

17. Fergusson, D. A., Hébert, P. C., Mazer, D. et al. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. *N. Engl. J. Med.*, 2008, 358, p. 2319–2331.

18. European Medicines Agency – Assessment report. Antifibrinolytics containing aprotinin, aminocaproic acid and tranexamic acid. EMA/590581/2013, Procedure number: EMEA/H/A-1267.

19. Hébert, P. C., Fergusson, D. A., Hutton, B et al. Regulatory decisions pertaining to aprotinin may be putting patients at risk. *CMAJ*, 2014, 186, p. 1379–1386.

20. Hutton, B., Lawrence, J., Fergusson, D., Mazer, C. D., Shapiro, S., Tinmouth, A. Risks of harms using antifibrinolytics in cardiac surgery: systematic review and network meta-analysis of randomised and observational studies. *BMJ*, 2012, 345, e5798 doi: 10.1136/bmj.e5798.

21. Meybohm, P., Herrmann, E., Nierhoff, J., Zacharowsky, K. Aprotinin may increase mortality in low and intermediate risk but not in high risk cardiac surgical patients compared to tranexamic acid and ε-aminocaproic acid – A meta-analysis of randomised and observational trials of over 30.000 patients. *PLoS One*, 2013, 8, e58009 doi: 10.1371/journal.pone.0058009.

22. Walkden, G. J., Verheyden, V., Goudie, R., Murphy, G. J. Increased perioperative mortality following aprotinin withdrawal: a real-world analysis of blood management strategies in adult cardiac surgery. *Intensive Care Med.*, 2013, 39, p. 1808–1817.

Autoři prohlašují, že nemají střet zájmů.

Do redakce došlo dne 24. 5. 2016.

Do tisku přijato dne 5. 7. 2016.

Adresa pro korespondenci:

prof. MUDr. Tomáš Vaněk, CSc.

Kardiologická klinika 3. LF UK a FNKV
Šrobárova 50
100 34 Praha 10
e-mail: tomas.vanek@fnkv.cz

KOMENTÁŘ I.

Aprotinin – nekonečný příběh

Hájek R.

Kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

Anest. intenziv. Med., 27, 2016, č. 5, s. 288–290

Příběh aprotininu budí vášně na stranách zastánců i odpůrců. Je to fenomén, který se v kontextu intenzivní a perioperační medicíny vyskytuje stále častěji, vzpomeňme jen diskusi o betablokátoch, syntetických koloidech či perioperační kontrole glykémie. Celý problém má rovinu přísně odborně medicínskou, ale i další. Vede k nejistotě či přinejmenším k zamyšlení, kam nás vede nekritická interpretace klinických studií v éře evidence based medicine.

Aprotinin je v posledních dvou dekáдах nejvíce studovanou látkou v kardiologii. Je jediným lékem s nejvyšší úrovní důkazů pro redukci pooperačního krvácení [1]. Studie, které jeho roli zpochybňují [2, 3, 4] a vedly k bezprecedentnímu stažení preparátu z trhu ještě před rozhodnutím regulačních autorit, jsou výstižně popsány v článku, k němuž je určen tento komentář. Stejně tak je známa následná historie včetně reakcí odpůrců

těchto studií [5] a pochopitelných protireakcí jejich autorů [6]. Co si tedy má kliník vybrat? V tak závažné situaci, kdy na jedné straně je ve hře redukce často velmi významného krvácení a na straně druhé riziko orgánových komplikací a dokonce úmrtí, spoléhá na doporučení autorit.

Aprotinin a lyzinová analoga (kyselina tranexamová – TXA a ε-aminokapronová – EACA) nejsou látky identické, ba ani podobné, ani v chemickém složení ani v mechanismu účinku, byť jsou zahrnována pod pojem „antifibrinolytika“. Fyziologickým inhibítoem fibrinolýzy je α2-plazmin inhibitor, který neutralizuje volný plazmin, a to i v podmínkách jeho excesivní tvorby při chirurgickém traumatu. Neinhibuje však lýzu koagula. Aprotinin ve vysokých dávkách se chová podobně, inaktivuje volný plazmin s minimálním efektem na plazmin vázaný na trombus, není tedy „pravým“ antifibrinolytikem, ale brání ex-

cesivní aktivitě volného plazminu. Současně je nespecifickým inhibitorem sérových proteáz, inhibuje kontaktní systém – F XII (tedy účinek antikoagulační), inhibicí PAR receptorů prezervuje membránové glykoproteiny trombocytů (účinek prokoagulační), klinický význam snížení aktivace leukocytů a produkce prozánětlivých cytokinů je přes lákavost patofyziologického konceptu nejasný. Jako enzymový inhibitor má jasný profil závislosti dávka-účinek [7]. Lyzinová analoga se váží na plazminogen a brání jeho vazbě na fibrin, inhibují tedy primární fibrinolýzu. Je zajímavé, že dávky užívané v klinických studiích i v praxi výrazně (řádově) překračují dávky doporučené podle farmakokinetických modelů a jsou velmi variabilní [8]. Dosud se diskutuje nejen o optimální dávce, ale také o bezpečnosti lyzinových analog z hlediska trombotických komplikací, málo je znám výskyt konvulzí po vyšších dávkách TXA [9].

