

Antifibrinolytika v kardiologii – pohled z konce prvního desetiletí nového milénia

Tomáš Vaněk, Ján Špegár, Jana Šnircová

Kardiologická klinika, Kardiocentrum, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady a 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha, Česká republika

Vaněk T, Špegár J, Šnircová J. **Antifibrinolytika v kardiologii – pohled z konce prvního desetiletí nového milénia.** *Cor Vasa* 2010;52(Suppl 1):48–51.

Antifibrinolytika jsou preventivně používána pro redukci perioperačních krevních ztrát a snížení transfuzních nároků v kardiologii od 80. let minulého století. Článek popisuje historii uvedení aprotininu do praxe a zabývá se okolnostmi jeho nedávného stažení z lékového trhu. Stručně shrnuje současný pohled na syntetická analoga lysinu v kardiologii i v dalších chirurgických oborech.

Klíčová slova: Kardiologie – Fibrinolýza – Antifibrinolytika – Aprotinin – Kyselina tranexamová

Vaněk T, Špegár J, Šnircová J. **Fibrinolytic inhibitors in cardiac surgery – a view from the end of the first decade of the new millennium.** *Cor Vasa* 2010;52(Suppl 1):48–51.

Preventive application of fibrinolytic inhibitors in cardiac surgery has been used to reduce perioperative blood loss and transfusion requirements since the 1980s. The article describes the history of introducing aprotinin into practice and deals with the circumstances leading to its recent withdrawal from the pharmaceutical market. It briefly summarizes the current view on synthetic lysine analogs both in cardiac surgery and other fields of surgery.

Key words: Cardiac surgery – Fibrinolysis – Fibrinolytic inhibitors – Aprotinin – Tranexamic acid

Adresa: prof. MUDr. Tomáš Vaněk, CSc., Kardiologická klinika, Kardiocentrum, FNKV a 3. LF UK, Ruská 87, 100 00 Praha 10, e-mail: vanek@fnkv.cz

Úvod

Srdce chirurgie je jednou z oblastí medicíny, ve které se mohou uplatňovat mechanismy fibrinolýzy a v níž se někdy preventivně podávají antifibrinolytika k farmakologickému snížení perioperačních krevních ztrát. Teoreticky je fibrinolytická aktivita během kardiologického výkonu nastartována již na samém začátku operace uvolněním tkáňového aktivátoru plasminogenu při sternotomii a dále pokračuje během manipulací s nitrohrudními strukturami. Je-li použit mimotělní oběh, dochází přes systémovou heparinizaci k aktivaci prokoagulačních mechanismů – stykem krve s cizími, neendoteliálními povrchy – s následnou další aktivací fibrinolýzy. Reinfuze krve z operačního pole, která obsahuje velká množství cytokinů, tkáňového faktoru a tkáňového aktivátoru plasminogenu, dále zesiluje tyto patologické děje. Podle našeho zjištění jsou naposledy vyjmenované mechanismy pro aktivaci fibrinolýzy pravděpodobně klíčové. Je-li použit mimotělní oběh, jehož povrch je ošetřen biokompatibilní vrstvou, a je-li zabráněno zpětné

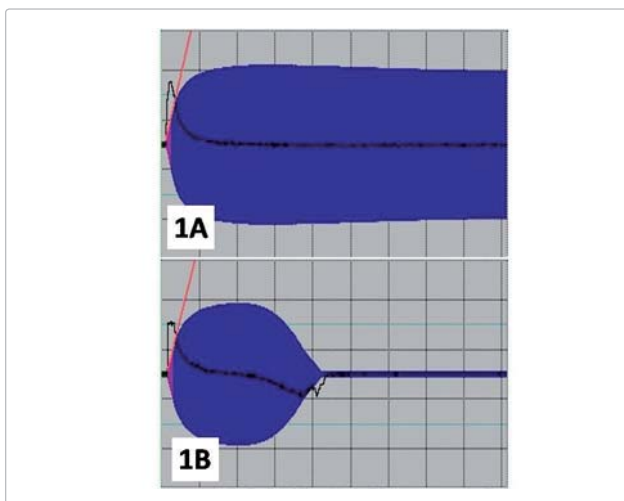
reinfuzi mediastinální krve do mimotělního oběhu, k fibrinolýze, detekované pomocí tromboelastografie (obrázek 1), nedochází.¹

