cardiopulmonary bypass: early and late clinic results

Summary

Bleeding and the need for transfusion after cardiac surgery continues to be a major concern, which influences patient management in the early postoperative period. The aim of this study was to compare early and late clinical outcomes for patients undergoing cardiac surgery with or without a protocol of blood saving and preservation with heparin-coated cardiopulmonary circuits. Long-term follow-up did not show the same benefits registered in the early postoperative period.

Troisi N, Di Tommaso L, Pinna GB, et al. Protocol of blood saving in association with the use of heparin-coated circuits for the cardiopulmonary bypass: early and late clinic results. *Trends Med* 2006; 6(3):183-189.

© 2006 Pharma Project Group srl

Nicola Troisi*, Luigi Di Tommaso*, Giovanni Battista Pinna*, Mario Monaco*, Gabriele Iannelli*

*Cattedra di Chirurgia Vascolare, Università degli Studi di Firenze

*Dipartimento di Medicina Interna, Geriatria, Patologia Cardiovascolare e Immunitaria e Cardiocirurgia - Università degli Studi di Napoli "Federico II"

Key words:
cardiopulmonary bypass
heparin

Il sanguinamento postoperatorio e, di conseguenza, la necessità di effettuare trasfusioni per supplire alla perdita ematica dopo interventi di cardiocirurgia, continua a rappresentare una grossa preoccupazione, che influenza il management del paziente sia in sala operatoria che nell'immediato periodo postoperatorio in terapia intensiva cardiocirurgica¹.

Il bypass cardiopolmonare espone il sangue a superfici estranee, e ciò provoca un danno meccanico alle componenti ematiche con successiva attivazione di varie cascate biologiche²; questi meccanismi possono contribuire allo sviluppo di sanguinamento profuso sia durante l'intervento che subito dopo il suo termine, creando i presupposti per l'instaurarsi della cosiddetta sindrome da postperfusione³.

Numerosi studi hanno valutato e quantificato la risposta infiammatoria sistemica, che si realizza in conseguenza del contatto del sangue con le superfici estranee dei circuiti e degli ossigenatori della macchina cuore-polmone durante il bypass cardiopolmonare^{1,2,4}. Per questo motivo, nella nostra struttura nel mese di Febbraio del 1995 abbiamo utilizzato, in un numero limitato di pazienti, superfici interne rivestite da eparina nei circuiti della circolazione extracorporea, considerato che già si era dimostrato che questi circuiti erano più bio-

✉ **Nicola Troisi**

Viale dei Mille, 125
50131 Firenze -FI-
cell. 328/0205530
e-mail: nicolatroisi1979@libero.it

compatibili e meno trombogenici dei circuiti standard; infatti, i circuiti eparinati permettono una riduzione del grado di eparinizzazione sistemica, un ridotto bisogno di protamina e, di conseguenza, una minore necessità di trasfusioni nell'immediato periodo postoperatorio⁵⁻⁸.

Allo scopo di conservare un buon livello di emostasi, in combinazione con l'utilizzo dei circuiti eparinati per il bypass cardiopolmonare abbiamo istituito un protocollo standard per il risparmio di sangue, il cui obiettivo era quello di ridurre il sanguinamento durante e subito dopo l'intervento; numerosi altri centri di cardiocirurgia hanno sperimentato nel tempo protocolli con l'obiettivo di aumentare la biocompatibilità e la tromboresistenza dei circuiti di circolazione extracorporea⁹⁻¹².

Si è dimostrato che l'uso dei circuiti rivestiti da eparina offre un'ottima soluzione per migliorare la biocompatibilità dei circuiti standard della macchina cuore-polmone, e ciò si ottiene con la riduzione dell'attivazione dei granulociti neutrofili e del sistema del complemento, con la riduzione della depauperazione piastrinica e con la diminuzione dell'attività del sistema fibrinolitico e della cascata della coagulazione^{6-8,13,14}.

Lo scopo di questo lavoro è quello di valutare l'esperienza del nostro centro con i circuiti eparinati e con l'applicazione di un nostro protocollo per il risparmio di sangue, confrontando soprattutto i dati relativi all'emostasi nell'immediato periodo postoperatorio e i tassi di mortalità e di sopravvivenza libera da eventi cardiovascolari nel controllo a 10 anni di distanza dall'effettuazione degli interventi.

