

# Antifibrinolytika a jejich použití v kardiologii

**Roman Hájek**

Kardiologická klinika Fakultní nemocnice Olomouc

Kardiologický výkon v mimotělním oběhu je spojen s aktivací celého systému hemostázy včetně systému fibrinolytického. Antifibrinolytika jsou jednou z nejvíce studovaných lékových skupin v kardiologii za poslední dvě dekády. Existují přesvědčivé důkazy o jejich příznivém vlivu na redukci krvácení a spotřebu transfuzí, přesto panují obavy o jejich bezpečnosti. Tato práce stručně popisuje mechanismy fibrinolýzy, účinek aprotininu a lysinových analogů a jejich současnou pozici v kardiologii.

**Klíčová slova:** mimotělní oběh, fibrinolýza, antifibrinolytika.

## Antifibrinolytics in cardiac surgery

Cardiac surgery using cardiopulmonary bypass is associated with common activation of whole hemostatic system including fibrinolysis. Antifibrinolytics are the most extensively studied drugs in modern cardiac surgery during the last two decades. There is a strong evidence about their impact on reduction of bleeding and transfusion requirement but some questions about their safety still remain. This article illustrates briefly mechanism of fibrinolysis, effect of aprotinin and lysine analogues and their current place in cardiac surgery.

**Key words:** cardiopulmonary bypass, fibrinolysis, antifibrinolytics.

## Úvod

Kardiologický výkon s použitím mimotělního oběhu je spojen s výraznou aktivací všech složek hemostázy – endotelu, plazmatického koagulačního systému, krevních destiček i systému fibrinolytického. Příčin je celá řada: kontakt krve s umělým neendoteliálním povrchem, mechanické poškození krevních elementů energií krevního čerpadla i vlivem sání, výrazná hemodiluce způsobená nutnou primární náplní mimotělního oběhu, podanou kardioplegií i infuzními roztoky, přímé i nepřímé poškození endotelu, chirurgické trauma tkání s uvolněním velkého množství tkáňového faktoru do cévního řečiště, vliv heparinu a dalších léků, které ovlivňují reologické, agregační a koagulační vlastnosti krve. Celkově dochází k aktivaci systémové zánětové odpovědi (SIRS – systemic inflammatory response syndrome) a globální rovnováha je posunuta směrem k prokoagulaci. Přesto v bezprostřed-

ním pooperačním a časném pooperačním období jsou více obávané komplikace krvácivé, které mají většinou multifaktoriální příčinu – vedle ne vždy zcela optimální chirurgické hemostázy (časté difúzní ronění – „oozing“), je pravidelně přítomna mírná hypotermie, přetrvávající účinek heparinu vyplavovaného z tkáňových depotů, aktivované poruchy koagulačního systému, dysfunkce destiček, snížený hematokrit a aktivovaná fibrinolýza. V diagnostice příčin poruch hemostázy mají již pevné místo globální funkční testy hodnotící v relativně rychlém časovém intervalu (beside) viskoelastické vlastnosti plné krve typu tromboelastografie (TEG) či rotační tromboelastometrie (ROTEM).

## Fibrinolytický systém

Fibrinolytický systém představuje kontraregulační složku hemostázy bránící nežádoucímu vzniku trombů v cirkulaci. Jeho

fyzilogický význam je však širší, podílí se na řadě procesů, jako je remodelace a hojení tkání, hraje roli v regulaci nádorového bujení, neurotransmisi a výrazně zasahuje do imunitních dějů. Z klinického pohledu je rozlišováno mezi fyziologickou fibrinolýzou bránící tvorbě trombů v (mikro)cirkulaci a patologickou hyperfibrinolýzou, kdy dochází k převaze fibrinolytických dějů nad jejich inhibitory (1). Hlavní cirkulující složkou je plazmin. Plazmin je endopeptidáza schopná štěpit fibrinogen i fibrin na fibrin-degradační produkty (FDP). Prekurzorem je plazminogen (molekulová hmotnost 88 000 Da) uvolňovaný do plazmy hepatální syntézou k normální koncentraci 200 mg/l. Plazminogen je aktivován aktivátory: t-PA (tkáňový aktivátor, molekulová hmotnost 70 kDa, syntetizován buňkami endotelu) a u-PA (aktivátor urokinázového typu, molekulová hmotnost 54 kDa, syntetizován monocyty, makrofágy, fibroblasty a buňkami

