

УДК 617.52/.528-085.273

DOI 10.11603/2311-9624.2017.1.7589

©Н. І. Патерега

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Перспективи застосування апротиніну в щелепно-лицевій хірургії та стоматології (огляд літератури)

Резюме. У статті проаналізовано сучасний досвід застосування інгібітора протеолізу та кініногенезу – апротиніну в клінічній медицині, висвітлено механізм його дії на організм, окреслено показання до застосування з лікувальною метою. Оскільки апротинін володіє протизапальною, протифібринолітичною, протишоковою діями, то підтверджена ефективність препаратів на його основі при лікуванні різних патологічних станів. На сьогодні препарати, основною діючою речовиною яких він є, застосовують для профілактики і лікування панкреатитів, панкреонекрозу, гіперфібринолітичних кровотеч, ускладнень тромболітичної терапії і доволі широко використовують у кардіохірургії. Його введення до проведення операційного розтину дозволяє запобігти розвитку дифузної кровотечі під час операції. Протизапальний механізм дії апротиніну має полівалентний характер. Здатність його зменшувати продукцію прозапальних інтерлейкінів і, водночас, стимулювати утворення протизапальних інтерлейкінів дозволяє застосовувати для зменшення наслідків хірургічної травми та післяопераційного болювого синдрому. Окремо наведено результати місцевого застосування препаратів, що містять апротинін («Гордокс», «Контрикал», «Тахокомб», «Аерус»), а також за допомогою фізіотерапевтичних процедур. У статті проаналізовано останні дані літератури щодо застосування апротиніну в стоматологічній практиці та клініці щелепно-лицевої хірургії (при лікуванні запальних процесів м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки, ускладнень переломів, при хірургічному лікуванні ретенуваних нижніх третіх молярів). Властивість апротиніну зменшувати симптоми запалення, покращувати мікроциркуляцію, загоєння післяопераційних ран і позитивно впливати на гемодинаміку робить його альтернативою дексаметазону в боротьбі з болем і набряком. Це є підставою для ширшого застосування апротиніну в практичній стоматології та щелепно-лицевій хірургії.

Ключові слова: апротинін; інгібітор протеолізу і кініногенезу; калікреїн-кінінова система; фібриноліз; щелепно-лицева ділянка; запальні захворювання; хірургічна стоматологія; щелепно-лицева хірургія.

©Н. И. Патерега

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Перспективы применения апротинина в челюстно-лицевой хирургии и стоматологии (обзор литературы)

Резюме. В данной статье проанализирован современный опыт применения ингибитора протеолиза и кининогенеза – апротинина в клинической медицине, освещен механизм его действия на организм, обоснованы показания к применению с лечебной целью. Поскольку апротинин владеет противовоспалительным, противотромболитическим, протившоковым действиями, то показана эффективность его препаратов при лечении различных патологических состояний. На сегодняшний день медицинские препараты, основным действующим веществом которых он является, применяются для профилактики и лечения панкреатитов, панкреонекроза, гиперфибринолитических кровотечений, осложнений тромболитической терапии и довольно широко используют в кардиохирургии. Его введение до проведения операционного разреза позволяет предупредить развитие диффузного кровотечения во время операции. Противовоспалительный механизм действия апротинина имеет поливалентный характер. Способность его снижать продукцию провоспалительных интерлейкинов и одновременно стимулировать образование противовоспалительных интерлейкинов позволяет применять для уменьшения исходов хирургической травмы и послеоперационного болевого синдрома. Отдельно приведены результаты местного применения препаратов на основании апротинина («Гордокс», «Контрикал», «Тахокомб», «Аэрус»), а также с помощью физиотерапевтических процедур. В статье проанализированы последние данные литературы о применении апротинина в стоматологической практике и клинике челюстно-лицевой хирургии (при лечении воспалительных процес-

сов мягких тканей челюстно-лицевой области, осложненный переломами, при хирургическом лечении ретенированных нижних третьих моляров). Способность апротинина уменьшать симптомы воспаления, улучшать микроциркуляцию, заживление послеоперационных ран и положительно влиять на гемодинамику делает его альтернативой дексаметазону в борьбе с болью и отеком. Это является основанием для более широкого применения апротинина в практической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии.

Ключевые слова: апротинин; ингибитор протеолиза и кининогенеза; каликреин-кининовая система; фибринолиз; челюстно-лицевая область; воспалительные заболевания; хирургическая стоматология; челюстно-лицевая хирургия.