Materiali e metodi

Pazienti

Nel mese di Febbraio del 1995, presso la nostra struttura, 40 pazienti consecutivi sono stati sottoposti ad intervento cardiocirurgico con bypass cardiopolmonare, con o senza l'applicazione di un nostro protocollo per il risparmio di sangue. I pazienti sono stati divisi in due gruppi con caratteristiche cliniche preoperatorie simili. Nei primi 20 pazienti (gruppo A) abbiamo utilizzato il nostro protocollo con i circuiti eparinati per il bypass cardiopolmonare, mentre nei secondi 20 pazienti (gruppo B) abbiamo usato circuiti e ossigenatori stan-

dard senza applicare il nostro protocollo per il risparmio di sangue.

I pazienti esclusi dal nostro studio sono stati quelli in insufficienza renale cronica in trattamento emodialitico o con creatininemia maggiore di 2.0 mg/dl, quelli con più di 80 anni di età, quelli con coagulopatie congenite o acquisite e quelli sottoposti all'intervento in regime di emergenza o di urgenza. Inoltre, altri criteri di esclusione sono stati: supporto respiratorio preoperatorio; sepsi; insufficienza epatica con bilirubinemia superiore a 3.0 mg/dl; diabete mellito tipo I; malattie cerebrovascolari.

Il nostro protocollo per il risparmio di sangue

Allo scopo di ottenere una buona emostasi sia in sala operatoria sia in terapia intensiva cardiocirurgica nell'immediato periodo postoperatorio, abbiamo utilizzato un protocollo standard, che consisteva in: 1) emodiluizione preoperatoria con ematocrito non inferiore al 20%; 2) somministrazione routinaria di aprotinina¹⁵ al dosaggio di 2000000 UI; 3) uso intraoperatorio di colle biologiche per l'emostasi; 4) uso di pompe altamente biocompatibili in caso di reinterventi o di procedure che avrebbero richiesto un lungo tempo di circolazione extracorporea; 5) Activated Clotting Time (ACT) costantemente superiore a 480 secondi durante il bypass cardiopolmonare; 6) somministrazione di sangue autologo quando possibile; 7) uso di antitrombina durante la circolazione extracorporea per quei pazienti con anomalie della coagulazione (deficit di proteina C, proteina S e antitrombina).

Operazioni e bypass cardiopolmonare

Tutti gli interventi sono stati condotti in anestesia generale, indotta mediante la somministrazione endovenosa di propofol (3 mg/kg/h) e di fentanyl (10-15 mg/kg/h); per ottenere il blocco neuromuscolare è stato usato il pancuronio al dosaggio di 0.10-0.15 mg/kg. Inoltre, in tutti gli interventi sono state cateterizzate, con tecniche standard, un'arteria e una vena centrale.

Vari tipi di procedure sono state effettuate, sempre con tecniche standard, che comprendevano una sternotomia mediana e l'istituzione del bypass cardiopolmonare previa cannulazione dell'atrio destro per la linea venosa e dell'aorta ascendente per la linea arteriosa.

Nel primo gruppo (A), il bypass cardiopolmo-

Tabella 1. Soluzione di innesco.

Ringer lattato	1000 ml
Glucosio 5%	500 ml
Mannitolo 18%	200 ml
Albumina 20%	50 ml
NaHCO ₃	50 mEq
Eparina*	5000 UI
Insulina	8 UI
* solo nel gruppo B	

nare è stato istituito con l'utilizzo di pompe biocompatibili, ossigenatori e circuiti eparinati forniti dalla Carmeda Medtronic Incorporated, mentre nel secondo gruppo (B) abbiamo utilizzato le pompe, gli ossigenatori e i circuiti standard.

La soluzione di innesco è stata la stessa in entrambi i gruppi (tabella 1). L'eparinizzazione sistemica è stata garantita con la somministra-

zione di 300 UI/kg di eparina, seguita da successivi boli di 5000 UI allo scopo di mantenere costantemente l'ACT al di sopra del valore di 480 secondi. Infine, in tutti gli interventi sono stati utilizzati un flusso non pulsatile di 2.4 l/min/mq a 30-32°C con una pressione arteriosa media di 50 mmHg e una soluzione antero-grada fredda cardioplegica per la protezione del miocardio.

