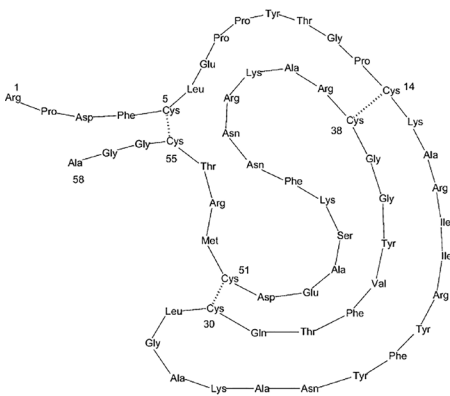


nolytik s monitorováním koagulace pomocí TEG byl v průběhu MTO výskyt primární fibrinolýzy podle TEG kritérií u 18,8 %, sekundární u 0,6 %. Bezprostředně po ukončení výkonu byl výskyt primární fibrinolýzy 7 %, sekundární fibrinolýzy 1,4 % (4).

## Antifibrinolytika

V posledních dvou dekáдах 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<sub>284</sub>H<sub>432</sub>N<sub>84</sub>O<sub>79</sub>S<sub>7</sub>) 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



sít. 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. postperfuzní syndrom a panovala představa, že je možno systémovou zánětlivou 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 × 10<sup>6</sup> 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 (Trasyol) 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