Aktivace fibrinolytických pochodů může mít za následek nejenom zvýšené perioperační krvácení, ale může mít též vliv na zhoršený klinický pooperační průběh u kardiologických nemocných.² Z těchto důvodů byla a je na některých kardiologických pracovištích využívána preventivní farmakoterapie založená na inhibici fibrinolýzy.

Aprotinin

Aprotinin je přirozeně se vyskytující polypeptid, který byl poprvé izolován z bovinních plic a pankreatu již v roce 1930, respektive 1936 (až do 60. let totiž nebylo zřejmé, že inhibitory kallikreinu a trypsinu jsou toutéž látkou).³ Je nespecifickým inhibitorem prakticky všech serinových proteáz a jde o látku s nejmohutnějšími antifibrinolytickými účinky (především přímou inhibicí plasminu – finálního

Podpořeno Kardiovaskulárním výzkumným záměrem Univerzity Karlovy v Praze č. MSM0021620817.



Obrázek 1 Tromboelastografické křivky (ROTEG, Pentapharm, Mníchov, SRN); krevní vzorky byly nabrány před ukončením mimotělního oběhu, účinek heparinu byl zrušen pomocí heparinázy: (A) normální křivka, (B) hyperfibrinolýza

Fibrinolýza byla zjištěna u 12 (52,2 %) pacientů operovaných s užitím standardního mimotělního oběhu ($n = 23$), zatímco u nemocných operovaných s použitím mimotělního oběhu, jehož povrch byl potažen Rheoparinem (Medos, Stolberg, SRN), bez zpětného odsávání mediastinální krve do oběhu ($n = 19$) a u operovaných na bijícím srdci ($n = 22$) detekována nebyla.

enzymu fibrinolytické cesty). Jeho působení na hemokoagulaci je však mnohem komplexnější, vedle přímého ovlivnění trombinu inhibuje i kallikrein, a tím i amplifikační děje v iniciačním komplexu kontaktní fáze vnitřního systému koagulační kaskády. Má tedy i určitý antikoagulační potenciál, důležitý je i jeho vliv na krevní destičky (zejména blokováním nejdůležitějšího trombocytárního receptoru pro trombin – proteázami aktivovaného receptoru PAR1). Je třeba zmínit i protizánětlivé účinky aprotininu (spojené s potlačením produkce volných radikálů aktivovanými neutrofily, inhibicí aktivace nukleárního faktoru κB a exprese L-selektinu a dalších adhezivních molekul, zmírněním apoptózy aktivovaných polymorfonukleárních buněk), které mohou být významné při modulaci systémové zánětlivé odpovědi.

Aprotinin byl uveden na evropský lékový trh v roce 1959 a byl v praxi užíván především při léčbě pankreatitidy. V 80. letech minulého století byl v centru pozornosti kardioanesteziologů a kardiochirurgů tzv. postperfuzní syndrom spojený s užitím mimotělního oběhu a systémová zánětlivá odpověď vyvolaná extrakorporální cirkulací.⁴ Skupina lékařů z Hammersmith Hospital v Londýně, která se pokoušela ovlivnit tuto zánětlivou odpověď vysokými dávkami aprotininu, si v průběhu kardiochirurgických výkonů všimla abnormálně suchého operačního pole. V roce 1987 publikoval jeden z nynějších doyenů britských kardioanesteziologů David Royston (obrázek 2) sérii 22 reoperovaných pacientů s téměř „zázračným“ snížením krevních ztrát a počtu krevních transfuzí u 11 z nich, kteří byli léčeni aprotininem ve vysoké dávce.⁵ Odstartoval tak oblibu aprotininu u kardiochirurgů v Evropě. V roce 1993



Obrázek 2 David Royston, MD, FRCA

Obrázek 2 pochází z archivu Davida Roystona, který udělil souhlas s otištěním v Cor et Vasa.

byl aprotinin schválen pro užití při revaskularizačních operacích myokardu i v USA, nejprve pouze pro reoperace, později i pro primóoperace u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení.

