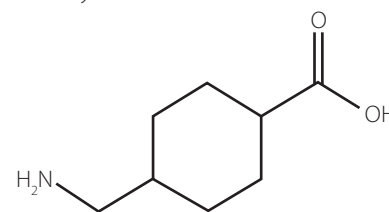


s rizikem renální dysfunkce, ovšem pouze pro pacienty podstupující chirurgickou revaskularizaci myokardu (aortokoronární bypass). Rovněž toto doporučení vyvolává kontroverzi, neboť aortokoronární bypass většinou není spojen s velkou krevní ztrátou a použití aprotininu v této indikaci se mnohdy jeví zbytečné,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

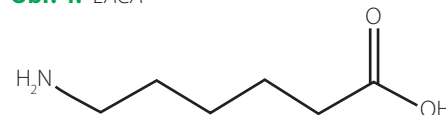
Kyselina tranexamová ($C_8H_{15}NO_2$) a ϵ -aminokapronová ($C_6H_{13}NO_2$) jsou analogy lysinu (obr. 3 resp. 4). Byla syntetizována v roce 1957 v Japonsku (Utako a Shosuke Okamoto) původně pro terapii gynekologického krvácení. Jejich antifibrinolytický efekt je nepřímý, blokují lysinové vazebné místo 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 redukcí peroperačního krvácení a potřeby 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 ϵ -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.