SPECIÁLNÍ ČLÁNEK

Aprotinin v kardiochirurgii – přehodnocení rizik?

Vaněk T., Hlavička J., Budera P.

Kardiochirurgická klinika 3. LF UK, Praha

Anest. intenziv. Med., 27, 2016, č. 5, s. 284–298

SOUHRN

Článek popisuje historii uvedení aprotininu do kardiochirurgické klinické praxe, zabývá se okolnostmi jeho stažení z celosvětového lékového trhu na základě výsledků studie BART a jeho nedávným opětovným schválením v některých státech.

KLÍČOVÁ SLOVA

kardiochirurgie – fibrinolýza – antifibrinolytika – aprotinin

ABSTRACT

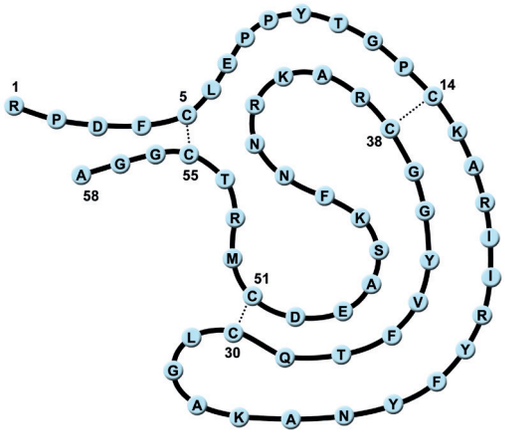
Vaněk T., Hlavička J., Budera P.: Aprotinin in cardiac surgery – re-evaluation of the risks?
The article describes the history of introducing aprotinin into cardio-surgical clinical practice and deals with the circumstances based on the results of the BART study leading to its withdrawal from the global pharmaceutical market and with its recent re-authorization in some countries.