Registrazione dei dati e analisi statistica

La tabella 2 mostra le caratteristiche cliniche dei pazienti e i dati preoperatori di ciascun gruppo. In ciascun paziente è stato posizionato prima dell'intervento un catetere di Swan-Ganz e sono stati raccolti i dati emodinamici prima, durante e dopo l'intervento; inoltre, sono stati considerati anche i dosaggi di eparina e protamina somministrati durante le procedure.

I campioni di sangue analizzati per ciascun paziente sono stati ottenuti in momenti pre-stabiliti secondo il seguente schema: T0 - pri-

Tabella 2. Caratteristiche cliniche preoperatorie.

	Gruppo A (20 pazienti)	Gruppo B (20 pazienti)
Età (anni)	57.5 ± 10.1	61.6 ± 5.7
Sesso		
maschi	16 (80%)	17 (85%)
femmine	4 (20%)	3 (15%)
Classe funzionale NYHA		
II	6 (30%)	7 (35%)
III	11 (55%)	10 (50%)
IV	3 (15%)	3 (15%)
Malattia aterosclerotica coronarica	14 (70%)	15 (75%)
1 anastomosi	1 (7.1%)	1 (6.7%)
2 anastomosi	4 (28.6%)	6 (40%)
3 anastomosi	9 (64.3%)	8 (53.3%)
Valvulopatia	3 (15%)	3 (15%)
Reintervento	3 (15%)	2 (10%)
Frazione di eiezione		
>50%	6 (30%)	7 (35%)
40-50%	9 (45%)	8 (40%)
<40%	5 (25%)	4 (20%)
Ematocrito	39.1 ± 7.1	41.2 ± 2.0
Piastrine	211 ± 69x10 ⁹ /L	263 ± 140x10 ⁹ /L
Tempo di clampaggio aortico (minuti)	44.3 ± 21.8	50.2 ± 10.8
Durata del bypass cardiopolmonare (minuti)	82.6 ± 35.6	79.2 ± 19.5

Tabella 3. Parametri dosati per ciascun campione ematico.

Coagulazione	PT, PTT, TT, fibrinogeno, AT III, ATM, proteina C, F1+2
Fibrinolisi	Plasminogeno, alfa-2-antiplasmina, PAI-1, D-dimero
Attività piastrinica	Conta piastrinica
Attività leucocitaria	IL-1, IL-2, IL-6, TNF-alfa, mieloperossidasi, lattoferrina
Attività del complemento	C3, C5, TCC

PT=tempo di protrombina; PTT=tempo di tromboplastina parziale attivata; TT=tempo di trombina; AT=antitrombina; ATM=antitrombina modificata; F1+2=frammenti trombinici; PAI-1=inibitore dell'attivatore tissutale del plasminogeno tipo 1; IL=interleuchina; TNF=fattori di necrosi tumorale; TCC=complesso terminale del complemento.

ma dell'intervento; T1 - al momento dell'induzione dell'anestesia; T2 - 30 minuti dopo l'inizio del bypass cardiopolmonare; T3 - dopo 2 ore dall'ingresso in Unità di Terapia Intensiva (UTI); T4 - 24 ore dopo l'ingresso in UTI. Le variabili dosate in ciascun campione ematico sono riportate nella tabella 3. Nell'immediato periodo postoperatorio abbiamo tenuto conto anche dei decessi e degli eventuali eventi neurologici.

Dopo 10 anni dall'intervento, abbiamo richiamato questi pazienti e, analizzando la loro storia clinica, abbiamo confrontato tra i due gruppi i tassi di mortalità e di sopravvivenza libera da eventi cardiovascolari.

Nel lavoro tutti i dati sono presentati come media più o meno la deviazione standard. Le differenze tra i due gruppi rispetto ai dati perioperatori e ai dati tardivi sono state valutate con il test di Student e con il test del χ^2 . Una p minore di 0.05 è stata considerata statisticamente significativa.