Přes nepopíratelný efekt aprotininu v redukci krvácení znamenala zejména studie BART zásadní zpochybnění jeho bezpečnosti. Přesto byla vznesena poměrně ostrá kritika k metodice studie. Proč bylo dodatečně vyřazeno z analýzy 137 pacientů po randomizaci, všichni se špatným výsledkem a ze skupiny léčené lyzinovými analogy? Proč bylo nezvykle mnoho (75 %) pacientů reklasifikováno z hlediska primárního end-pointu (masivní pooperační krvácení) a frekvence těchto přehodnocení narůstala během studie? Proč nebyla použita jednotná metoda hodnocení účinku antikoagulace (u řady pacientů byl použit celitem aktivovaný srážecí čas – ACT – zatímco u jiných byl užit jako aktivátor kaolin; v přítomnosti antifibrinolytik je nutno užit kaolin, jinak je ACT nadhodnocen) a v důsledku toho byla neadekvátní dávka heparinu? Z 19 zařazených pracovišť 5 neznamenalo žádné úmrtí v žádné skupině, 9 znamenalo celkem 12/11/10 úmrtí pro aprotinin/TXA/EACA a zbylých 5 18/2/11 úmrtí. Jak vysvětlit, že lék podezřelý kauzálně z navýšení mortality funguje na různých pracovištích různě? A co si vůbec myslit o zařazení pracoviště se střední frekvencí podání 5,4 transfuzních jednotek na pacienta a frekvencí revizí pro krvácení 6,5 % pro jednoduchý aortokoronární bypass? Bylo by to přijatelné v České republice? Nebylo.

Kritika samozřejmě vyvolala protireakci. Zajímavé je i současné stanovisko kanadských a evropských autorit k opětovnému uvolnění aprotininu pouze k operacím aortokoronárního bypassu. Proč? Existují práce, pravda retrospektivní, ukazující výhodu aprotininu proti TXA s 50% redukcí krvácení u komplexních výkonů [10], dokonce i práce s 50% redukcí mortality u výkonů na otevřeném srdci [11]. A je vůbec potřeba profylaxe krvácení u jednoduchého bypassu

u pacientů, kteří nejsou akutně „předléceni“ inhibitory destiček?

Kde je ono hlubší poučení z příběhu, který nekončí? Dovolím si být poněkud nekorektní. Kliničtí lékaři nechtou „in extenso“ publikované studie. Nemají na to čas při svém všeobecně vysokém pracovním vytížení. Fulltexty jsou dostupné jen na univerzitních pracovištích, a i to s omezeními. A kdo je takový nadšenec, aby platil předplatné? Spoléháme na doporučení, guidelines, názory autorit, které znějí na kongresech, dostanou se do učebnic, k atestacím... Ruku na srdce, čtou autoři guidelines všechny studie „in extenso“? Zamýšlejí se nad metodikou? Nejsou snad známy zcela recentní případy falšovaných výsledků publikovaných v renomovaných časopisech? A není znepokojující, že kdybychom extrahovali výsledky studie BART, ostatní práce publikované závěry této studie nepotvrzují?

Jako klinik s letitou praxí z pohledu „experience-based“ medicíny si dovolím tvrdit, že v profylaxi krvácení funguje aprotinin i TXA. Ale tady má zkušenost končí. Závěry studie BART nelze ignorovat, stejně však nelze ignorovat pochybení, jichž se autoři zcela jistě dopustili. Klinik očekává odpověď, zda lék, který je výrazně dražší, s vyšším rizikem alergických reakcí a svým způsobem „pleiotropním“ účinkem na systémovou zánětovou odpověď, je lepší volbou než levný a snadno dostupný, je lepší volbou než levný a snadno dostupný, je jednoduše aplikovatelný preparát ze skupiny lyzinových analog. Tuto jistotu nemá a zřejmě ještě dlouho mít nebude. Taková už je medicína, která nás učí to nejdůležitější, přemýšlet o tom co k problému říkají druzí a hledat vlastní cestu, která je syntézou vědomostí, zkušeností a jistě pokory.