©N. I. Paterega

Danylo Halytskyi Lviv National Medical University

Prospects of aprotinin application in maxillofacial surgery and dentistry (literature review)

Summary. The article adduces the current experience of using of the aprotinin (inhibitor of proteolysis and kininogenesis) in the clinical medicine.

We also highlighted the mechanism of its influence on the organism and described the indications for its use with therapeutic purposes after surgical pain syndrome. We confirmed the effectiveness of drugs based on aprotinin for the treatment in various pathological conditions, because of its anti-inflammatory, antifibrinolytic, antishock action. Nowadays, the drugs which contain the main active substance as aprotinin are used for the prevention and treatment of pancreatitis, pancreonecrosis, hyperfibrinolytic bleeding, complications after thrombolytic therapy and in cardiac surgery. Injection of aprotinin before surgery helps to prevent the development of diffuse bleeding during operation. The anti-inflammatory mechanism of aprotinin has multivalent character. The ability of aprotinin to reduce the production of proinflammatory interleukines and at the same time stimulates the appearance of anti-inflammatory interleukins that allows to use it for reducing of surgery trauma and postoperative pain syndrome. In addition, we presented the results of local application of products containing aprotinin («Gordox», «Contrical», «Tachokomb», «Aerus»), used by the physiotherapy. In this article we analyzed recent literature data on the use of aprotinin in clinical dental practice and maxillofacial surgery (treatment of the maxillofacial area soft tissue inflammation, complications of bone fractures, impacted lower third molars surgery). The ability of the aprotinin to reduce the symptoms of inflammation, improve microcirculation, heal postoperative wounds and its positive impact on haemodynamics makes it an alternative to dexamethasone while dealing with the pain and swelling. All above mentioned serves as a base for more widespread application of aprotinin in practical of dentistry and maxillofacial surgery.

Key words: aprotinin; kininogenase and proteolysis inhibitor; kallikrein-kinin system, fibrinolysis; maxillofacial area; inflammatory disease; dental surgery; maxillofacial surgery.

Апротинін (aprotinin) – представник природних полівалентних інгібіторів протеолітичних ферментів. Цей поліпептид складається із 58 амінокислот. Його отримують з легенів великої рогатої худоби. Апротинін володіє широкою специфічністю, оскільки інгібує дію трипсину, хімотрипсину, плазміну, калікреїнів тканини і плазми, активатора плазміногену, еластази, триптази, урокінази, фактора XIIa, протеїну С, акрозину та інших протеаз [1]. Вважається, що основні фармакологічні ефекти апротиніну – це інгібіція утворення калікреїну, що зумовлює антифібринолітичний та антибрадікініновий ефекти; взаємодія з плазміном і його інактивація, блокування процесів

фібринолізу; блокада активації калікреїн-кінинової системи та дії енкефаліназ, а також незначна антипротеазна активність [2]. Отже, багатовекторність дії апротиніну зумовлена тим, що за рахунок інгібування калікреїну і трипсину він втручається у кінінову систему, калікреїну і факторів згортання – в систему згортання крові; плазміну – в фібринолітичну систему, а завдяки інгібуванню калікреїну і плазміну – в систему комплементу [3].

Доведено, що апротинін володіє проти-запальною, протифібринолітичною, протишоковою діями. Він знижує руйнування комплементарних білків, базофілів, опасистих клітин та виділення з них запальних медіаторів.

Апротинін зменшує продукцію прозапальних інтерлейкінів і, водночас, стимулює утворення протизапальних інтерлейкінів [4].

На українському фармацевтичному ринку є низка препаратів, основною діючою речовиною яких є апротинін. Це – «Апротинин-Фермекс», «Протинол», «Трасилол», «Гордокс», «Контрикал», «Апротекс». В Україні на основі апротиніну Біофарма, ПрАТ (м. Київ) виготовляє препарат «Контривен».

Як фармакологічний засіб, апротинін у клінічній практиці вперше був застосований для лікування гострого панкреатиту. На сьогоднішні препарати, основною діючою речовиною яких він є, застосовують для профілактики і лікування панкреатитів, панкреонекрозу, гіперфібринолітичних кровотеч, ускладнень тромболітичної терапії. Доволі широко апротинін використовують у кардіохірургії [5].