Risultati

Le tabelle 4 e 5 mostrano che in ciascun gruppo c'è stata una evidente attivazione del sistema della coagulazione (basso livello di antitrombina a T2); la perdita piastrinica è stata notevole in entrambi i gruppi, senza differenze statisticamente significative. Come dimostrato anche in altri studi^{2,7,8,13,14}, la differenza statisticamente più significativa tra i due gruppi è stata a carico dei livelli dell'attività del complemento. I dati mostrano anche che la massima attivazione del complemento durante il bypass cardiopolmonare e 3 ore dopo il termine dell'intervento si è verificata nel gruppo B, mentre nel gruppo A abbiamo riscontrato un'attivazione del complemento relativamente modesta, con livelli che sono tornati nella norma a T4. Inoltre, in entrambi i gruppi abbiamo osservato un incremento dell'attivazione del complemento a T2, più evidente nel gruppo B, con un decremento verso i valori normali a T3 nel solo gruppo A.

Tabella 4. Dati relativi alla coagulazione, all'attività piastrinica e all'attività del complemento nei pazienti appartenenti al gruppo A.

	T0	T1	T2	T3	T4
Coagulazione (AT) (mU/ml)	88±3.6	88±4.7	60±6.1	70±4.4	72±3.9
Conta piastrinica ($\times 10^9/L$)	211±68.6	190±37.5	91±36.6	110±41.7	130±44.4
Attività del complemento (mU/ml)	6±1.3	8±2.1	30±5.8	15±3.8	6±1.6

Tabella 5. Dati relativi alla coagulazione, all'attività piastrinica e all'attività del complemento nei pazienti appartenenti al gruppo B.

	T0	T1	T2	T3	T4
Coagulazione (AT) (mU/ml)	95±4.2	100±8.7	55±9.4	90±11.3	73±5.8
Conta piastrinica ($\times 10^9/L$)	263±139.7	240±92.6	92±33.6	99±26.8	111±40.3
Attività del complemento (mU/ml)	8±1.7	10±2.2	47±11.2	26±4.3	10±1.8

Per quanto riguarda il sanguinamento postoperatorio, un solo paziente appartenente al gruppo A con valore di ematocrito preoperatorio del 28% ha richiesto una trasfusione, mentre ben 6 pazienti del gruppo B sono stati trasfusi ($p < 0.01$). Il tempo di supporto respiratorio non è stato significativamente differente nei due gruppi, ma i pazienti del gruppo B hanno richiesto una maggiore pressione di PO_2 nelle prime 12 ore dopo l'intervento, quando si è riscontrato anche un caso di ARDS. Un sanguinamento profuso ha richiesto il reintervento in un paziente del gruppo B. Non ci sono stati né episodi di coagulazione intravascolare disseminata né episodi neurologici di origine vascolare in nessuno dei due gruppi. Infine, il tempo di degenza in UTI e il tempo totale di degenza ospedaliera sono stati significativamente più lunghi nei pazienti appartenenti al gruppo B, tra i quali si è anche verificato un decesso nell'immediato periodo postoperatorio per un infarto acuto del miocardio, a differenza dei pazienti del gruppo A, che sono tutti sopravvissuti a questa fase critica. Dopo 10 anni, abbiamo richiamato i pazienti sopravvissuti e abbiamo valutato la loro storia clinica. Innanzitutto, sono deceduti 6 pazienti

dei 39 di partenza, di cui 3 appartenenti al gruppo A e 3 al gruppo di quelli trattati senza l'applicazione del nostro protocollo. I tassi di mortalità a 10 anni nel gruppo A e nel gruppo B sono stati, rispettivamente, del 15 e 20% (p non significativa). Tutti e 6 i pazienti sono morti per eventi cardiaci (4 per infarto acuto del miocardio e 2 per edema polmonare acuto). Per quanto riguarda la sopravvivenza libera da eventi cardiovascolari, essa è stata nei sopravvissuti del gruppo A e del gruppo B, rispettivamente del 76.5 e del 75% (p non significativa). I parametri postoperatori raccolti per ciascun paziente e i risultati clinici tardivi sono riportati nella tabella 6.

Discussione

I pazienti che si sottopongono ad interventi di cardiocirurgia con bypass cardiopolmonare sono a rischio di sanguinamento microvascolare, dovuto soprattutto a problemi legati all'emostasi^{2,16}. Numerosi studi hanno dimostrato l'importante relazione tra i leucociti e l'endotelio nelle reazioni immunitarie ed infiammatorie, e il ruolo dell'endotelio nei processi dell'emostasi e della coagulazione^{2,6,8}. Il con-

Tabella 6. Risultati.