KEYWORDS

cardiac surgery – fibrinolysis – fibrinolytic inhibitors – aprotinin

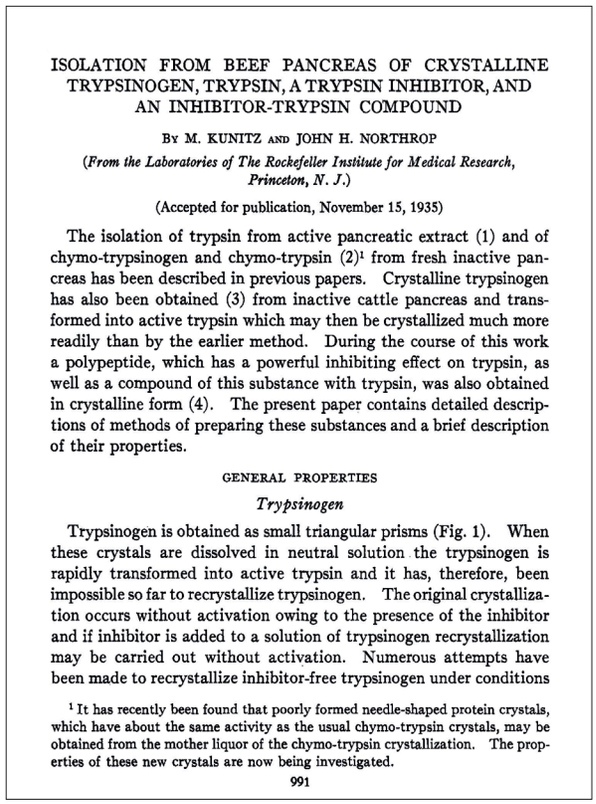
HISTORIE APROTININU

Aprotinin je přirozeně se vyskytující polypeptid, který je tvořen jedním polypeptidovým řetězcem (obr. 1). Antifibrinolytický účinek aprotininu je dán především přímou inhibicí plazminu (finálního enzymu fibrinolýzy), avšak jeho vliv na hemokoagulaci je mnohem komplexnější a propojuje se na různých úrovních. Je inhibitorem širokého spektra proteáz včetně trypsinu, chymotrypsinu, kallikreinu, aktivovaného proteinu C a trombinu; v souvislosti s mimotělním oběhem snižuje aktivaci a následnou dysfunkci krevních destiček (zejména blokováním nejdůležitějšího trombocytárního receptoru pro trombin – proteázami aktivovaného receptoru PAR-1, redukcí exprese P-selektinu na povrchu trombocytů a ochranou glykoproteinových receptorů GpIb a GpIIb/IIIa) a má i protizánětlivé účinky (potlačení produkce volných radikálů aktivovanými neutrofily, inhibice aktivace nukleárního faktoru κB a exprese L-selektinu, zmírnění apoptózy aktivovaných polymorfonukleárních buněk) [1, 2, 3].



Obr. 1 **Aprotinin (BPTI – bovine pancreatic trypsin inhibitor)**
Molekula ($C_{284}H_{432}N_{84}O_{79}S_7$, molekulová hmotnost 6512 daltonů) je tvořena jedním polypeptidovým řetězcem se třemi disulfidickými vazbami, které zabezpečují její stabilitu. Sestává se ze sekvence 58 aminokyselin (A – alanin, C – cystein, D – kyselina asparagová, E – kyselina glutamová, F – fenylalanin, G – glycin, I – isoleucin, K – lysin, L – leucin, M – methionin, N – asparagin, P – prolin, Q – glutamin, R – arginin, S – serin, T – threonin, V – valin, Y – thyrosin).

Aprotinin byl poprvé izolován v letech 1928 až 1930 z bovinních příušních žláz a plic (inaktivátor kallikreinu – H. Kraut a E. K. Frey), respektive v roce 1935 z bovinního pankreatu (inhibitor trypsinu – M. Kunitz a J. H. Northrop) (obr. 2) – až do poloviny minulého století nebylo zřejmé, že jde o tutéž látku. Na lékový trh byl uveden jako izolát z bovinních plic na konci 50. let (v Evropě 1959) a v praxi byl užíván především v léčbě akutní pankreatitidy [4].



ISOLATION FROM BEEF PANCREAS OF CRYSTALLINE TRYPSINOGEN, TRYPSIN, A TRYPSIN INHIBITOR, AND AN INHIBITOR-TRYPSIN COMPOUND

By M. KUNITZ and JOHN H. NORTHROP

(*From the Laboratories of The Rockefeller Institute for Medical Research, Princeton, N. J.*)

(Accepted for publication, November 15, 1935)

The isolation of trypsin from active pancreatic extract (1) and of chymo-trypsinogen and chymo-trypsin (2)[1] from fresh inactive pancreas has been described in previous papers. Crystalline trypsinogen has also been obtained (3) from inactive cattle pancreas and transformed into active trypsin which may then be crystallized much more readily than by the earlier method. During the course of this work a polypeptide, which has a powerful inhibiting effect on trypsin, as well as a compound of this substance with trypsin, was also obtained in crystalline form (4). The present paper contains detailed descriptions of methods of preparing these substances and a brief description of their properties.

GENERAL PROPERTIES

Trypsinogen

Trypsinogen is obtained as small triangular prisms (Fig. 1). When these crystals are dissolved in neutral solution the trypsinogen is rapidly transformed into active trypsin and it has, therefore, been impossible so far to recrystallize trypsinogen. The original crystallization occurs without activation owing to the presence of the inhibitor and if inhibitor is added to a solution of trypsinogen recrystallization may be carried out without activation. Numerous attempts have been made to recrystallize inhibitor-free trypsinogen under conditions

[1] It has recently been found that poorly formed needle-shaped protein crystals, which have about the same activity as the usual chymo-trypsin crystals, may be obtained from the mother liquor of the chymo-trypsin crystallization. The properties of these new crystals are now being investigated.