У науковій літературі велику увагу приділяють використанню апротиніну для зменшення наслідків хірургічної травми та післяопераційного больового синдрому. Внаслідок операційного втручання відбувається травмація тканин і, відповідно, активація внутрішньоклітинних протеїназ, що призводить до тканинного механізму активації калікреїнової системи і маніфестації небажаних ефектів брадикініну. Блокування активації калікреїну зменшує подразнення V_1 - та V_2 -рецепторів, що відповідають за створення больового відчуття, знижує проникність судин і відповідно зменшує набряк ураженої ділянки [6]. Апротинін більш ефективний, ніж аналогі лізину і транексамової кислоти, в зниженні крововтрати [7]. Його введення у великих дозах до проведення операційного розтину дозволяє запобігти розвитку дифузної кровотечі під час основного етапу операції [8]. Дослідження у пацієнтів, які перенесли ортопедичні операції, встановили, що апротинін суттєво знижує крововтрату, не збільшуючи ризик тромбозу глибоких вен [9–12]. Апротинін рекомендований при акушерських кровотечах унаслідок передчасного відшарування плаценти [13].

Апротинін (контрикал) рекомендований для призначення у найбільш ранні терміни лікування хворим на туберкульоз легень із супутнім хронічним бронхітом при наявності порушення оксидантно-антиоксидантної та активації протеолітичної систем крові у вигляді внутрішньовенних краплинних інфузій [14]. Доведена ефективність лікування ВІЛ/СНІД-

асоційованого впершедіагностованого туберкульозу легень із застосуванням апротиніну в поєднанні з глутоксимом та лазеротерапією [15].

Включення апротиніну в комплексну терапію перешкоджало розвитку вторинної резидуальної холестеатоми, а в разі її виникнення сприяло зниженню її агресивності, про що свідчило значне падіння активності досліджуваних протеїназ як у холестеатомному матриксі, так і в ексудаті з середнього вуха [16]. Патогенетично обґрунтована та доказана клінічна ефективність його застосування в терапії псоріазу [17].

В аерозольній формі апротинін (АЕРУС) виявляє лікувальний ефект при грипі, і як протизапальний засіб може бути застосований не лише в аерозолі при легкій та помірно вираженій формі грипу, але і внутрішньовенно при тяжкій формі для забезпечення протівірусної дії та зменшення системної патології і запалення [18, 19]. Протизапальний механізм апротиніну має полівалентний характер. Він зумовлений інгібуванням низки медіаторів запалення, зокрема калікреїну, плазміну, тромбіну, оксидних радикалів, простагліну, і тому нормалізує такі запальні процеси, як трансміграція лейкоцитів і трансплазмоз калікреїну, тромбіну, плазміну із кровоплину в ушкоджені тканини, набряк тканин, оксидний стрес, суперпродукцію кінінів [20].

У науковій літературі відмічено також позитивний досвід місцевого застосування апротиніну. Препарат «Гордокс» при введенні в грудну або черевну порожнину показав свою ефективність при проведенні перитонеального лаважу (в дозі до 15 000 000 КІО) [21]. Додавання апротиніну в легені забезпечує позитивні результати в протоколах трансплантації легень [22]. В літературі є дані щодо лікувальної дії інстиляцій контрикалу при гнійному виразковому кератиті [23].

Препарати апротиніну можна вводити в організм за допомогою фізіотерапевтичних процедур. Зокрема, внутрішньотканинний електрофорез контрикалу суттєво підвищує результативність лікування хворих із хронічним панкреатитом [24, 25]. Апротинін (гордокс) можна використовувати місцево за допомогою гальванізації [26].

У хірургічній практиці використовується фібринний клей, який містить апротинін і накладається на слизові оболонки. Він практично не має побічних реакцій (виявлено лише 5 випадків на 1 млн застосувань) [27].

Апротинін входить до складу абсорбуючого гемостатичного засобу для місцевого застосування «Тахокомб», що являє собою колагенову пластину, вкриту компонентами фібринового клею (висококонцентрованого фібриногену і тромбіну), що сприяє згортанню крові.

Певний науковий інтерес представляє вивчення можливості ширшого застосування апротиніну в стоматології та щелепно-лицевій хірургії. У літературі є низка робіт, що висвітлює ефективність застосування засобу «Тахокомб» у клініці хірургічної стоматології. Застосований при мукогінгівальній хірургії, при вестибулопластиці, він забезпечує надійний гемостаз, захищає ранову поверхню від зовнішньої інфекції, запобігає впливу на рану, таким чином, зменшуючи больові відчуття, що дозволяє уникнути прийому анальгетиків [28, 29].

На кафедрі хірургічної стоматології і ЩЛХ НМУ імені О. О. Богомольця розпрацьований метод лікування запальних процесів м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки (ЩЛД) і профілактики їх ускладнень – регіонарне лімфотропне (непряме ендолімфатичне) введення інгібіторів протеаз. Метод було апробовано на 20 пацієнтах із запальними захворюваннями ЩЛД. Медикаментозне лікування включало традиційну протизапальну терапію і регіонарне лімфотропне введення апротиніну: 2–3 ін'єкції 20000 КЮ кожні 1–2 дні. Позитивна динаміка спостерігалась уже з першого дня лікування [30]. Апротинін запропоновано застосовувати в комплексному лікуванні запальних ускладнень переломів щелепових кісток [31].