urotelu a působící převážně extracelulárně). Jde o serinové proteázy syntezované na podněty, jako je fyzická zátěž, trauma, stres, venózní okluze, též vlivem některých léků, např. heparinu. Velmi malá množství t-PA působí remodelaci koagula. Trombin generovaný aktivovanou plazmatickou koagulací způsobuje konformační změny koagulačního faktoru XIII (synonymum: plazminogen inhibitor) a umožňuje vazbu t-PA na fibrin. Přítomnost trombinu zesiluje aktivitu t-PA více než 1000krát. Plazminogen je aktivován též faktorem FXIIa v kontaktní fázi koagulace. Endogenními inhibitory plazminogenu jsou PAI-1 (plasminogen activator inhibitor) a PAI-2, molekulová hmotnost 40 kDa, produkované endotelem, které inhibují jak t-PA, tak u-PA, PAI-2 má klinický význam pouze během těhotenství. Thrombin-activated fibrinolysis inhibitor (TAFI) je karboxypeptidáza aktivovaná systémem trombomodulinu, odstraňuje C-terminální lysin a arginin z molekuly fibrinu, a tím snižuje množství vazebných míst pro plazminogen a stabilizuje koagulum. Hlavním fyziologickým inhibitelem volného plazminu je alfa-2-antiplazmin (serpin, molekulová hmotnost 70 kDa), který ireverzibilně inhibuje volný plazmin „suicidálním“ mechanismem – jde o extrémně rychlou reakci trvající pouze kolem 10 milisekund (jedna z nejrychlejších známých enzymatických reakcí in vivo). Plazmin vázaný na fibrin není touto reakcí inaktivován. Plazmin je inhibován též nespecificky inhibitory C1 esterázy a alfa-2-makroglobulinem.

Během mimotělního oběhu (MTO) je endotelem uvolňován t-PA ve zvýšené míře, současně je vlivem heparinu zesílena produkce PAI-1 zejména trombocyty. Tvorba komplexů t-PA/PAI-1 snižuje hladinu volného PAI-1. Kontaktní fázi koagulace aktivovaný FXIIa konvertuje plazminogen na plazmin. Aktivovaná fibrinolýza je zesilována velkým množstvím trombinu produkovaného aktivovanou plazmatickou koagulací a trombocyty, podílejí se též aktivované leukocyty. V přítomnosti značného traumatu tkání a MTO aktivované koagulopatie může aktivovaná fibrinolýza překročit kapacitu svých fyziologických inhibitorů. Přitom je třeba rozlišit mezi primární fibrinolýzou danou excesivní koncentrací nedostatečně inhibovaného

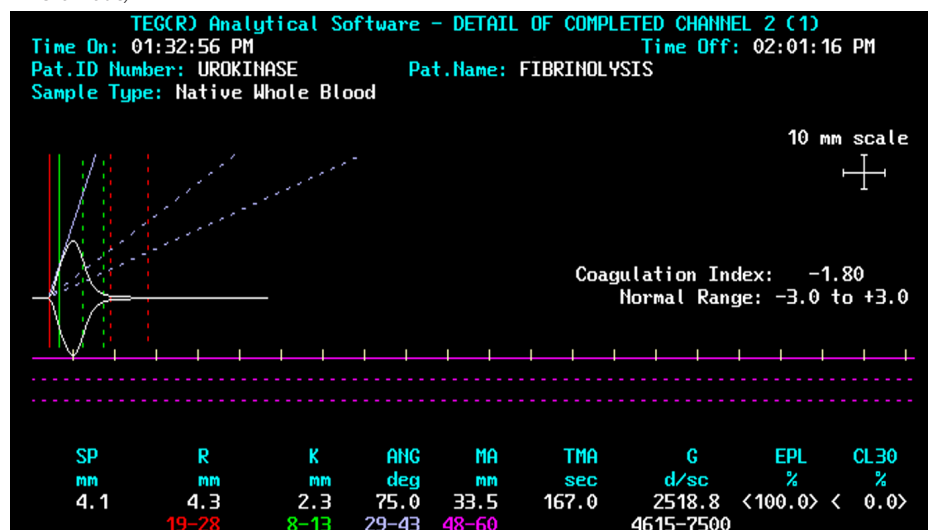
volného plazminu v cirkulaci a sekundární fibrinolýzou jako reakcí na hyperkoagulační stav s tvorbou mikrotrombů. Plazmin štěpí fibrin na monomery a solubilní fragmenty – FDP, jejichž D-domény jsou detekovány jako D-dimery. Lýza fibrinogenu není fyziologický děj, je charakterizována přítomností B-beta-fragmentu a vzniká účinkem neselektivních aktivátorů plazminogenu (2).