LITERATURA

1. Ferraris, V. A., Brown, J. R., Despotis, G. J. et al. Update to The Society of Thoracic Surgeons and The Society of Cardiovascular Anesthesiologists Blood Conservation Clinical Practice Guidelines. *Ann. Thorac. Surg.* 2001, 91, p. 944–982.
2. Karkouti, K., Beattie, W. S., Dattilo, K. M. et al. A propensity score case-control comparison of aprotinin and tranexamic acid in high-transfusion risk cardiac surgery. *Transfusion*, 2006, 46, p. 327–338.
3. Mangano, D. T., Tudor, I. C., Dietzel C. The risk association with aprotinin in cardiac surgery. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 354, p. 353–365.
4. Fergusson, D. A., Hébert, P. C., Mazer, D. et al. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. *N. Engl. J. Med.*, 2008, 358, p. 2319–2331.
5. Mc Mullan, V., Alston, R. P. Aprotinin and cardiac surgery: a sorry tale of evidence misused. *BJA*, 2013, 110, 5, p. 675–678.
6. Hébert, P. C., Fergusson, D. A., Hutton, B. et al. Regulatory decisions pertaining to aprotinin may be putting patients at risk. *CMAJ*, 2014, 186, p. 1379–1386.

7. Royston, D. The current place of aprotinin in the management of bleeding. *Anaesthesia*, 2015, 70 (Suppl 1), p. 46–49.

8. Ortmann, E., Besse, M. W., Klein, A. Antifibrinolytic agents in current anaesthetic practice. *BJA*, 2013, 111, 4, p. 549–563.

9. Murkin, J. M., Falter, F., Granton, J. et al. High-dose tranexamic acid is associated with nonischemic clinical seizures in cardiac surgical patients. *Anesth. Analg.*, 2010, 110, p. 350–353.

10. Karkouti, K., Wijeysubdera, D. N., Yau, T. M. et al. The risk-benefit profile of aprotinin versus tranexamic acid in cardiac surgery. *Anesth. Analg.*, 2010, 110, p. 21–29.

11. Sander, M., Spies, C. D., Martiny, V. et al. Mortality associated with administration of high-dose tranexamic acid and aprotinin in primary open-heart procedures – a retrospective analysis. *Critical Care*, 2010, 39, p. 1808–1817.

Autor prohlašuje, že nemá střet zájmů.

Do redakce došlo dne 7. 7. 2016.

Do tisku přijato dne 24. 7. 2016.

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Roman Hájek, Ph.D.

Kardiochirurgická klinika LF UP

Fakultní nemocnice Olomouc

I. P. Pavlova 6

775 20 Olomouc

e-mail: roman.hajek@fnol.cz

KOMENTÁŘ II.

Aprotinin – další pohled na rizika, aneb dočkáme se šťastného konce příběhu?

Horáček M.

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

Anest. intenziv. Med., 27, 2016, č. 5, s. 290–293

Profesor Vaněk v tomto čísle časopisu Anesteziologie a intenzivní medicína popisuje historii aprotininu v kardiochirurgii. Při čtení jeho článku však přicházejí na mysl nejméně dvě otázky, které stojí za zamyšlení:

1. Je současné uvolnění aprotininu k podávání u izolovaných aorto-koronárních bypassů (Coronary Artery Bypass Graft, CABG) oprávněné a rozumné?

2. Je rutinní podávání antifibrinolytik všem kardiochirurgickým pacientům nutné a bezpečné?

Aprotinin patří do rodiny serpinů, je to nespecifický kompetitivní inhibitor serinových proteáz, enzymů hydrolyzujících peptidovou vazbu mezi serinem a jinými aminokyselinami v molekulách bílkovin. Vazbou na ně inhibuje trypsin a chymotrypsin, plazmin (působí jako antifibrinolytikum), ve vyšší koncentraci i kalikrein (a tím tvorbu faktoru XIIa, čímž prodlužuje vnitřní koagulační kaskádu; aktivita aprotininu se udává v tzv. kalikrein inhibičních jednotkách – KIU), elastázu, katepsin, aktivovaný protein C či trombin aj. V medicíně

se aprotinin používal od roku 1953 jako inhibitor trypsinu při léčbě pankreatitidy s cílem omezit autodigestivní poškození [1].

Ad 1. Je současné uvolnění aprotininu k podávání u izolovaných aorto-koronárních bypassů (Coronary Artery Bypass Graft, CABG) oprávněné a rozumné?

Podávání aprotininu v kardiochirurgii zpočátku rovněž vycházelo ze snahy ovlivnit systémovou zánětlivou odpověď organismu vyvolanou mimotělním oběhem, totiž aktivaci komplementu plazminem. David Royston et al. si přitom uvědomili, že po odpojení pacienta z mimotělního oběhu po dlouhých reoperačních výkonech bylo nápadně suché operační pole (1987) [2]. Aprotinin byl proto indikován ke snížení krevních ztrát, počtu podaných transfuzí a počtu revizí pro krvácení u reoperací, komplexních výkonů (operace více chlopní nebo jedné se současnou revaskularizací) či u operací pro disekce aorty. Nastal pravý boom aprotininu, sami jsme ho podávali asi 10 % pacientů stejně jako ve svě-