

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

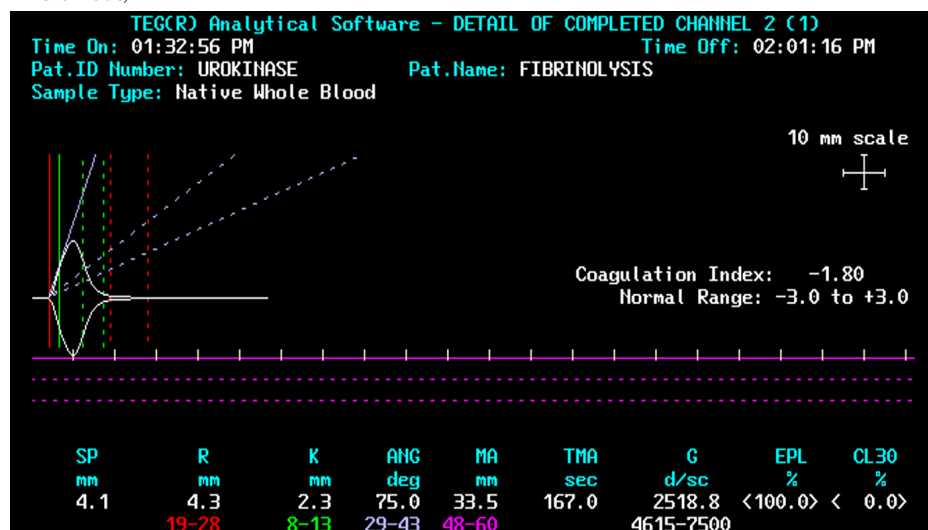
volného plazminu v cirkulaci a sekundární fibrinolýzou jako reakcí na hyperkoagulační stav s tvorbou mikrotrombů. Plazmin štěpí fibrin na monomery a solubilní fragmenty – FDP, jejichž D-domény jsou detekovány jako D-dimery. Lýza fibrinogenu není fyziologický děj, je charakterizována přítomností B-beta-fragmentu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