Monitorování fibrinolýzy je obtížné. Klasické testy, např. euglobulinová lýza, jsou pracné, zdoluhavé a nevhodné pro rychlé klinické rozhodování. Kvantitativní detekce FDP jako štěpných produktů jak fibrinogenu, tak fibrinu (norma 0–20 µg/ml, zvýšené při primární a sekundární fibrinolýze) a D-dimerů jako štěpných produktů pouze fibrinu (norma 0–400 ng/ml, pozitivní při sekundární fibrinolýze) je v kardiologii nevhodná pro

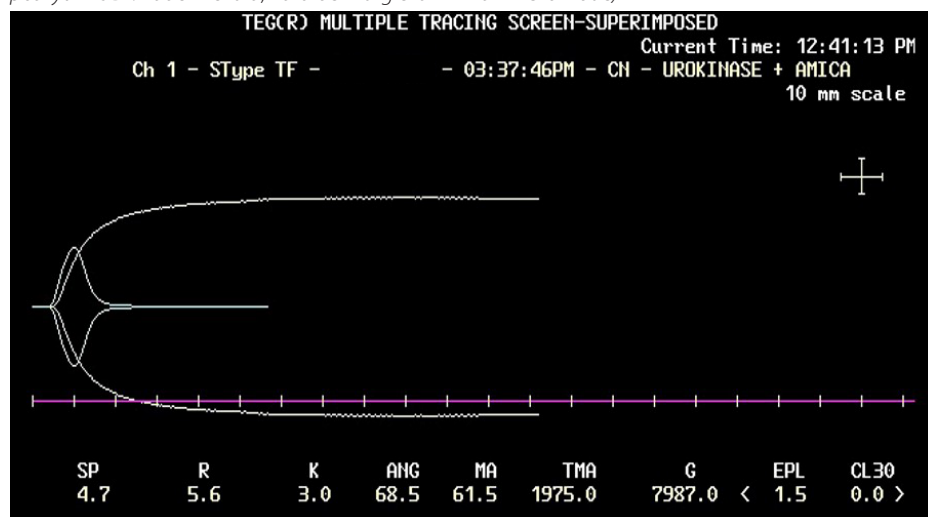
vysokou senzitivitu, zvýšené hodnoty byly v observační studii (3) zaznamenány ve 100% případech. Vhodné jsou globální viskoelastické testy typu tromboelastografie (TEG), které umožňují rychlou detekci primární i sekundární fibrinolýzy, nejpozději do 30 min, v praxi výrazně dříve. TEG kritéria fibrinolýzy: relativní pokles maximální amplitudy křivky vyznačující pevnost koagula (MA) ve 30. minutě (LY30) > 7,5%, resp. v 60. minutě (LY 60) > 15%. Hodnota globálního koagulačního indexu automaticky kalkulovaného analyzátozem je arbitrárně stanovena pro primární fibrinolýzu CI < 1,0, pro sekundární fibrinolýzu CI > 3,0 (obr. 1a, 1b).