991

Obr. 2 **Titulní strana historického článku**
Kunitz, M., Northrop, J. H. Isolation from beef pancreas of crystalline trypsinogen, trypsin, a trypsin inhibitor, and an inhibitor-trypsin compound. J. Gen. Physiol. 1936, 19, p. 991-1007.
Reprodukováno s laskavým svolením The Rockefeller University Press – ©1936 Kunitz M. and Northrop J. H. Journal of General Physiology. 19: 991–1007. doi:10.1085/jgp.19.6.991

V 80. letech minulého století byl v centru pozornosti kardioanesteziologů, kardiochirurgů a perfuzionistů tzv. postperfuzní syndrom, jehož důležitou složkou byla systémová zánětlivá odpověď organismu vyvolaná kontaktem krve s neendoteliálními povrchy oxygenátoru, kanyl a hadicových setů mimotělního oběhu, plynem a porušenou tkání při operaci [5, 6]. Skupina lékařů v Hammersmith Hospital v Londýně, která se pokoušela ovlivnit tuto systémovou zánětlivou odpověď vysokými dávkami aprotininu, si v průběhu kardiochirurgických výkonů všimla abnormálně suchého operačního pole. V roce 1987 publikovali D. Royston et al. sérii reoperovaných pacientů, u nichž prokázali podstatné snížení krevních ztrát a transfuzních nároků po podání aprotininu [7]. Odstartovali tím oblibu perioperačního užívání aprotininu v kardiochirurgii v Evropě a v roce 1993 byl aprotinin schválen pro revaskularizační operace myokardu i v USA, nejprve pouze pro reoperace, později též pro primooperace u pacientů se zvýšeným rizikem krvácení [8].

V dalších letech byla účinnost aprotininu na snížení krvácení a transfuzních nároků dokládána řadou publikací. Zajímavou metaanalýzu uveřejnili v roce 1999 M. Levi et al., tato metaanalýza zahrnovala 72 randomizovaných studií provedených na 8 409 pacientech [9]. Je pozoruhodné, že v případě aprotininu (metaanalýza zahrnovala i další farmakologické postupy vedoucí k redukci krevních ztrát – analoga lysinu a desmopressin) vedle podstatného snížení počtu krevních transfuzí a četnosti pooperačních revizí pro krvácení a tamponádu srdeční dokládala i jeho významný vliv na snížení mortality. Zjištění týkající se účinnosti aprotininu potvrzovaly i další práce publikované v letech 1999–2005 [10]. Studií zabývajících se otázkou bezpečnosti aprotininu bylo podstatně méně; nejznámější z nich je mezinárodní multicentrická studie IMAGE (International Multicenter Aprotinin Graft Patency Experience, 13 center, 870 randomizovaných pacientů) [11], která katetrizačně hodnotila pooperační průchodnost bypassů. Průchodnost štěpů u pacientů, kteří dostali aprotinin, byla o něco horší – na hranici statistické významnosti, 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 bylo riziko uzávěrů bypassů vyplývající z této studie obecně přijímáno jako neutrální. Obavy z protrombotického vlivu aprotininu rozptylovaly i další, později uveřejněné publikace, věnující se revaskularizaci myokardu bez mimotělního oběhu [12, 13].

V roce 2007 byla uveřejněna v Cochranově knihovně metaanalýza týkající se aprotininu a syntetických analog lysinu (zahrnovala 211 kontrolovaných randomizovaných studií s 20 781 účastníky), která upozorňovala na možné riziko zvýšeného výskytu renálního selhání v souvislosti s podáváním aprotininu [14]. Na toto nebezpečí, spolu s rizikem ischemických příhod, upozorňovaly i dvě velké observační studie uveřejněné o rok dříve [15, 16]. Přesto, že se nejednalo o prospektivní randomizované studie a nemocní dostávali aprotinin jako součást své standardní léčby (a mohli tedy být ve zvýšeném riziku nežádoucích účinků

od samého počátku), došlo na základě těchto studií k rychlé reakci lékové autority ve Spojených státech amerických (FDA – Úřad pro kontrolu léků a potravin) ve smyslu varování před těmito nežádoucími účinky a výzvy k jejich pečlivému sledování.

