

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-

tě [3]. Vzhledem k účinnosti aprotininu byla tato indikace v devadesátých letech rozšířena i na izolované CABG.

Následně však byly publikovány dvě studie provedené Manganem et al. [4, 5] a studie BART Fergussona et al. [6], v nichž se ukázalo vyšší riziko úmrtí a selhání ledvin po podání aprotininu. Evropská léková agentura (EMA – European Medicines Agency) tudíž pozastavila jeho registraci [7]. Posléze však vyšly najevo nedostatky těchto tří studií, takže EMA navzdory nesouhlasu autorů studie BART [8] své rozhodnutí v roce 2012 přehodnotila [9]. V současnosti je aprotinin překvapivě schválen „k profylaktickému užití ke snížení krevní ztráty a potřeby transfuzí u dospělých pacientů s vysokým rizikem krevní ztráty podstupujících izolované CABG s použitím mimotělního oběhu, a to po pečlivém zvážení přínosů a rizik a uvážení toho, že jsou dostupné alternativní způsoby léčby“ [9], tj. syntetická antifibrinolytika jako kyselina epsilon-aminokapronová (EACA) a hlavně kyselina tranexamová. Opětovné uvedení aprotininu na trh se očekává brzy [10].

Jenže zde se nachází rozpor. Aprotinin byl původně určen ke snížení krevních ztrát u reoperací a komplexních výkonů, kdežto v současnosti je povolen výhradně u izolovaných CABG. U nich je však riziko krevních ztrát mnohem nižší, zejména jedná-li se o plánované výkony u pacientů s normální koagulací, kteří neužívají kromě aspirinu jiné protidestičkové nebo koagulační ovlivňující léky. Vedle toho je třeba vzít v úvahu, že při srovnání s dobou boomu aprotininu před 10–15 lety se výrazně změnil celý management výkonů z hlediska krve. Klade se důraz na tři pilíře, tj. na optimalizaci erytropoezy, hemostázy a toleranci anémie, a to v před-, per- i pooperačním období. Potřeba transfuzí u izolovaných plánovaných CABG se tudíž výrazně snížila. Vzhledem k vysoké ceně aprotininu a riziku anafylaktických reakcí (jde o peptid) či možnému poškození ledvin, jimiž je aprotinin vylučován, se zdá, že u izolovaných CABG jeho nevýhody jasně převažují nad jeho přínosem, takže se zřejmě nebude v této indikaci příliš využívat.

Zcela odlišná je situace u vysoce rizikových pacientů, jenže u nich není v současnosti podávání aprotininu povoleno. Po stažení aprotininu z trhu se mortalita vysoce rizikových pacientů nesnížila [11], ale dokonce stoupla [12], stejně jako četnost transfuzí [11, 12]. V jiné studii takových pacientů Karkouti et al. prokázali nižší pooperační mortalitu při použití aprotininu než tranexamové kyseliny [13], kdežto u pacientů s nízkým a středním rizikem aprotinin mortalitu zvýšil [14]. Zdá se tedy, že podávání aprotininu má smysl právě jen u vysoce rizikových pacientů, u nichž to však nelze.

Čím lze vysvětlit tento rozpor mezi jeho povolenou indikací u izolovaných CABG a daleko prospěšnější, ale nepovolenou indikací u komplexních výkonů? Snad tím, že aprotinin snižuje i riziko revizí pro krvácení, přičemž reoperace pro krvácení výrazně (dva až čtyřikrát) zvyšuje krátkodobou mortalitu i mortalitu po 90 dnech, což je způsobeno převážně vyšším počtem podaných transfuzí [15]. Podle rozhodnutí EMA z roku 2012 [9] o uvolnění aprotininu pro praxi se údaje o léčených pacientech musejí vkládat do registru, přičemž látka bude dostupná jen pro ta kardiochirurgická centra, která budou s účastí v registru souhlasit. Tudíž je velmi pravděpodobné, že se v budoucnu dočkáme dalšího přehodnocení – skutečně nekončící příběh.