V prospektivní observační studii provedené na našem pracovišti v letech 2005–2007 u elektivních kardiologických výkonů v MTO bez profylaktického podání antifibri-

**Obr. 1a.** Hyperfibrinolýza na TEG (s laskavostí poskytl MUDr. Radek Zezula, Kardiologická klinika FN Olomouc)



**Obr. 1b.** Superpozice hyperfibrinolýzy a normální TEG křivky po podání antifibrinolytika (s laskavostí poskytl MUDr. Radek Zezula, Kardiologická klinika FN Olomouc)

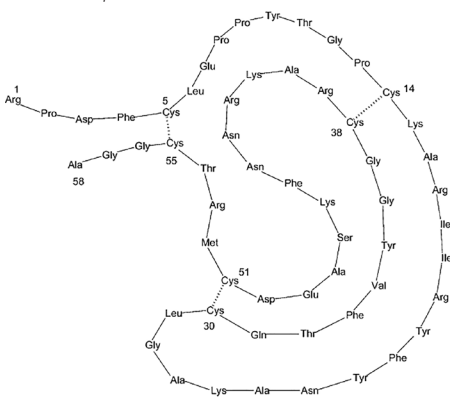


nolytik s monitorováním koagulace pomocí TEG byl v průběhu MTO výskyt primární fibrinolýzy podle TEG kritérií u 18,8 %, sekundární u 0,6 %. Bezprostředně po ukončení výkonu byl výskyt primární fibrinolýzy 7 %, sekundární fibrinolýzy 1,4 % (4).

## Antifibrinolytika

V posledních dvou dekadách jsou antifibrinolytika nejintenzivněji studovanou skupinou léčiv v kardiologii a hrají důležitou úlohu v programu zaměřeném na omezení nutnosti podání transfuzních přípravků v léčbě krvácení (6). Počáteční nekritické nadšení z jejich účinnosti bylo podrobeno revizi s ohledem na bezpečnost jejich podání. Současnou skupinu antifibrinolytik reprezentují dvě chemicky i farmakologicky velmi odlišné skupiny léčiv: aprotinin a lysinová analoga (kyselina tranexamová – TXA, a kyselina ε-aminokapronová – EACA). Aprotinin je polypeptid ( $C_{284}H_{432}N_{84}O_{79}S_7$ ) o 58 aminokyselinách (obr. 2) a molekulové hmotnosti 6512 Da, izolovaný primárně ve 30. letech 20. století z živočišných příušních žláz a hovězích plic. Jde o nespecifický inhibitor řady enzymů, mimo jiné serinových proteáz, inhibuje kallikrein, trypsin, urokinázu a elastázu. Strukturně je podobný TFPI (tissue factor pathway inhibitor). Do klinické praxe byl uveden v 50. letech 20. století, původně k léčbě akutní pankreatitis. Jeho vliv na hemostatický systém je velmi komplexní. Snižuje aktivitu kontaktního systému, FXII, aktivovaného proteinu C a trombinu – tedy v zásadě účinek antikoagulační. Zároveň však je potentním inhibitorem plazminu, vazba na rozdíl od alfa-2-antiplazminu je reverzibilní a reakce výrazně pomalejší (5). Aprotinin inhibuje volný cirkulující plazmin, pouze velmi málo inhibuje plazmin vázaný na fibrinovou

Obr. 2. Aprotinin



síť. Zároveň inhibuje PAR-1 (platelet protease activated receptor) a prezervuje membránové glykoproteinové receptory Ib na aktivovaných trombocytech. Tento účinek je prokoagulační. Dále snižuje aktivaci neutrofilů a uvolnění prozánětlivých cytokinů (TNF-α). Vzhledem k živočišnému původu je jeho podání spojeno s rizikem anafylaxe. V databázi 12 000 pacientů byl její výskyt při primárním podání 0,9 % a při opakovaném podání 1,5 % s maximem vzniku mezi 4. a 30. dnem – celkem incidence v rozmezí 2,4–18,8 % (7). Podání testovací dávky doporučené výrobcem je nespolehlivé. Podává se pouze intravenózně. Plazmatický poločas je kolem 150 min. Aprotinin je metabolizován lyzozomálními enzymy a vylučován renálně s poločasem eliminace 5–10 hodin. Při podání dochází k prodloužení parciálního tromboplastinového času (aPTT) a celitem aktivovaného srážecího času (ACT – activated clotting time). Proto během mimotělního oběhu, kdy je z důvodů eliminace rizika trombózy okruhu požadována hodnota ACT nad 400 s, je nutné použít kaolinem aktivovaný test ACT, pro celitem aktivovaný ACT je bezpečná hodnota ACT nad 750 s (8).