V dalších letech se objevil velký počet publikací, které dokládaly účinnost aprotininu ve smyslu omezení perioperačního krvácení a snížení transfuzních nároků. Například metaanalýza Leviho z roku 1999, která zahrnovala 72 relevantních randomizovaných studií provedených u 8 409 pacientů, prokazovala podstatné snížení počtu krevních transfuzí a počtu pooperačních revizí pro krvácení či srdeční tamponádu.⁶ Tato metaanalýza zahrnovala i další farmakologické postupy vedoucí k redukci krevních ztrát a v případě aprotininu je zajímavé s ohledem na vývoj pozdějších událostí, že doložila i jeho významný vliv na snížení mortality.

Studií, které se zabývaly otázkami bezpečnosti při podávání aprotininu, bylo podstatně méně a nejznámější z nich je mezinárodní multicentrická studie IMAGE (International Multicenter Aprotinin Graft Patency Experience).⁷ Šlo se o katetrizační studii provedenou ve 13 centrech, do které bylo randomizováno 870 pacientů. Pooperační průchodnost bypassů v této studii byla o něco horší – na hranici statistické významnosti – u pacientů léčených aprotininem, avšak výskyt pooperačního infarktu myokardu byl stejný ve skupinách s aprotininem i s placebem. Po adjustaci na rizikové faktory uzávěru bypassu došlo k poklesu statistické významnosti a nakonec byl vliv aprotininu na potenciální nebezpečí uzávěru bypassů, vyplývající z této studie, obecně přijímán jako neutrální.

V pozdější době se naopak objevily publikace, které rozptylovaly obavy z protrombotického vlivu aprotininu. Randomizovaná studie Postona z roku 2006, která ne-

invazivně pomocí CT angiografie sledovala střednědobou průchodnost žilních bypassů po operačních revaskularizacích bez mimotělního oběhu, prokázala lepší ($p = 0,080$) průchodnost štepů ve skupině, které byl peroperačně podáván aprotinin.⁸ Též složený cílový ukazatel této studie, který zahrnoval trombózu štepů, perioperační infarkt myokardu a centrální mozkovou příhodu, byl statisticky významně nižší ($p = 0,043$) ve skupině aprotininu, stejně jako pooperační koncentrace troponinu I. K tomuto překvapivému zjištění týkajícímu se pooperačního vývoje troponinu I jsme dospěli i my (šlo v podstatě o vedlejší nález) ve studii TAP, která porovnávala krevní ztráty v off-pump chirurgii u pacientů léčených buď kyselinou tranexamovou, aprotininem, anebo placebem (obrázek 3).^{9,10} Tento objev, později potvrzený i dalšími autory,¹¹ je možno vysvětlit schopností aprotininu ochránit myokard před regionální teplou ischemií a oslabit lokální zánětlivou odpověď.

Poslední velká metaanalýza týkající se aprotininu (a též syntetických analogů lysinu), publikovaná před pozdějším dramatickým sledem událostí, byla uveřejněna v Cochranově knihovně v roce 2007.¹² Zahrnovala 211 kontrolovaných randomizovaných studií s 20 781 účastníky, a i když upozorňovala na potenciální riziko zvýšeného výskytu renálního selhání v souvislosti s podáváním aprotininu, nikterak nesignalizovala možné problémy v otázce celkové bezpečnosti. Před zvýšeným nebezpečím renálního selhání a ischemických příhod u pacientů léčených aprotininem varovaly dvě velké observační studie uveřejněné již o rok dříve.^{13,14} Přestože nešlo o prospektivní randomizované studie a nemocní byli léčeni aprotininem jako součástí své standardní léčby, a mohli tudíž mít zvýšené riziko nežádoucích účinků od samého počátku, léková autorita ve Spojených státech amerických – Úřad pro kontrolu potravin a léků (FDA) – promptně zareagovala varováním před těmito nežádoucími účinky a vyzvala k jejich pečlivému sledování.