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

V současnosti není jasné, zda všichni kardiochirurgičtí pacienti potřebují antifibrinolytika [16]. Příčinou krvácení v souvislosti s operací srdce není totiž pouze jen nadměrná fibrinolýza. Asi v 50 % případů je na vině chirurgický zdroj, v ostatních může být porucha hemostázy vyvolána též nedostatečnou neutralizací účinku heparinu protaminem, předávkováním protaminu (má vlastní antikoagulační účinek!), nebo obnovením účinku heparinu (heparin rebound). Krvácení může být rovněž projevem nízkého počtu trombocytů nebo poškození jejich funkce, diluce (koagulačních faktorů, trombocytů, ale i erytrocytů poskytujících membrány k interakci trombocytů a koagulačních faktorů), spotřebování koagulačních faktorů nebo trombocytů, resp. působků z jejich granulí třeba při nedostatečné antikoagulaci během mimotělního oběhu (tzv. syndrom prázdných trombocytů), hypotermie či účinku dalších léků, které pacient užívá, nebo je dostal v průběhu operace.

Bylo prokázáno, že podání antifibrinolytik účinně inhibuje nadměrnou fibrinolýzu, ale i po úpravě fibrinolýzy tito pacienti stonají hůře [17]. Frekvence výskytu fibrinolýzy závisí na způsobu diagnostiky, při použití laboratorních metod (např. stanovením D-dimerů nebo fibrin-degradačních produktů) je nižší (6 %) než při použití viskoelastických metod jako trombelastografie (TEG) [18] či trombelastometrie (ROTEM), v našem souboru 142 dospělých kardiochirurgických pacientů s TEG byla 13,9 % [17], což stejně bylo více než v jiných studiích. Nadměrná fibrinolýza je tedy pouze jednou z příčin krvácení, ostatní příčiny krvácení podání antifibrinolytik neovlivní. Antifibrinolytika nepochybně sníží velikost krevní ztráty (v metaanalýze asi o 300 ml) a počet podaných transfuzí, ale není jasné, zda se to skutečně odrazí ve snížení mortality, protože mortalita nebyla ve studiích antibrinolytik

primárním, nýbrž jen sekundárním výsledným ukazatelem [16]. Antifibrinolytika mají kromě toho i své nežádoucí účinky (např. tranexamová kyselina bývá spojována se zvýšeným výskytem křečí, v 2,7 % případů, 5krát více než když nebyla použita [19], přičemž křeče pak 2,5krát zvyšují mortalitu [20], příčinou křečí je zřejmě to, že tranexamová kyselina působí jako kompetitivní antagonist na glycinových receptorech). Navíc dosud není znám ani nejvhodnější způsob jejího dávkování. V souhrnu tedy platí, že lze souhlasit s důraznou formulací (síla 1A) z doporučení European Society of Anaesthesiologists z roku 2013, že peroperační podání tranexamové kyseliny se má uvážit ke snížení perioperačního krvácení u pacientů s nízkým, středním i vysokým rizikem [21], ale neznamená to, že antifibrinolytikum musí dostat všichni pacienti.

Pokud EMA v budoucnu znovu povolí podávání aprotininu i u reoperací a komplexních výkonů, budeme pak muset uvážit i odlišný mechanismus účinku aprotininu (inaktivuje jen volný plazmin, nepůsobí na plazmin vázaný v koagulu, neinhibuje tedy fyziologickou fibrinolýzu) a syntetických antifibrinolytik (brání vazbě plazminogenu na fibrin a tím inhibují fyziologickou fibrinolýzu, která může být nutná např. k udržení průchodných cévních štěpů, které jistě nemají po chirurgické manipulaci při odběru nepoškozený a nesmáčivý endotel, nýbrž jejich endotelové buňky jsou odloupány a obnažila se trombogenní subendotelová tkáň, možná je i souvislost s ischemickými nebo embolizujícími ikty).