Оскільки апротинін інгібує активацію певних хімічних медіаторів гострого запалення, які відповідальні за заподіяння болю і припухлість в ушкоджених тканинах, то проводилось

оцінювання його властивостей у пацієнтів, що потребують хірургічного видалення третього моляра – процедури, яка часто призводить до значного післяопераційного болю і набряку. Шляхом подвійного сліпого клінічного дослідження порівнювали ефекти місцевого проникнення 1 мл фізіологічного розчину з одного боку рота й апротиніну – з іншого, у хворих, яким проводили видалення третіх молярів нижньої щелепи. Встановлено, що апротинін значно знижує післяопераційний біль і набряк на тій стороні, де він був використаний порівняно з контрольною стороною. Негативних наслідків після використання апротиніну не спостерігалось [32, 33].

Порівнюючи ефективність підслизових ін'єкцій апротиніну і внутрішньовенного введення дексаметазону після видалення третього моляра, виявили суттєві переваги місцевого застосування апротиніну, що робить його цінною альтернативою дексаметазону в боротьбі з болем і набряком [34].

Властивість апротиніну, як представника інгібіторів протеїназ і кініногенезу, зменшувати набряк і запалення, покращувати мікроциркуляцію та загоєння післяопераційних ран, позитивно впливати на гемодинаміку, є підставою для ширшого застосування його у практичній медицині, і зокрема у клінічній стоматології.

У доступній літературі не знайдено даних стосовно застосування фізіотерапії з препаратами на основі апротиніну в стоматології та щелепно-лицевій хірургії, а також не проводились дослідження ефективності його при місцевому неін'єкційному введенні. Таким чином, цей напрямок потребує подальших досліджень.

Список літератури

1. Ortmann E. Antifibrinolytic agents in current anaesthetic practice / E. Ortmann, M. W. Besser, A. A. Klein // *British Journal of Anesthesia*. – 2013. – Vol. 111, No. 4. – P. 549–563.
2. Палій І. І. Роль калікреїн-кінінової системи у розвитку патологічних станів в організмі людини та можливі шляхи їх корекції / І. І. Палій, С. В. Заїка, Д. В. Палій. // *Медицина неотложных состояний*. – 2007. – № 10. – С. 21–25.
3. Кубишкін А. В. Вплив інгібіторів протеїназ на ефективність пригнічення активації протеолізу при запаленні легенів / А. В. Кубишкін, І. І. Фомочкіна // *Фізіол. журн.* – 2009. – Т. 55, № 1. – С. 43–48.
4. Дементьева И. И. Апротинин: безопасность применения в хирургической практике : обзор / И. И. Дементьева, М. А. Чарная, Ю. А. Морозов // *Анестезиология и реаниматология*. – 2007. – № 2. – С. 69–71.
5. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery / D. A. Fergusson, P. C. Hébert, C. D. Mazer [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2008. – Vol. 358, No. 22. – P. 2319–2331.
6. Губергриц Н. Б. Купирование боли при хроническом панкреатите / Н. Б. Губергриц, Н. Г. Агапова // *Сучасна гастроентерологія*. – 2004. – № 4(18). – С. 13–24.
7. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. [Електронний ресурс] / D. A. Henry, P. A. Carless, A. J. Moxey [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2011. – Режим доступу до ресурсу: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001886.pub3/abstract;jsessionid=0ED8C4BF8D0845C4E30D0AE0FF0A13F9.f02t04>.
8. Tranexamic acid compared with high-dose aprotinin in primary elective heart operations: effects on perioperative bleeding and allogeneic transfusions /