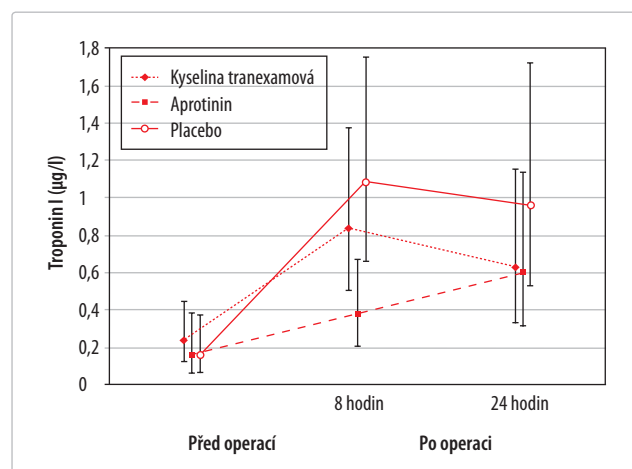
Záhy došlo k prudké akceleraci aprotininové kauzy. Po zhodnocení průběžných výsledků kanadské prospek-

tivní randomizované multicentrické studie BART (Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial) v říjnu 2007 rozhodla bezpečnostní komise této studie o zastavení další randomizace a náběru nových pacientů, informovala FDA a 5. listopadu 2007 FDA stáhl v USA aprotinin z trhu s léčivy. Poté následovalo na základě rozhodnutí Evropské lékové agentury – European Medicines Agency (EMA) – ukončení prodeje aprotininu v Evropě a postupně i v dalších státech na celém světě.

Je pozoruhodné, že úplné vysvětlení závěrů předčasně ukončené studie BART není do dnešní doby zcela jasné a že jsou stále publikovány další práce, které se snaží výsledky této studie interpretovat.^{15,16} Cílem studie BART bylo porovnat výsledky vysoce rizikových kardiokirurgických pacientů, kterým byl podán buď aprotinin, nebo kyselina tranexamová, anebo kyselina ϵ -aminokapronová.¹⁷ V plánu studie bylo zařadit do listopadu 2007 2 900 nemocných, ve skutečnosti jich bylo do října 2007 randomizováno 2 331 (781 dostalo aprotinin, 770 bylo ve skupině s kyselinou tranexamovou a 780 s kyselinou ϵ -aminokapronovou). Primárním cílovým ukazatelem studie bylo masivní krvácení (krvácení větší než 1 500 ml během osmi hodin, krevní transfuze více než deseti jednotkami krve, úmrtí během prvních 24 hodin po operaci na krvácení či reoperace pro krvácení a tamponádu srdeční). Sekundárním cílovým ukazatelem pak byla třicetidenní mortalita z jakéhokoli důvodu. Právě tento sekundární cílový ukazatel vedl k předčasnému ukončení studie, protože mortalita byla setrvale vyšší ve skupině s aprotininem (6,0 %), v porovnání se skupinami s kyselinou tranexamovou (3,9 %) a s kyselinou ϵ -aminokapronovou (4,0 %). Zajímavé je, že se tento trend ke zvýšené mortalitě projevil až po propuštění pacientů z jednotky intenzivní péče a rozdíl v mortalitě nebyl způsoben kardiálními či renálními příčinami, ani tromboembolickými událostmi. Skupina léčená aprotininem měla menší incidenci masivního krvácení a též menší celkový počet krevních transfuzí, což se však velmi překvapivě neprojevilo v lepším klinickém průběhu nemocných.