Dalším důvodem, proč o podávání antifibrinolytik pečlivě uvažovat, je existence fenoménu tzv. „odstávky fibrinolýzy“ („fibrinolysis shutdown“), který poprvé popsali již v roce 1969 Chakrabarti et al. [22]. Diagnóza se dnes stanovuje viskoelastometricky, např. pokud je na TEG pokles amplitudy koagula za 30 min po dosažení maximální amplitudy nižší než 0,8 % (fyziologický stav 0,81–3 %, nadměrná fibrinolýza nad 3 %) [23]. U 181 pacientů po traumatu s ISS (Injury Severity Score) nad 15 byla nejčastějším nálezem při příjmu právě odstávka fibrinolýzy (46 %), zatímco normální nález byl u 36 % a hyperfibrinolýza u 18 %, přičemž mortalita v jednotlivých skupinách činila 22 %, 14 %, resp. 34 % [23]. V našem souboru 303 kardiochirurgických pacientů jsme odstávku fibrinolýzy podle této definice zjistili po neutralizaci heparinu protaminem u 53 pacientů (17,5 %), kdežto nadměrnou fibrinolýzu u 88 pacientů (29 %), dosud nepublikované údaje, klasická definice fibrinolýzy podle TEG vyžaduje pokles amplitudy vyšší než 7,5 % za 30 minut, proto je její výskyt tak vysoký). Exogenní inhibice fibrinolytického systému tudíž vyžaduje vhodnou indikaci, protože – alespoň u traumatologických

pacientů – má odstávka fibrinolýzy negativní vliv na přežití.

Závěrem, správně interpretovat výsledky výzkumu, studií i metaanalýz vůbec není jednoduché. Situace kolem aprotininu v mnohém připomíná situaci např. kolem betablokátorů, koloidních (HES) i krystaloidních roztoků (balancované vs. fyziologický roztok), řízení glykémie, transfuzí apod. Do doby, než budou k dispozici definitivní odpovědi na tyto otázky a než budou zahrnuty do jednoznačných doporučení (guidelines), nezbyvá, než studie pečlivě číst, přemýšlet o nich a nezapomínat, že současné guidelines většinou začínají poukazem i na respektování vlastní klinické zkušenosti při rozhodování v jednotlivých případech, protože léčíme konkrétního pacienta, nikoliv statistický soubor.

LITERATURA

1. Frey, E. K. On the treatment of pancreatitis. *Therapiewoche*, 1953, 13–14, p. 323.
2. Royston, D., Taylor, K. M., Bidstrup, B. P., Sapsford, R. N. Effect of aprotinin on need for blood transfusion after repeat open-heart surgery. *Lancet*, 1987, 330, p. 1289–1291.
3. Van Aelbrouck, C., Englberger, L., Faraoni, D. Review of the fibrinolytic system: comparison of different antifibrinolytics used during cardiopulmonary bypass. *Recent Pat. Cardiovasc. Drug Discov.*, 2012, 7, 3, p. 175–179.
4. Mangano, D. T., Tudor, I. C., Dietzel, C. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 354, p. 353–365.
5. Mangano, D. T., Miao, Y., Vuylsteke, A. et al. Mortality associated with aprotinin during 5 years following coronary artery bypass surgery. *J. Am. Med. Assoc.*, 2007, 297, p. 471–479.
6. Fergusson, D. A., Hébert, P. C., Mazer, C. D., Fremes, S., MacAdams, C., Murkin, J. M., Teoh, K., Duke, P. C., Arellano, R., Blajchman, M. A., Bussières, J. S., Côté, D., Karski, J., Martineau, R., Robblee, J. A., Rodger, M., Wells, G., Clinch, J., Pretorius, R., BART Investigators. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. *N. Engl. J. Med.*, 2008, 358, 22, p. 2319–2331.
7. Hébert, P. C., Fergusson, D. A., Hutton, B., Mazer, C. D., Fremes, S., Blajchman, M., MacAdams, C., Wells, G., Robblee, J., Bussières, J., Teoh, K., BART Investigators. Regulatory decisions pertaining to aprotinin may be putting patients at risk. *CMAJ*, 2014, 186, 18, p. 1379–1386.
8. European Medicines Agency recommends suspension of marketing authorisation of aprotinin-containing medicines for systemic use. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2009/11/WC500015517.pdf (poslední přístup 31.7.2016).
9. European Medicines Agency recommends lifting suspension of aprotinin. http://www.ema.europa.eu/ema/pages/news_and_events/news/2012/02/news_detail_001447.jsp (poslední přístup 31.7.2016).