- V. Casati, D. Guzzon, M. Oppizzi [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2000. – №120 (3). – P. 520–527.
9. Use of aprotinin to reduce blood loss and transfusion in major orthopedic surgery: a meta-analysis / F. Huang, Q. Zhao, C. Guo [et al.] // *Transfus. Apher. Sci.* – 2014. – № 51 (2). – P. 152–161.
10. Влияние отечественных препаратов-ингибиторов фибринолиза на агрегантное состояние крови и объем операционной кровопотери у кардиохирургических больных / Е. Е. Биткова, В. Х. Тимербаев, В. Б. Хватов [и др.] // *Анестезиология и реаниматология.* – 2014. – № 2. – С. 59–64.
11. Ингибиторы фибринолиза транексамовая кислота и аprotинин при радикальной простатэктомии: проспективное рандомизированное сравнительное исследование / Н. А. Осипова, Д. Р. Эльдарханов, В. Э. Хороненко [и др.] // *Анестезиология и реаниматология.* – 2012. – № 5. – С. 35–42.
12. Aprotinin: is it time to reconsider? / European Society of Anaesthesiology task force reports on place of aprotinin in clinical anaesthesia // *European Journal of Anaesthesiology.* – 2015. – Vol. 32, No. 9. – P. 591–595.
13. Льошенко І. А. Оптимізація використання інгібіторів фібринолізу в комплексі інтенсивної терапії акушерських кровотеч внаслідок передчасного відшарування плаценти у періопераційному періоді : дис. канд. мед. наук : 14.01.30 / Льошенко І. А. – Одеса, 2016. – 161 с.
14. Подгаєвський С. Г. Клініко-біохімічна оцінка застосування препарату контрикал в комплексному лікуванні хворих на туберкульоз легень з супутнім хронічним бронхітом : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук / Подгаєвський С. Г. – К., 2006.
15. Ефективність лікування ВІЛ/СНІД-асоційованого вперше діагностованого туберкульозу легень із застосуванням аprotиніну, глутоксиму та лазеротерапії / О. С. Шальмін [та ін.] // *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція : укр. наук.-практ. журн.* – 2014. – № 2. – С. 25–30.
16. Сребняк І. А. Активність протеїназ в екссудаті з середнього вуха та холестеатомі до та після комплексного лікування / І. А. Сребняк // *Журн. вуш. нос. і горл. хвороб.* – 2015. – № 1. – С. 14–20.
17. Родин А. Ю. Патогенетическое обоснование и клиническая эффективность применения естественных ингибиторов протеаз в терапии псориаза / А. Ю. Родин // *Вестн. дерматол. и венерол.* – 1996. – № 4. – С. 36–38.
18. Жирнов О. П. Аprotинин, ингибитор протеаз – новая альтернатива в лечении гриппа / О. П. Жирнов // *Российский медицинский журнал.* – 2012. – № 2. – С. 52–56.
19. Лечебный эффект аэрозольной формы аprotинина при гриппе / [О. П. Жирнов, Н. О. Бокова, Е. И. Исаева и др.] // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* – 2014. – № 6. – С. 10–15.
20. Малышев Н. А. Антивирусные и противовоспалительные мишени аprotинина: перспективы нового использования / Н. А. Малышев, О. П. Жирнов, С. В. Поярков // *Пульмонология.* – 2009. – № 3. – С. 109–118.
21. Berling R. Peritoneal lavage with aprotinin in patients with severe acute pancreatitis. Effects on plasma and peritoneal levels of trypsin and leukocyte proteases and their major inhibitors / R. Berling, A. Borgstrom, K. Ohlsson. // *Int. J. Pancreatol.* – 1998. – № 24 (1). – P. 9–17.
21. The effect of aprotinin on ischemia-reperfusion injury in an in situ normothermic ischemic lung model / S. Eren, H. Esmе, A. E. Balci [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2003. – № 23 (1). – P. 60–65.
23. Осташевский В. Л. Лечебное действие инстилляций контрикала при гнойном язвенном кератите / В. Л. Осташевский, Т. У. Горгиладзе. // *Офтальмологический журнал.* – 1984. – № 6. – С. 350–353.
24. Файез Р. И. Внутритканевой электрофорез эссенциале и контрикала в лечении больных хроническим гепатитом и хроническим панкреатитом : автореф. дис. на соиск. уч. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.05 «Внутренние болезни» / Файез Рашид Исса Ибрагим. – Минск, 1990. – 22 с.
25. Iftodii A. Effects of constant-current electric field on tissue and plasma proteolysis in acute pancreatitis / A. Iftodii // *Klin. Khir.* – 1998. – P. 34–36.
26. Улащик В. С. Электрофорез лекарственных веществ : руководство для специалистов / В. С. Улащик. – Минск : Беларус. навука, 2010. – 404 с.
27. An immediate, allergic skin reaction to aprotinin after reexposure to fibrin sealant / W. Beierlein, A. M. Scheule, G. Antoniadis [et al.] // *Transfusion.* – 2000. – № 40 (3). – P. 302–305.
28. Зорина О. А. Показания и методика применения препарата «Тахокомб» при мукогингивальной хирургии пациентов с метаболическим синдромом / О. А. Зорина, А. М. Молчанов // *Фарматека.* – 2014. – № 3–14. – Стоматология. – С. 14–18.
29. Шеремета Е. А. Возможности применения «Тахокомба» при вестибулопластике / Е. А. Шеремета, А. В. Крамаренко // *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины.* – 2012. – № 3. – С. 67–69.
30. Пат. 48776 У Україна, Спосіб лікування гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки / Маланчук В. А., Кульбашна Я. А., Мамонов Р. О. ; заявник та патентовласник Національний медичний університет імені О. О. Богомольця. № u200913809; заявл. 29.12.2009; опубл. 25.03.2010, Бюл. № 6.
31. Дем'янова І. Аprotинін в комплексному лікуванні запальних ускладнень переломів щелепно-лицевої ділянки / І. Дем'янова, Р. Мамонов // *Український науково-медичний молодіжний журнал.* – 2012. – № 3. – С. 333.
32. Brennan P. A. A double blind clinical trial to assess the value of aprotinin in third molar surgery / P. A. Brennan, G. T. Gardiner, J. McHugh. // *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* – 1991. – № 29 (3). – P. 176–179.
33. Jegadeesan V. V. Impact of Aprotinin – a proteolytic enzyme on postsurgical symptoms in patients undergoing third molar surgeries / V. Jegadeesan, D. Ponnaiyan // *J. Clin. Diagn. Res.* – 2016. – Vol. 10, №1. – P. 18–22.
34. A randomized clinical trial to compare the efficacy of submucosal aprotinin injection and intravenous dexamethasone in reducing pain and swelling after third molar surgery: a prospective study / Gururaj Arakeri, Kirthi Kumar Rai, H. R. Shivakumar, Bhushan Jayade // *J. Maxillofac. Oral Surg.* – 2013. – Vol. 12. – P. 73–79.