STUDIE BART A JEJÍ DŮSLEDKY

Kanadská studie BART (Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial) byla prospektivní, randomizovaná, multicentrická, dvojitě zaslepená studie, která měla za cíl porovnat výsledky kardiochirurgických pacientů (operace s použitím mimotělního oběhu) léčených buď tranexamovou kyselinou, nebo ε-aminokapronovou kyselinou, anebo aprotininem. Do studie byli zařazeni nemocní ve vysokém riziku, které bylo definováno jako dvojnásobné riziko smrti nebo masivního krvácení v porovnání s rutinní izolovanou operační revaskularizací myokardu:

- reoperace pro ischemickou chorobu srdeční,
- reoperace s náhradou aortální chlopně,
- reoperace s náhradou/plastikou mitrální chlopně,
- primooperace s náhradou mitrální chlopně,
- kombinované výkony,
- výkony na ascendentní aortě.

Primárním cílovým ukazatelem studie bylo masivní pooperační krvácení (krvácení větší než 1 500 ml během osmi hodin, krevní transfuze více než 10 jednotkami krve, úmrtí během prvních 24 hodin po operaci na krvácení či operační revize pro krvácení a tamponádu srdeční). Sekundární cílové ukazatele zahrnovaly expozici jakémukoliv alogennímu krevnímu preparátu, život ohrožující komplikace (30denní mortalita z jakéhokoli důvodu, infarkt myokardu, cerebrovaskulární příhoda) a další vážné pooperační komplikace (nutnost dialýzy, umělá plicní ventilace delší než 48 hodin, syndrom nízkého minutového výdeje srdečního vyžadující inotropní/mechanickou podporu > 48 hodin). V plánu bylo do konce listopadu 2007 zařadit 2 900 nemocných, avšak v říjnu 2007 byla studie BART předčasně ukončena bezpečnostní komisí studie (BART Data Monitoring and Safety Board) z důvodu zvýšeného rizika úmrtí ve skupině s aprotininem. Do této doby bylo do studie zařazeno 2 468 pacientů, avšak ve skutečnosti prošlo primární analýzou 2 331 operovaných (770 ve skupině s tranexamovou kyselinou, 780 s kyselinou ε-aminokapronovou, 781 s aprotininem). Přestože průběžně analyzovaná data prokazovala nižší masivní krvácení ve skupině s aprotininem (9,5 % versus 12,1 % ve skupinách se syntetickými analogy lysinu, relativní riziko [RR] 0,79, 95% interval spolehlivosti [CI] 0,59–1,01), třicetidenní mortalita byla ve skupině s aprotininem vyšší (6,0 %) v porovnání s kyselinou tranexamovou (3,9 %) a s kyselinou ε-aminokapronovou (4,0 %) – RR porovnávající aprotinin s oběma analogy lysinu 1,53 [95% CI 1,06-2,20]. Výsledky sice nedosahovaly statistické významnosti, ale trend ke zvýšené mortalitě byl ve skupině s aprotininem hodnocen jako setrvalý a konzistentní [17].

V listopadu 2007 léková autorita ve Spojených státech amerických – Úřad pro kontrolu potravin a léků (FDA) – stáhla aprotinin z trhu s léčivy v USA a poté následovalo na základě rozhodnutí Evropské lékové agentury – European Medicines Agency (EMEA) ukončení prodeje v EU a postupně byl aprotinin suspendován i v dalších státech na celém světě. V tuto chvíli se zdálo, že je používání aprotininu v kardiochirurgii trvale skončeno.