V 90. letech byl v kardiologii intenzivně studován tzv. postperfuční syndrom a panovala představa, že je možno systémovou zánětovou odpověď vyvolanou mimotělním oběhem modulovat řadou protizánětlivě působících přípravků. Jednou ze studovaných látek byl aprotinin. Původní hypotéza o snížení intenzity SIRS se nepotvrdila, ale Royston se spoluautory v roce 1987 zaznamenali nápadnou redukcí peroperačních krevních ztrát (9). Tato zkušenost vedla k nárůstu používání aprotininu v profylaxi krevních ztrát v různých dávkovacích režimech. Tzv. Full Hammersmith Regimen doporučoval úvodní dávku  $2 \times 10^6$  KIU (kallikrein inhibiting unit) jako bolus do primingu MTO a následná kontinuální infuze 500 000 KIU/hodinu. Řada pracovišť volila dávkování nižší, nejčastěji poloviční. Ještě v roce 2011 Guidelines SCA (Society of Cardiovascular Anesthesiologists)/STS (Society of Thoracic Surgeons) doporučovala profylaktické podání aprotininu k redukcí krvácení v úrovni doporučení I A (10). Do roku 2007 byl aprotinin nejčastěji používaným lékem k profylaxi krvácení v kardiologii. V roce 2006 sumarizovala databáze Cochrane (11) v metaanalýze aprotinin (77 studií), TXA

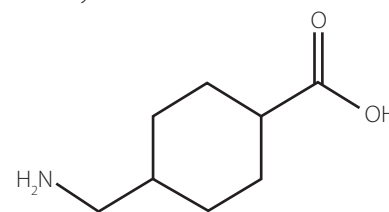
(29 studií) a EACA (10 studií) a konstatovala, že proti placebo redukovaly všechny preparáty potřebu allogenních transfuzí (RR – risk ratio 0,66 pro aprotinin, 0,69 pro TXA, 0,65 pro EACA). 10 studií (1 968 pacientů) porovnálo účinnost aprotininu proti TXA (RR 0,85). Nebyly zaznamenány žádné závažné nežádoucí účinky u žádného z léčiv, ale nutno podotknout, že studie nebyly adekvátně designovány pro hodnocení bezpečnosti. V roce 2006 publikoval Mangano (12) retrospektivní analýzu 4374 kardiologických pacientů, kdy podání aprotininu bylo spojeno se signifikantně vyšším výskytem renálního selhání a dialýzy (5 % proti 1 % u TXA a 1 % EACA), obdobně byl ve skupině s podáním aprotininu vyšší výskyt infarktu myokardu a cévních mozkových příhod. Ve stejném roce byla publikována další retrospektivní studie (13) u pacientů vysoce rizikových pro potřebu transfuze, kde byla prokázána efektivita aprotininu i TXA, ale opět s asociací vyššího výskytu renálního selhání ve skupině aprotininu. Konečně v roce 2007 (14) prospektivní randomizovaná kanadská multicentrická studie BART (Blood conservation using Antifibrinolytics in Randomized Trial) ukázala signifikantní nárůst 30denní mortality při podávání aprotininu (6 %) proti TXA (3,9 %) a EACA (4%), její závěry vedly k varování FDA pro použití aprotininu. V reakci na toto varování učinila firma Bayer bezprecedentní krok a stáhla preparát aprotinin (Trasyolol) z trhu. Studie BART spustila rozsáhlou, místy emotivní, debatu, neboť se potýká s mnohými metodickými kontroverzemi, počínaje dodatečným vyřazováním velkého podílu pacientů z finálního hodnocení, velkými rozdíly v mortalitě mezi zúčastněnými pracovišti a otazníky ohledně spolehlivosti monitorování antikoagulace v průběhu MTO (řada center použila celitem aktivovaný test ACT proti doporučenému kaolinu, což vedlo k falešně vysokým hodnotám ACT, a tudíž nedostatečnému dávkování heparinu). Následovala řada menších studií s kontroverzními výsledky. V roce 2012 byla publikována metaanalýza zahrnující studie s 30 000 pacienty (15), dle níž je aprotinin u komplexních výkonů stejně bezpečný a účinnější než lysinová analoga. Po jistém váhání doporučily jak FDA v roce 2011, tak EMA v roce 2012 uvolnění aprotininu s výrazným doporučením k opatrnosti při podávání a doporučením nepodávat pacientům

s rizikem renální dysfunkce, ovšem pouze pro pacienty podstupující chirurgickou revaskularizaci myokardu (aortokoronární bypass). Rovněž toto doporučení vyvolává kontroverzi, neboť aortokoronární bypass většinou není spojen s velkou krevní ztrátou a použití aprotininu v této indikaci se mnohdy jeví zbytečné, na rozdíl od komplexních výkonů s dlouhým MTO (16).