REFERENCES

- Ortmann, E., Besser, M. W., & Klein, A. A. (2013). Antifibrinolytic agents in current anaesthetic practice. *British Journal of Anaesthesia*, 111 (4), 549-563.
- Paliy, I.I., Zaika, S.V., & Paliy D.V. (2007). Rol kalikrein-kininovoï systemy u rozvytku patolohichnykh staniv v orhanizmi liudyny ta mozhyvi shliakhy yikh korektsii [The role of the kallikrein-kinin system in the development of pathological conditions in humans and possible ways of correction]. *Medytsyna neotlozhnykh sostoianii – Emergency Medicine*, 10, 21-25 [in Ukrainian].
- Kubyshekin A.V., & Fomochkina I.I. (2009). Vplyv inhibitoriv proteini naz na efektyvnist pryhnicennia aktyvatsii proteolizu pry zapalenni leheniv [Impact of protease inhibitors on the efficiency of suppression of activated proteolysis with pneumonia]. *Fiziol. zhurn. – Physiological Journal*, 55, (1), 43-48 [in Ukrainian].
- Dementieva, I.I., Charnaia, M.A., & Morozov Yu.A. (2007). Aprotinin: bezopasnost primeneniia v khirurgicheskoi praktike: Obzor [Aprotinin, safety of use in surgical practice: Review]. *Anesteziologiia i reanimatologiia – Anaesthesiology and Reanimatology*, 2, 69-71 [in Russian].
- Fergusson, D.A., Hébert, P.C., & Mazer, C.D. (2008). A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. *The New England Journal of Medicine*, 358 (22), 2319-2331.
- Huberhryts, N.B., & Ahapova, N.H. (2004). Kupirovaniie boli pri khronicheskom pankreatite [Relief of pain in chronic pancreatitis]. *Suchasna gastroenterolohiia – Contemporary Gastroenterology*, 4, 13-24 [in Russian].
- Henry, D.A., Carless, P.A. & Moxey, A.J. (2011). Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst. Rev.* Retrieved from <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001886.pub3/abstract;jsessionid=0ED8C4BF8D0845C4E30D0AE0FF0A13F9.f02t04>.
- Casati, V., Guzzon, D., & Oppizzi, M. (2000). Tranexamic acid compared with high-dose aprotinin in primary elective heart operations: effects on perioperative bleeding and allogeneic transfusions. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 120 (3), 520-527.
- Huang, F., Zhao, Q. & Guo, C. (2014). Use of aprotinin to reduce blood loss and transfusion in major orthopedic surgery: a meta-analysis. *Transfus. Apher. Sci.*, 51 (2), 152-161.
- Bytkova, E.E., Tymmerbaev, V.Kh., Khvatov, V.B., Zvereva, N.Yu., Chumakov, M.V., & Shumskiy, K.Yu. (2014). Vliianiie otechestvennykh preparatov-ingibitorov fibrinoliza na agregantnoie sostoyaniie krovi i obiem operatsionnoi krovopoteri u kardiokhirurgicheskikh bolnykh [Effect of domestic fibrinolysis inhibitor on aggregate blood state and capacity operative blood loss in patient after cardiac surgery]. *Anesteziologiia i reanimatologiia – Anaesthesiology and Reanimatology*, 2, 59-64 [in Russian].
- Osyypova N.A., Eldarkhanov D.R., Khoronenko V.E., Khovanskaia T.P., Petrova V.V., & Alekseev B.Ya. (2012). Ingibitoryi fibrinoliza traneksamovaia kislota i aprotinin pri radikalnoi prostatektomii: prospektivnoie randomizirovannoie sravnitelnoie issledovaniye [Fibrinolysis inhibitors tranexamic acid and aprotinine: prospective randomized comparative study]. *Anesteziologiia i reanimatologiia – Anaesthesiology and Reanimatology*, 5, 35-42 [in Russian].