Syntetická analoga lysinu

Do této skupiny antifibrinolytik patří kyselina tranexamová (4-aminomethylcyklohexan-1-karboxylová kyselina) a kyselina ϵ -aminokapronová. Mechanismus antifibrinolytického působení těchto látek spočívá v tom, že obsazují vazebná místa pro lysin na molekulách plasminogenu a vzniklé komplexy, které přetrvávají i po přeměně plasminogenu na plasmin, blokují navázání na fibrin, a tím jeho lýzu. Nemají pravděpodobně další vliv na hemokoagulaci, a jsou tedy z tohoto pohledu „čistými antifibrinolyty“. Jejich účinnost při redukci krevních ztrát a omezení transfuzních přípravků byla prokázána jak u kardiokirurgických operací s použitím mimotělního oběhu,^{18,19} tak u výkonů na bíjícím srdci.^{9,20–22} Toto působení se zdá být téměř srovnatelné s účinností aprotininu.¹² Podání syntetických analogů lysinu se též jeví, alespoň pro tuto chvíli, jako bezpečné.²³



Obrázek 3 Vývoj plazmatických koncentrací troponinu I po revaskularizaci myokardu bez použití mimotělního oběhu: rozdíly mezi skupinami (kyselina tranexamová, $n = 32$; aprotinin, $n = 29$; placebo, $n = 30$) osm hodin po operaci jsou statisticky významné ($p = 0,015$)

Antifibrinolytika v dalších chirurgických oborech

Antifibrinolytika jsou preventivně podávána ke snížení perioperačních krevních ztrát i v několika dalších chirurgických oborech, publikací, které se této problematice věnují, je však oproti kardiochirurgii podstatně méně. Metaanalýza 18 studií zahrnujících 966 pacientů prokázala jejich význam ve spinální chirurgii (je zajímavé, že výsledky této metaanalýzy favorizují kyselinu ϵ -aminokapronovou před kyselinou tranexamovou, neboť v kardiochirurgické literatuře tomu bývá naopak),²⁴ svoje místo mají pravděpodobně i v chirurgii kyčle. Použití antifibrinolytik během transplantace jater může snížit krvácení až o 30 %. Metaanalýza 23 studií, které zahrnovaly 1 407 transplantovaných pacientů, prokázala významný vliv kyseliny tranexamové na snížení krevních transfuzí oproti placebo ($p = 0,007$) bez podstatného zvýšení rizika trombózy hepatické arterie či jiných tromboembolických příhod.²⁵

Závěr

To, že byl aprotinin stažen z lékového trhu na celém světě, je nutno brát jako fakt, i když je možné diskutovat o tom, zda nebyl tento krok učiněn na základě jediné, byť relativně velké a multicentrické studie unáhlený. V případě syntetických analog lysinu je nutné si uvědomit, že jejich preventivní podání je vlastně off-label indikací, i když je jejich užití vědecky zdůvodněno a jsou zařazeny do řady léčebných protokolů.^{23,26} V České republice je registrovaná a dostupná kyselina tranexamová (Exacyl, Sanofi Winthrop Industrie, Francie), kyselina ϵ -aminokapronová, používaná hlavně v USA, v České republice registrována není.

Předneseno 3. října 2009 na 16. kongresu České společnosti anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny ČLS JEP v Českých Budějovicích.