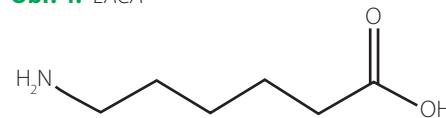
Kyselina tranexamová ( $C_8H_{15}NO_2$ ) a  $\epsilon$ -aminokapronová ( $C_6H_{13}NO_2$ ) jsou analogy lysinu (obr. 3 resp. 4). Byla syntetizována v roce 1957 v Japonsku (Utako a Shosuke Okamoto) původně pro terapii gynekologického krvácení. Jejich antifibrinolytický efekt je nepřímý, blokují lysinové vazebné místo na molekule plazminogenu (jeho molekula má 4–5 vazebných míst s nízkou afinitou a 1 s vysokou afinitou), čímž brání jeho vazbě na fibrin a tudíž zamezují spuštění fibrinolýzy již vytvořeného trombu, současně blokádou aktivace plazminogenu blokují generaci trombinu, aktivaci komplementu, monocytů, neutrofilů i destiček, tedy také jejich účinek přesahuje hemostatický systém a umožňují nastolení rovnováhy mezi tvorbou plazminu a fibrinolýzou. Cílová plazmatická koncentrace k inhibici cirkulujícího plazminu je pro TXA 10–20 mg/l, pro EACA 130–260 mg/l. Plazmatický poločas je kolem 80–120 minut, eliminace je renální – 24 h pro TXA (po i. v. podání 30 % eliminováno za 1 h, 55 % za 3 h, 90 % za 24 h), 36 h pro EACA. TXA má velmi nízkou vazbu na plazmatické bílkoviny, je minimálně metabolizována, prochází hematoencefalickou a placentární bariérou, koncentrace v mateřském mléku jsou 100násobně nižší než v mateřské krvi. EACA má po i. v. podání distribuční objem 30 litrů, maximální plazmatické koncentrace dosahuje za 10 min, terminální poločas eliminace je kolem 2 h. Renální eliminace je rychlá, je nutné kontinuální podávání. Nejsou údaje o přestupu placentou či do mateřského mléka. TXA i EACA jsou dostupné ve formě pro intravenózní, perorální a TXA i pro topické podání, perorální podání se v kardiologii nepoužívá, topické ano, ale pouze jako součást kombinovaných přípravků pro stavění plošného difuzního krvácení v operačním poli. Používané klinické dávkování je velmi variabilní. Dle farmakokinetických modelů (17) je doporučováno pro TXA schéma: bo-