Opětovné schválení aprotininu

Dne 12. března 2010 iniciovala Spolková republika Německo proceduru podle článku 31 Směrnice 2001/83/EC, na jejímž základě byl Výbor pro humánní léčivé přípravky EMEA (Committee for medicinal products for human use – CHMP) požádán o stanovisko, zda by mělo být rozhodnutí o registraci léčivých přípravků obsahujících aprotinin, kyselinu ε-aminokapronovou a kyselinu tranexamovou ponecháno, pozměněno, pozastaveno nebo zrušeno. Data ze studie BART byla znovu analyzována a na základě tohoto přezkumu vědecká poradní skupina (scientific advisory group – SAG) EMEA konstatovala některá vážná pochybení v designu a interpretaci výsledků studie BART [18].

Hlavní výhrady vědecké poradní skupiny ke studii BART se týkaly neplánovaného vyloučení některých pacientů z finální analýzy, způsobu randomizace, která mohla způsobit vstupní nehomogenitu souborů pacientů v jednotlivých centrech a nedostatečné dávky heparinu, podávaného některými centry na základě špatně interpretovaných výsledků koagulačních testů v aprotininové větvi, což mohlo vést ke zvýšení rizika tromboembolických příhod. Na základě těchto skutečností vyslovili experti SAG přesvědčení, že data studie BART a trend ke zvýšené mortalitě v aprotininové větvi studie nelze považovat za věrohodné. S přihlédnutím k těmto závěrům CHMP v únoru 2012 revidoval předchozí rozhodnutí EMEA a povolil užívání aprotininu v pozměněné indikaci (pouze izolovaná chirurgická revaskularizace myokardu bez intervencí na srdečních chlopních). Obdobným procesem byl, na základě rozhodnutí kanadské lékové autority (Health Canada), aprotinin znovu uvolněn pro užívání v Kanadě.

V červenci 2012 získala od původního vlastníka – farmaceutické firmy Bayer – práva k prode-

ji originálního léčivého přípravku obsahujícího aprotinin – TRASYLOL® – společnost Nordic Group. Současný stav (v červnu 2016) dostupnosti aprotininu na lékových trzích států Evropské unie podává tabulka 1.

Tab. 1 Národní registrace léčivého přípravku obsahujícího aprotinin (TRASYLOL®) ve státech Evropské unie a jeho faktická dostupnost na lékových trzích

Stát	Národní registrace	Dostupnost
Belgie	ANO	NE
Dánsko	ANO	NE
Francie	ANO	NE
Holandsko	ANO	ANO
Německo	ANO	NE
Rakousko	ANO	ANO
Švédsko	ANO	ANO
Velká Británie*	ANO*	ANO*

*Ve Spojeném království Velké Británie a Severního Irska je aprotinin dostupný jako generický lék pod názvem APROTININ 10 000 KIU/mL injection BP.

S rozhodnutím o opětovném schválení aprotininu pro užití v kardiochirurgii nadále ostře nesouhlasí autoři studie BART, kteří zpochybňují a vyvracejí závěry expertů EMEA a Health Canada a varují před nebezpečím zvýšené mortality ve srovnání se syntetickými analogy lysinu [19]. Tento jejich názor je částečně podpořen i dvěma velkými metaanalýzami (127 studií, 43 270 pacientů, respektive 31 studií, 33 501 pacientů), které byly publikovány již v době po re-autorizaci aprotininu a které upozorňují na riziko zvýšené mortality zvláště u pacientů v nízkém a středním riziku krvácení a chirurgických komplikací (izolované revaskularizace myokardu či izolované výkony na 1 srdeční chlopni, respektive plánované/elektivní kombinované primooperace bez výkonů na ascendentní aortě nebo aortálním oblouku) [20, 21]. Naproti tomu (a zčásti i též v souladu s výše zmíněnými metaanalýzami) jsou závěry monocentrické retrospektivní případové studie párované pomocí propensity skóre (propensity-matched case-control study), která hodnotí výsledky kardiochirurgických operací z doby před stažením aprotininu z lékového trhu oproti době jeho nedostupnosti (6 608 pacientů celkem, pářováno 3 508 operovaných, z toho ve vysokém riziku 1 002). Tato studie dokladuje zvýšený nárůst komplikací a 30denní mortality – opět zejména u podskupiny vysoce rizikových nemocných – v období po ukončení prodeje aprotininu [22].