- Aprotinin: is it time to reconsider? / European Society of Anaesthesiology task force reports on place of aprotinin in clinical anaesthesia. *European Journal of Anaesthesiology*, 32 (9), 591-595.
- Loshenko, I.A. (2016). Optyimizatsiia vykorystannia inhibitoriv fibrynolizu v kompleksii intensyvnoi terapii akusherskykh krovotekh vnaslidok peredchasnoho vidsharuvannia platsenty u peryoperatsiinomu periodi [Optimization of fibrinolysis inhibitor in complex intensive care obstetric hemorrhage due to placenta abruption in the perioperative period]. *Candidate's thesis*. Odesa: ONMedU [in Ukrainian].
- Podhaievskiy, S.H. (2006). Kliniko-biokhimichna otsinka zastosuvannia preparatu kontrykal v kompleksnomu likuvanni khvorykh na tuberkuloz lehen z suputnim khronichnym bronkhitom [Clinical and biochemical evaluation of the drug contrical in treatment of pulmonary tuberculosis patients with concomitant chronic bronchitis]. *Extended abstract of candidate's thesis*. Kyiv: In-t ftyziatrii i pulmonolohii im. F.H.Yanovskoho AMN Ukrainy [in Ukrainian].
- Shalmin, O.S., Yasynskiy, R.M., Rastvorov, O.A., Piroh A.I., & Hohlova K.P. (2014). Efektyvnist likuvannia VIL/SNID-asotsiiovanoho vpershe diahnostovanoho tuberkulozu lehen iz zastosuvanniam aprotyninu, hlutoksimand and laser] [The effectiveness of treatment of HIV/AIDS associated newly diagnosed pulmonary tuberculosis with the use of aprotinin, glutoximand and laser]. *Tuberkuloz, lehenevi khvoroby, VIL-infektsiia: ukr. nauk.-prakt. zhurn. – Tuberculosis. Lung Diseases. HIV infection: Ukrainian Scientific-Practical Journal*, 2, 25-30 [in Ukrainian].
- Srebniak I.A. (2015). Aktyvnist proteini naz v eksudati z serednoho vukha ta kholesteatomi do ta pislia kompleksnoho likuvannia [Proteinases activity in ear discharge, cholesteatoma matrix and adjacent bone in patients with chronic otitis media before and different terms after complex treatment]. *Zhurnal vushykh nosovykh i horlovykh khvorob – Journal of Ear, Nose and Throat Diseases*, 1, 14-20 [in Ukrainian].
- Rodin, A.Yu. (1996). Patogeneticheskoe obosnovanie i klinicheskaya effektivnost primeneniya estestvennykh ingibitorov proteaz v terapii psoriaza [Pathogenetic rationale and clinical efficacy of natural protease inhibitors in the treatment of psoriasis]. *Vestn. dermatol. i venerol. – Journal of Dermatology and Venerology*, 4, 36-38 [in Russian].
- Zhirnov, O.P. (2012). Aprotinin. ingibitor proteaz – novaia alternativa v lechenii grippe [Aprotinin. Protease inhibitors – a new alternative in the treatment of influenza]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal – Russian Medical Journal*, 2, 52-56 [in Russian].
- Zhirnov, O.P., Bokova N.O., Isaieva, E.I., Vorobieva, I.V., Konakova, T.E., & Malyshev, N.A. (2014). Lechebnyi effekt aerazolnoi formy aprotinina pri grippe [Therapeutic effect of aerosol form of aprotinin against influenza]. *Epidemiologiia i infeksionnyie bolezni – Epidemiology and Infectious Diseases*, 6, 10-15 [in Russian].
- Malyshev, N.A., Zhirnov, O.P., & Poiarkov, S.V. (2009). Antivirusnyie i protivovospalitelnyie misheni aprotinina: perspektivy novogo ispolzovaniya [Antiviral and antiinflammatory targets for aprotinin: perspectives of novel implementation]. *Pulmonologiia – Pulmonology*, 3, 109-118 [in Russian].