	Gruppo A (20 pazienti)	Gruppo B (20 pazienti)	p
Sanguinamento (ml)	190 ± 60	310 ± 110	<0.01
Trasfusioni	1 (5%)	6 (30%)	<0.01
Tempo di degenza in UTI (giorni)	2.01 ± 0.3	2.35 ± 0.6	<0.05
Tempo di degenza ospedaliera (giorni)	7.2 ± 0.8	7.90 ± 0.7	<0.01
Reintervento per sanguinamento	-	1 (5%)	n.s.
Dose di eparina (UI/kg)	300	327 ± 30	<0.01
Dose di protamina (mg/kg)	3.42 ± 0.4	3.90 ± 0.6	<0.01
PT preoperatorio (%)	89 ± 19	88 ± 17	n.s.
PT postoperatorio (%)	61 ± 7.7	48 ± 3.9	<0.01
aPTT preoperatorio (secondi)	30.6 ± 2.9	30 ± 3.7	n.s.
aPTT postoperatorio (secondi)	36.7 ± 4.0	41.3 ± 7.0	<0.05
Tempo di intubazione (ore)	11.8 ± 1.7	12.7 ± 0.5	n.s.
Mortalità ospedaliera	-	1 (5%)	n.s.
Tasso di mortalità a 10 anni di distanza	15%	20%	n.s.
Sopravvivenza libera da eventi cardiovascolari a 10 anni di distanza	76.5%	75%	n.s.

n.s.: non significativa

tatto del sangue con superfici estranee è un potente stimolo per l'attivazione delle piastrine e del sistema della coagulazione. Lo sviluppo dei circuiti rivestiti da eparina per il bypass cardiopolmonare ha migliorato sensibilmente la biocompatibilità della macchina cuore-polmone e vari studi hanno dimostrato i benefici associati all'uso di questi circuiti per la circolazione extracorporea^{4,9,14,17}.

Durante questi ultimi anni, gli interventi di bypass aortocoronarico senza l'ausilio della circolazione extracorporea (off-pump) hanno raggiunto grande popolarità¹⁸; numerosi centri di cardiocirurgia hanno adottato una strategia differente per ridurre gli effetti negativi e le complicanze legate alla circolazione extracorporea, ossia l'utilizzo dei circuiti rivestiti di eparina. Per molti tipi di interventi al cuore non è possibile utilizzare le tecniche off-pump e il bypass cardiopolmonare è inevitabile, come negli interventi di sostituzione valvolare; per questo motivo, in questi ultimi anni c'è stato un incremento dell'utilizzo dei circuiti eparinati¹⁹. Nel nostro studio abbiamo dimostrato che l'uso di questi circuiti, in associazione con un protocollo standard per il risparmio di sangue, riduce considerevolmente le complicanze postoperatorie; infatti, nei nostri due gruppi di studio c'è stata un'uguale attivazione del sistema del complemento, anche se solo nel gruppo A si è verificata una significativa riduzione della perdita ematica durante e dopo l'intervento, con sostanziale riduzione della necessità di effettuare trasfusioni per compensare questa perdita. Ciò può essere spiegato con la riduzione del consumo dei fattori della coagulazione e con la riduzione dei dosaggi di eparina e di protamina.

Sempre nell'immediato periodo postoperatorio, abbiamo dimostrato in questo studio che i

circuiti rivestiti di eparina riducono: 1) l'attivazione del sistema della coagulazione; 2) la tendenza al sanguinamento postoperatorio; 3) le richieste di trasfusione; 4) le dosi di eparina e protamina somministrate; 5) l'attivazione del complemento e, di conseguenza, la risposta infiammatoria alla circolazione extracorporea². Nonostante questi incoraggianti risultati nell'immediato periodo postoperatorio, l'applicazione del nostro protocollo per il risparmio di sangue in associazione all'utilizzo dei circuiti rivestiti da eparina non ha mostrato significativi miglioramenti nella storia clinica dei pazienti dei due gruppi di studio; infatti, la mortalità e gli eventi cardiovascolari hanno avuto pressoché la stessa incidenza nei due gruppi.