10. Aprotinin: is it time to reconsider? The European Society of Anaesthesiology task force reports on the place of aprotinin in clinical anaesthesia. *European Journal of Anaesthesiol.*, 2015, 32, p. 591–595.

11. DeSantis, S. M., Toole, J. M., Kratz, J. M., Uber, W. E., Wheat, M. J., Stroud, M. R., Ikonomidis, J. S., Spinale, F. G. Early post-operative outcomes and blood product utilization in adult cardiac surgery: the post-aprotinin era. *Circulation*, 2011, 124, 11 Suppl., p. S62–S69.

12. 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, 10, p. 1808–1817.

13. Karkouti, K., Wijeyesundera, D. N., Yau, T. M., McCluskey, S. A., Tait, G., Beattie, W. S. The risk-benefit profile of aprotinin versus tranexamic acid in cardiac surgery. *Anesth. Analg.*, 2010, 110, 1, p. 21–29.

14. Meybohm, P., Herrmann, E., Nierhoff, J., Zacharowski, 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, 3, p. e58009.

15. Ranucci, M., Bozzetti, G., Ditta, A., Cotza, M., Carboni, G., Ballotta, A. Surgical reexploration after cardiac operations: why a worse outcome? *Ann. Thorac. Surg.*, 2008, 86, 5, p. 1557–1562.

16. Beattie, W. S., Karkouti, K. The post-BART anti-fibrinolytic dilemma? *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 2011, 25, 1, p. 3–5.

17. Cvachovec, K., Horáček, M., Vislocký, I. A retrospective survey of fibrinolysis as an indicator of poor outcome after cardiopulmonary bypass and a possible early sign of systemic inflammation syndrome. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 2000, 17, 3, p. 173–176.

18. Whitten, C. W., Allison, P., Latson, T., Ivy, R., Burkhardt, D., O'Flaherty, D. Does fibrinolytic activity differ with different cardiac surgical procedures? *Anesthesiology*, 1991, 75, Suppl., p. A521.

19. Lin, Z., Xiaoyi, Z. Tranexamic acid-associated seizures: A meta-analysis. *Seizure*, 2016, 36, p. 70–73.

20. Lecker, I., Wang, D. S., Whissell, P. D., Avramescu, S., Mazer, C. D., Orser, B. A. Tranexamic acid-associated seizures: Causes and treatment. *Ann. Neurol.*, 2016, 79, 1, p. 18–26.

21. Kozek-Langenecker, S. A., Afshari, A., Albaladejo, P., Santullano, C. A., De Robertis, E., Filipescu, D. C., Fries, D., Görlinger, K., Haas, T., Imberger, G., Jacob, M., Lancé, M., Llau, J., Mallett, S., Meier, J., Rahe-Meyer, N., Samama, C. M., Smith, A., Solomon, C., Van der Linden, P., Wikkelsø, A. J., Wouters, P., Wyffels, P. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 2013, 30, 6, p. 270–382.

22. Chakrabarti, R., Hocking, E. D., Fearnley, G. R. Reaction pattern to three stresses – electroplexy, surgery, and myocardial infarction – of fibrinolysis and plasma fibrinogen. *J. Clin. Pathol.*, 1969, 22, 6, p. 659–662.

23. Moore, H. B., Moore, E. E., Gonzalez, E., Chapman, M. P., Chin, T. L., Silliman, C. C., Banerjee, A., Sauaia, A. Hyperfibrinolysis, physiologic fibrinolysis, and fibrinolysis shutdown: the spectrum of postinjury fibrinolysis and relevance to antifibrinolytic therapy. *J. Trauma Acute Care Surg.*, 2014, 77, 6, p. 811–817.

Autor prohlašuje, že nemá střet zájmů.

Do redakce došlo dne 1. 8. 2016.

Do tisku přijato dne 2. 8. 2016.

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Michal Horáček, DEAA

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny 2. LF UK a FN v Motole

V Úvalu 84

150 06 Praha 5

e-mail: michal.horacek@fnmotol.cz