lus 12,5 mg/kg (+ 1 mg/kg do priming náplně MTO) následovaný kontinuální infuzí 6,5 mg/kg/h. Pro EACA: bolus 50 mg/kg + kontinuálně 25 mg/kg/h. V praxi se používá většinou dávkování vyšší: pro TXA 30 mg/kg bolus + 16 mg/kg/h kontinuálně, ačkoli ve studii (18) porovnávaní standardní výše uvedené dávkování s dávkou 10 mg/kg bolus + 1 mg/kg/h kontinuálně nebyl shledán rozdíl v podání krevních transfuzí, byl však zaznamenán rozdíl favorizující vyšší dávkování pro pozorované menší krevní ztráty a nižší výskyt operačních revizí. Standardní dávkování je nyní součástí EACTA/EACTS (European Association of Cardiothoracic Anaesthesiology/Surgery) guidelines on patient blood management in adult cardiac surgery z roku 2017 (19) s úrovní doporučení I A. Ve stejných doporučeních se nachází doporučení pro topické použití TXA na krvácející místa v operačním poli s úrovní doporučení II B. EACA je používána téměř výhradně v USA a Kanadě, v ČR není léčivo registrováno. Dávkovací schéma použité ve studii BART bylo: bolus 1 g/10 min následované kontinuálním podáním 2 g/hod. Z hlediska bezpečnosti byla samozřejmě nastolena otázka, zda použití antifibrinolytik nezvyšuje riziko trombotických komplikací, resp. časných uzávěrů aortokoronárních bypassů. Prospektivní randomizovaná studie (20) prokázala nižší riziko krvácení při podání TXA proti placebo bez zvýšeného rizika trombotických komplikací a úmrtí během 30 dnů. Je však znám zvýšený výskyt křečí po podání TXA, dokumentovaný retrospektivními studiemi. Retrospektivní studie na 10 466 pacientech (21) prokázala výskyt křečí při podání aprotininu 1,6 % proti nízkému dávkování TXA (2,9 %) a vysokému dávkování TXA (13,3 %). Mechanismus vzniku křečí není dosud zcela objasněn, dle některých autorů (22) inhibuje TXA neurotransmisi GABA (gamma-aminobutyric acid), dle jiných (23) inhibuje neurální receptory pro glycin. Každopádně byly zaznamenány vysoké koncentrace TXA v cerebrospinním likvoru zhruba 5 hodin po dosažení maximální plazmatické koncentrace. Další bezpečnostní studie se týkaly použití TXA u pacientů s renální dysfunkcí. Ve stadiích chronické renální dysfunkce 1 a 2 je bolusové podání TXA spojeno s rychlým poklesem její

Obr. 3. Kyselina tranexamová



Obr. 4. EACA



plazmatické koncentrace k subterapeutickým dávkám, tedy je vhodné kontinuální podání. Ve stadiích 3 a 4 chronické renální dysfunkce je postačující bolusové podání, jehož efekt přetrvává řadu hodin bez rizika další toxicity, kontinuální podání zde není doporučováno (24). Podání antifibrinolytik mimo oblast kardiologie, zejména dnes široce rozšířené podání TXA u polytraumat (25, 26), přesahuje rámec tohoto sdělení.

## Závěr

Antifibrinolytika jsou v kardiologii velmi intenzivně studovanou a používanou skupinou léčiv redukujících peroperační krvácení a potřebu transfuzí. Přes opětovné uvolnění použití aprotininu některými regulačními úřady (toho času lék nemá národní registraci v ČR, teoreticky je možný individuální dovoz na žádost ošetřujícího lékaře) přetrvávají pochybnosti o bezpečnosti jeho použití. Je ovšem schválen jako součást některých tkáňových lepidel pro topické použití přímo v operační ráně (27). Kyselina  $\epsilon$ -aminokapronová není toho času v ČR registrovaná a dostupná. Jediným klinicky použitelným antifibrinolytikem s vysokou úrovní doporučení v indikaci redukce krevních ztrát v kardiologii a s dobrým bezpečnostním profilem je nyní kyselina tranexamová. Antifibrinolytika ovšem nejsou univerzálním hemostatickým lékem a při jejich použití je třeba zvažovat přínos versus riziko pro konkrétního pacienta. Mimo oblast profylaktického podání u pacientů s vysokým rizikem krvácení (komplexní výkony s předpokládaným dlouhým časem mimotělního oběhu nebo pacienti s nevysazenou antiagregační/antikoagulační léčbou) je pro jejich terapeutické podání nutné monitorovat přítomnost primární či sekundární fibrinolýzy pomocí dostupných viskoelastických testů.