Conclusioni

Quanto detto sinora indica che il nostro protocollo, insieme ai circuiti eparinati, è molto utile nel management del paziente subito dopo l'intervento, ma a lungo termine esso non apporta significativi benefici ai pazienti a cui esso è stato applicato. Nonostante questi risultati incoraggianti, riportati anche da molti centri di cardiocirurgia che utilizzano i circuiti eparinati e propri protocolli per il risparmio di sangue²⁰, questa strategia terapeutica per ridurre i rischi e le complicanze della circolazione extracorporea è utilizzata da meno del 20% dei centri di cardiocirurgia nel mondo. Questo è un dato sorprendente, considerando che l'uso routinario di questa strategia (protocollo per il risparmio di sangue + circuiti eparinati) ha la potenzialità di ridurre di molto la necessità di effettuare trasfusioni e, di conseguenza, può permettere la preservazione di grossi quantitativi di sangue, da destinare ad altro uso¹⁹. **T.M.**

Bibliografia

1. Kirklín JK, Westaby S, Blackstone EH, et al. Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86:845-857.
2. Despotis GJ, Avidan MS, Hogue Jr CW. Mechanisms and attenuation of hemostatic activation during extracorporeal circulation. *Ann Thorac Surg* 2001; 72:S1821-S1831.
3. Ranucci M, Cirri S, Conti D, et al. Beneficial effects of DurafloII heparin coated circuits on postperfusion lung dysfunction. *Ann Thorac Surg* 1996; 61:76-81.
4. Videm V, Mollnes TE, Garred P, et al. Biocompatibility of extracorporeal circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101:654-660.
5. Redmond GM, Gillinev AM, Scott Stuart R, et al. Heparin-coated bypass circuits reduce pulmonary injury. *Ann Thorac Surg* 1993; 56:474-479.
6. Borowiec G, Bagge L, Nilson L, et al. Heparin coated circuits reduce activation of granulocytes during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104:642-647.
7. Videm V, Svennevig JL, Fosse E, et al. Reduced complement activation with heparin-coated oxygenator and tubings in coronary bypass operations. *J*

- Thorac Cardiovasc Surg 1992; 103:806-813.
8. **Fosse E, Moen O, Johnson E, et al.** Reduced complement and granulocyte activation with heparin coated cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1994; 58:472-477.
 9. **Ovrum E, Am Hølen E, Tangen G, et al.** Completely heparinized cardiopulmonary bypass and reduced systemic heparin; clinical and hemostatic effects. *Ann Thorac Surg* 1995; 60:365-371.
 10. **Ovrum E, Tangen G, Oystese R, et al.** Comparison of two heparin-coated extracorporeal circuits with reduced systemic anticoagulation in routine coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121:324-330.
 11. **Ovrum E, Tangen G, Schiott C, et al.** Rapid recovery protocol applied to 5.658 consecutive "on-pump" coronary bypass patients. *Ann Thorac Surg* 2000; 70:2008-2012.
 12. **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; 65:425-433.
 13. **Svenmarker S, Sandstrom E, Karlsson T, et al.** Clinical effects of the heparin coated surface in cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 11:957-964.
 14. **Ovrum E, Brosstad F, Am Hølen E, et al.** Effects on coagulation and fibrinolysis with reduced versus full systemic heparinization and heparin-coated cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1995; 92:2579-2584.
 15. **Westaby S, Forni A, Dunning J, et al.** Aprotinin and bleeding in profoundly hypothermic perfusion. *Eur J Cardiothorac Surg* 1994; 8:82-86.
 16. **Clark SC, Vitale N, Zacharias J, et al.** Effect of low molecular weight heparin (fragmin) on bleeding after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2000; 69:762-764.
 17. **Ranucci M, Mazzucco A, Pessotto R, et al.** Heparin-coated circuits for high risk patients: a multicenter, prospective, randomized trial. *Ann Thorac Surg* 1999; 67:994-1000.
 18. **Sabik JF, Gillinov AM, Blackstone EH, et al.** Does off-pump coronary surgery reduce morbidity and mortality? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124:698-707.
 19. **Shapira OM, Aldea GS, Zelingher J, et al.** Enhanced blood conservation and improved clinical outcome after valve surgery using heparin-bonded cardiopulmonary bypass circuits. *J Card Surg* 1996; 11:307-317.
 20. **Ovrum E, Tangen G, Tollofsrud S, et al.** Heparin-coated circuits and reduced systemic anticoagulation applied to 2,500 consecutive first-time coronary artery bypass grafting procedures. *Ann Thorac Surg* 2003; 76:1144-1148.