Literatura

1. Vaněk T, Jareš M, Šnircová J, Malý M. Fibrinolysis in coronary artery surgery: detection by thromboelastography. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007;6:700–704.
2. 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 inflammatory syndrome. *Eur J Anaesthesiol* 2000;17:173–176.
3. Sodha NR, Boodhwani M, Bianchi C, et al. Aprotinin in cardiac surgery. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2006;4:151–160.
4. Westaby S. Organ dysfunction after cardiopulmonary bypass. A systemic inflammatory reaction initiated by the extracorporeal circuit. *Intens Care Med* 1987;2:89–95.
5. Royston D, Taylor KM, Bidstrup BP, Sapsford RN. Effect of aprotinin on need for blood transfusion after repeat open-heart surgery. *Lancet* 1987;330:1289–1291.
6. Levi M, Cromheecke ME, de Jonge E, et al. Pharmacological strategies to decrease excessive blood loss in cardiac surgery: a meta-analysis of clinically relevant endpoints. *Lancet* 1999;354:1940–1947.
7. Alderman EL, Levy JH, Rich JB, et al. Analyses of coronary graft patency after aprotinin use: results from the International Multicenter Aprotinin Graft Patency Experience (IMAGE) trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;116:716–730.
8. Poston RS, White C, Gu J, et al. Aprotinin shows both hemostatic and antithrombotic effects during off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2006;81:104–111.
9. Vaněk T, Jareš M, Fajt R, et al. Fibrinolytic inhibitors in off-pump coronary surgery: a prospective, randomized, double-blind TAP study (tranexamic acid, aprotinin, placebo). *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;28:563–568.
10. Vaněk T, Jareš M, Straka Z, MSM0021620817 Study Group. Aprotinin reduces troponin I levels in OPCABG. *Ann Thorac Surg* 2006;82:1950–1951; author reply 1951–1952.
11. Bert C, De Buck F, Sergeant P, et al. Aprotinin reduces cardiac troponin I release and inhibits apoptosis of polymorphonuclear cells during off-pump coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008;22:16–22.
12. Henry DA, Carless P, Moxey A, et al. Antifibrinolytic use for minimizing perioperative allogenic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD001886.
13. Karkouti K, Beattie WS, Dattilo KM, et al. A propensity score case-control comparison of aprotinin and tranexamic acid in high-transfusion-risk cardiac surgery. *Transfusion* 2006;46:327–338.
14. Mangano DT, Tudor IC, Dietzel C. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med* 2006;354:353–365.
15. Murkin J. Lessons learned in antifibrinolytic therapy: the BART trial. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2009;13:127–131.
16. Dietrich W. Aprotinin: 1 year on. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009;22:121–127.
17. Fergusson DA, Hébert PC, Mazer D, et al. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. *N Engl J Med* 2008;358:2319–2331.
18. Levy JH. Pharmacologic preservation of hemostatic system during cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2001;72:S1814–S1820.
19. Thiagarajamurthy S, Levine A, Dunning J. Does prophylactic tranexamic acid safely reduce bleeding without increasing thrombotic complications in patients undergoing cardiac surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2004;3:489–494.
20. Jareš M, Vaněk T, Straka Z, Brůček P. Tranexamic acid reduces bleeding after off-pump coronary artery bypass grafting. *J Cardiovasc Surg* 2003;44:205–208.
21. Casati V, Della Valle P, Benussi S, et al. Effects of tranexamic acid on postoperative bleeding and related hematological variables in coronary surgery: comparison between on-pump and off-pump techniques. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:83–91.
22. Murphy GJ, Mango E, Lucchetti V, et al. A randomized trial of tranexamic acid in combination with cell salvage plus a meta-analysis of randomized trials evaluating tranexamic acid in off-pump coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132:475–480.
23. Henry D, Carless P, Fergusson D, Laupacis A. The safety of aprotinin and lysine-derived antifibrinolytic drugs in cardiac surgery: a meta-analysis. *CMAJ* 2009;180:183–193.
24. Gill JB, Chin Y, Levin A, Feng D. The use of antifibrinolytic agents in spine surgery. A meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am* 2008;90:2399–2407.
25. Molenaar IQ, Wanaar N, Groen H, et al. Efficacy and safety of antifibrinolytic drugs in liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 2007;7:185–194.
26. Ranucci M, Castelvécchio S, Romitti F, et al. Living without aprotinin: the results of a 5-year blood saving program in cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009;53:573–580.