**LITERATURA**

1. Penka M. Fyziologie krevního srážení. In: Penka M, Penka I, Gumulec J et al. Krvácení. Praha: Grada; 2014. p. 27-31.
2. Levy JH. Antifibrinolytic therapy. New data and new concepts. *Lancet* 2010;376:3-4.
3. Hájek R, Zezula R, Fluger I, et al. Význam tromboelastografie pro monitorování hemostázy v kardiologii. *Interv Akut Kardiol* 2005;4(4):224-228.
4. Hájek R, Růžičková J, Gwozdziwicz M, et al. Hodnocení funkce trombocytů během mimotělního oběhu pomocí tromboelastografie. *Cardiol* 2006;15(2):78-88.
5. Royston D. Haemostasis management. In: Alston RP, Myles PS, Ranucci M et al. Oxford textbook of cardiothoracic anaesthesia. Oxford: Oxford University Press; 2015. p. 181-191.
6. Koster A, Faraoni D, Levy JH. Antifibrinolytic therapy for cardiac surgery: an update. *Anesthesiology*. 2015;123:214-212.
7. Primm AN. Fibrinolysis, antifibrinolytic agents and perioperative consideration. In: Scher CS, Kaye AD, Liu H et al. Essentials of bloodproduct management in anesthesia practice. Cham: Springer Nature; 2021. p. 37-51.
8. Faraoni D. Fibrinolytic system. In: von Heymann C, Boer C. Patient blood management in cardiac surgery. Cham: Springer Nature; 2019. p. 107-116.
9. Royston D, Taylor KM, Bidstrup BP, et al. Effect of aprotinin on need for blood transfusion after repeat open heart surgery. *Lancet* 1987;330:1289-1291.
10. Ferraris VA, Brown JR, Despotis GJ, et al. 2011 update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines. *Ann Thorac Surg* 2011;91(3):944-982.
11. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogenic blood transfusion. *Cochrane Database SysRev*. 2007;1:CD001886.
12. Mangano DT, Tudor IC, Dietzel C. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group; Ischemia Research and Education Foundation. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2006;354:353-365.
13. Karkouti K, Beattie WS, Dattilo KM, et al. A propensity score case-control comparison of aprotinin and tranexamic acid in high-transfusion-risk cardiac surgery. *Transfusion*. 2006;46:327-338.
14. 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;358:2319-2331.
15. Maybom P, Herrmann E, Nierhoff J, et al. Aprotinin may increase mortality in low and intermediate risk but not in high risk cardiac surgical patients compared to tranexamic acid or ε-aminocaproic acid – a meta-analysis of randomised and observational trials over 30,000 patients. *PloSOne*, 2013; 8,3, p.e58009.
16. European Society of Anaesthesiology Task Force Report on Place of Aprotinin in Clinical Anaesthesia. Aprotinin, is it time to reconsider? *Eur J Anaesthesiol*. 2015;32:591-595.
17. Ortmann E, Besse MV, Klein A. Antifibrinolytic agents in current anesthesiologic practice. *BJA*. 2013;111(4):549-563.
18. Sigaut S, Tremey B, Outtara A, et al. Comparison of two doses of tranexamic acid in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology*. 2014;120:590-600.
19. Boer C, Meesters MI, Milojevic M, et al. 2017 EACTS/EACTA guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *J CardiothoracVascAnesth*. 2017;25:1-34.
20. Myles PS, Smith JA, Forbes A, et al. Tranexamic acid in patients undergoing coronary-artery surgery. *N Engl J Med*. 2017;376:136-148.
21. Koster A, Borgermann J, Zittermann A, et al. Moderate dosage of tranexamic acid during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass and convulsive seizures: incidence and clinical outcome. *BJA*. 2013;110(1):34-40.
22. Kratzer S, Irl H, Mattusch C, et al. Tranexamic acid impairs gamma-aminobutyric acid receptor type A – mediated synaptic transmission in the murine amygdala: a potential mechanism for drug-induced seizures? *Anesthesiology*. 2014;120:639-649.
23. Lecker I, Wang DS, Romaschin AD, et al. Tranexamic acid concentrations associated with human seizures inhibit glycine receptors. *J Clin Invest*. 2012;122:4651-4666.
24. Jerath A, Yang QI, Pang KS, et al. Tranexamic acid dosing for cardiac surgical patients with chronic renal dysfunction: a new dosing regimen. *AnestAnalg*. 2018;127:1323-1332.
25. Peralta R, Thani H, Rizoli S. Coagulopathy in the surgical patient: trauma-induced and drug-induced coagulopathies. *Current Opinion in Critical Care*. 2019;25(6):668-674.
26. Gall LS, Davenport RA. Fibrinolysis and antifibrinolytic treatment in the trauma patient. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2018;31(2):227-233.
27. Perrault LP, Moukhariq FZ. Fibrin sealants in cardiac surgery. In: Raja SG. Cardiac surgery- a complete guide. Cham: Springer nature; 2020. p. 119-127.

**INZERCE**