ZÁVĚR

Aprotinin byl stažen z celosvětového lékového trhu v roce 2007 na základě výsledků jediné, byť relativně velké multicentrické studie. Jeho opětovné schválení v některých státech (i když v poněkud pozměněné indikaci) dává prostor pro další prospektivní studie, které by potvrdily či vyvrátily závěry studie BART. V České republice není v současné době aprotinin registrován a tedy není dostupný pro klinické použití.

LITERTURA

1. **Peters, D. C., Noble, S.** Aprotinin: an update of its pharmacology and therapeutic use in open heart surgery and coronary bypass surgery. *Drugs*, 1999, 57, p. 233–260.

2. **Sodha, N. R., Boodhwani, M., Bianchi, C. et al.** Aprotinin in cardiac surgery. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.*, 2006, 4, p. 151–160.

3. **Bojanov, G., Belani, K. G.** Aprotinin – an update for the perioperative physician. *Ann. Card. Anaesth.*, 2005, 8, p. 75–80.

4. **Nugent, F. W., Warren, K. W., Jonasson, H., Garciadeparedes, G.** Early experience with trasylol in the treatment of acute pancreatitis. *South. Med. J.*, 1964, 57, p. 1317–1321.

5. **Vaněk, T.** Méně invazivní kardiochirurgické přístupy pro léčbu ischemické choroby srdeční – editorial. *Vnitř. Lék.*, 2012, 58, p. 715–716.

6. **Wagner, R.** Kardioanestezie a perioperační péče v kardiochirurgii. Praha: Grada Publishing, 2009, p. 163.

7. **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.

8. **Vaněk, T., Špegár, J., Šnircová, J.** Antifibrinolytika v kardiochirurgii – pohled z konce prvního desetiletí nového milenia. *Cor. Vasa*, 2010, 52 (Suppl 1), p. 48–51.

9. **Levi, M., Cromheecke, M. E., de Jonge et al.** Pharmacological strategies to decrease excessive blood loss in cardiac surgery: a meta-anylysis of clinically relevant endpoints. *Lancet*, 1999, 354, p. 1940–1947.

10. **Carless, P. A., Moxey, A. J., Stokes, B. J. et al.** Are antifibrinolytic drugs equivalent in reducing blood loss and transfusion in cardiac surgery? A meta-analysis of randomized head-to-head trials. *BMC Cardiovasc. Disord.*, 2005, 5, p. 19.

11. **Alderman, E. L., Levy, J. H., Rich, J. B. et al.** Analyses pf coronary graft patency after aprotinin use: results from the International Multicenter Aprotinin Graft Patency Experience (IMAGE) trial. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1988, 116, p. 716–730.

12. **Poston, R. S., White, C., Gu, J. et al.** Aprotinin shows both hemostatic and antitrombotic effects during off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann. Thorac. Surg.*, 2006, 81, p. 104–111.

13. **Vaněk, T., Jareš, M., Straka, Z.** Aprotinin reduces troponin I levels in OPCAB. *Ann. Thorac. Surg.*, 2006, 82, p. 1950–1951.

14. **Henry, D. A., Carless, P., Moxey, A. et al.** Antifibrinolytic use for minimizing perioperative allogenic blood transfusion. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2007, CD001886.

15. **Karkouti, K., Beattie, W. S., Dattilo, K. M. et al.** A propensity score case-control comparison of aprotinin and tranexamic acid i high-transfusion-risk cardiac surgery. *Transfusion*, 2006, 46, p. 327–338.

16. **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.

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 – Assesment 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.
Kardiochirurgická 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.

Kardiochirurgická 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 betablokátorech, 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 dekádách nejvíce studovanou látkou v kardiochirurgii. Je jediným lékem s nejvyšší úrovní důkazů pro redukci pooperačního krvácení [1]. Studie, které jeho roli zpochybnily [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 klinik 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 inhibitorem 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-