21. Berling, R., Borgstrom, A., & Ohlsson, K. (1998). Peritoneal lavage with aprotinin in patients with severe acute pancreatitis. Effects on plasma and peritoneal levels of trypsin and leukocyte proteases and their major inhibitors. *Int. J. Pancreatol.*, 24 (1), 9-17.
22. Eren, S., Esme, H., & Balci, A. E. (2003). The effect of aprotinin on ischemia-reperfusion injury in an in situ normothermic ischemic lung model. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 23 (1), 60-65.
23. Ostashevskii, V.L. (1984). Lechebnoie deistviie instilliatsii kontrikala pri gnoinom iazvennom keratite [The therapeutic effect of instillation kontrikala in purulent ulcerative keratitis]. *Oftalmologicheskii zhurnal – Ophthalmological Journal*, 6, 350-356 [in Russian].
24. Fayez, R.I. (1990). Vnutritkanevoi elektroforez essentsiale i kontrikala v lechenii bolnykh khronicheskim hepatitom i khronicheskim pankreatitom [Essentiale and kontrikal interstitial electrophoresis in patients with chronic hepatitis and chronic pancreatitis]. *Extended abstract of candidate's thesis*. Minsk [in Russian].
25. Iftodii, A. Effects of constant-current electric field on tissue and plasma proteolysis in acute pancreatitis, *Klin. Khir.*, 34-36.
26. Ulashchik V.S. (2010). *Elektroforez lekarstvennykh veshchestv: rukovodstvo dlya spetsialistov [Electrophoresis of drugs: a guide for professionals]*. Minsk: Navuka. [in Russian].
27. Beierlein, W., Scheule, A. M., Antoniadis, G. (2000). An immediate, allergic skin reaction to aprotinin after reexposure to fibrin sealant. *Transfusion*, 40 (3), 302-305.
28. Zorina, O.A. (2014). Pokazaniia i metodika primeneniia preparata «Takhokomb» pri mukogingivalnoi khirurgii patsientov s metabolicheskim sindromom [Indications and methods for use of preparation tachocomb in mucogingival surgery in patients with metabolic syndrome]. *Farmateka – Farmateka*, 3, 14-18 [in Russian].
29. Sheremeta, E.A. (2012). Vozmozhnosti primeneniia «Takhokomba» pri vestibuloplastike [Application possibilities “Tahokomba” at vestibuloplasty]. *Krymskii zhurnal eksperimentalnoi i klinicheskoi meditsiny – Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 3-4, 67-69 [in Russian].
30. Malanchuk, V.A., Kulbashna, Ya.A., & Mamonov, R.O. Patent 48776 U Ukraina. Sposib likuvannia hniino-zapalnykh zakhvoryuvan shchelepno-lytsevoi dilianky. Zaiavnyk ta patentovlasnyk Natsionalnyi medychnyi universytet imeni O.O. Bohomoltsia. u200913809; zaiavl. 29.12.2009; opubl. 25.03.2010, Byul. 6.
31. Demianova, I., Mamonov, R., (2012). Aprotynin v kompleksnomu likuvanni zapalnykh uskladnen perelomiv shchelepno-lytsevoi dilianky [Aprotinin in treatment of inflammatory complications of fractures of the maxillofacial area]. *Ukrayinskyi naukovo-medychnyi molodizhnyi zhurnal – Ukrainian Scientific Medical Youth Journal*, 3, 333 [in Ukrainian].
32. Brennan, P.A., Gardiner, G.T., & McHugh, J. (1991). A double blind clinical trial to assess the value of aprotinin in third molar surgery. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 29 (3), 176-179.
33. Jegadeesan, V.V. & Ponnaiyan, D. (2016). Impact of aprotinin – a proteolytic enzyme on postsurgical symptoms in patients undergoing third molar surgeries. *J. Clin. Diagn. Res.*, 10 (1), 18-22.
34. Gururaj Arakeri, Kirthi Kumar Rai, Shivakumar, H. R. & Bhushan Jayade (2013). A randomized clinical trial to compare the efficacy of submucosal aprotinin injection and intravenous dexamethasone in reducing pain and swelling after third molar surgery: a prospective study. *J. Maxillofac. Oral Surg.*, 12, 73-79.

Отримано 06.02.17