

Сорокман Т.В., Макарова О.В., Попелиук О.-М.В., Морозевич Л.А.

Иммунологические основы хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей

Кафедра педиатрии и медицинской генетики (зав. каф. - проф. Сорокман Т.В.)

Буковинского государственного медицинского университета, Украина

Резюме. Среди хронических заболеваний пищеварительного тракта особое место занимают поражения гастродуоденальной области. Важную роль в развитии заболеваний органов пищеварения играют нарушения иммунной системы. У детей с хронической гастродуоденальной патологией, в том числе и ассоциированной с *H.pylori*, отмечается нарушение клеточного, гуморального и фагоцитарного звеньев иммунитета с развитием вторичной иммунной недостаточности. При воспалительных и деструктивных изменениях слизистой оболочки наблюдается увеличение лимфоидной, макрофагальной и гранулоцитарной инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки. Развитие и результат воспаления слизистой оболочки желудка тесно связаны с балансом про- и противовоспалительных цитокинов. Особый интерес представляют медиаторы врожденного и адаптивного иммунитета – интерлейкины, которые являются многофункциональными и поэтому для них важным представляется перекрест их действия. После активации иммунных механизмов на поздних стадиях хронических заболеваний гастродуоденальной области происходит их угнетения и истощение, что приводит к снижению регенераторных процессов.

Ключевые слова: дети, хронические заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта, иммунитет.

T.V. Sorokman, O.V. Makarova, O.-M. Popeliuk, L.O. Morozevych
Immunological Bases for Development of Chronic Diseases of the Upper Gastrointestinal Tract in Children

Department of Pediatrics and Medical Genetics (Head of the Department Professor T.V. Sorokman)

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Abstract. Gastroduodenal lesions are the most common forms of chronic digestive diseases. An impaired immune system plays an important role in the development of the disease. Children with chronic gastroduodenal pathology, including disorders associated with *Helicobacter pylori*, develop violation of cellular, humoral and phagocyte responses of the immune system with the development of secondary immune deficiency. In inflammatory and destructive changes in gastric mucosa there is an increase of lymphoid, macrophage, and granulocyte infiltration of the lamina propria. Development and the result of an inflammation of the mucous membrane of the stomach are closely associated with the balance of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines.

Mediators of innate and adaptive immunity namely interleukins that are multifunctional are of special interest. After the activation of the immune responses at the advance stages of the chronic inflammatory disease suppression and exhaustion leading to the decline in the generator potential takes place.

Keywords: children, chronic diseases of the upper gastrointestinal tract, immune system

Надійшла 15.09.2014 року.

УДК 615.065+615.21

Шеремета Л.М.

Про побічну дію засобів, що впливають на нервову систему, та її моніторинг протягом 2007-2012 рр.

Кафедра фармакології (зав. каф. – Шеремета Л.М.) Івано-Франківського національного медичного університету, Україна
Регіональне відділення Державного експертного центру МОЗ України у Івано-Франківській області

Резюме. Аналіз повідомлень про побічні реакції лікарських засобів, що впливають на нервову систему, отриманих співробітниками Департаменту після реєстраційного нагляду Державного експертного центру МОЗ (ДЕЦ) та його регіонального відділення в Івано-Франківській області (РВ) протягом 2007-2012 років був проведений за рядом показників. Було встановлено причинно-наслідковий зв'язок між побічними реакціями (ПР) і застосуванням лікарських засобів (ЛЗ) згідно до якісної методики, рекомендованої ВООЗ. Всі зареєстровані небажані прояви фармакотерапії були передбачуваними, із них більшість (64%) – несерйозними та 36% серйозними, тобто такими, що викликали загрозу життю і здоров'ю пацієнта або подовжували термін госпіталізації. Понад 60% випадків побічної дії розвинулись на першу добу застосування препаратів, про віддалені несприятливі наслідки застосування ліків у Івано-Франківській області відзначено у 2 % повідомлень, а по Україні в цілому їх відсоток склав 1,68%. Повідомлення про побічні реакції були отримані з лікувальних закладів різного профілю. При застосуванні фармакологічних груп засобів, що впливають на нервову систему частіше відмічали системні реакції з боку ЦНС, серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту, які пов'язані в першу чергу із механізмом дії препаратів та їх токсичністю. Слід також відзначити, що групою ризику за частотою розвитку ПР є жінки від 46 до 60 років, у яких ПР зустрічаються найчастіше (16,3%) серед інших вікових категорій.

Ключові слова: побічна дія ліків, засоби, що впливають на нервову систему.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.

Вибір препаратів для лікування відповідних захворювань, у першу чергу, ґрунтується на даних про їх ефективність та безпеку [1]. При цьому існує правило — перш за все призначають препарат з найменшою кількістю побічних реакцій (ПР), при відсутності адекватної реакції на лікарські засоби -

з більш високим ступенем ризику [1,2]. ПР можуть виникати внаслідок багатьох причин, цьому сприяють різноманітні фактори ризику з боку ліків, організму людини, довкілля та суспільства. Існують різні класифікації ПР ЛЗ, згідно з якими ПР розрізняють за патогенезом виникнення, системними проявами та ін. Сучасному рівню знань відповідає класифікація, за якою несприятливі реакції поділяються на 4 типи – А, В, С, D [2, 5]. Такий розподіл є умовним, оскільки розвиток ПР одночасно може бути пов'язаний із декількома механізмами (Табл.1) [6].

Найчастіше при медичному застосуванні ЛЗ виникають ПР типу А (близько 75%). Їхнє виникнення зумовлено фармакологічними властивостями або токсичністю самого ЛЗ чи його метаболітів, тому вони є передбачуваними, для них не характерна висока летальність. Менше, ніж у 5% виникають ПР типу С та D [6, 10, 12].

Ризик від застосування будь-якого ЛЗ визначається характером, ступенем тяжкості проявів побічної реакції та їх наслідків для життя і здоров'я пацієнта. [5]. Хоча за даними Департаменту після реєстраційного нагляду ДЕЦ частота ПР на засоби, що впливають на нервову систему, у масштабах країни не є найбільшою серед інших фармакологічних груп (в середньому 11-11,6%), все ж із-за різноманітності підгруп ЛЗ та можливості безрецептурного відпуску частини із них (а отже – самолікування) імовірна кількість випадків ПР є набагато більшою [6].

Згідно до міжнародної класифікації АТС до препаратів, що впливають на нервову систему належать анагетичні (наркотичні і ненаркотичні), анестетичні (загальні та місцеві), психоаналептичні, психолептичні, протиепілептичні засоби

Таблиця 1. Класифікація побічних реакцій на лікарські засоби

Тип побічної реакції	Ефект
Тип А Побічні реакції, які залежать від дози	Надлишковий терапевтичний ефект
	Фармакологічний побічний ефект
	Токсичний ефект
	Вторинний ефект
Тип В Побічні реакції, які не залежать від дози	Імуноалергічні
	Генетично детерміновані
	Невідомого механізму
Тип С Побічні реакції, які виникають у результаті тривалої терапії	Толерантність
	Залежність
	Синдром відміни
	Кумулятивні ефекти
	Ефекти пригнічення вироблення гормонів
Тип D Відтерміновані побічні реакції	Мутагенність

та ін. Дані групи препаратів застосовуються у багатьох галузях медицини, та широко використовуються для лікування багатьох захворювань.

Результати аналізу структури фармринку України у 2007-2012 рр. за кількістю реалізованих упаковок показали, що лідерами продажу (за торговою назвою) були переважно безрецептурні препарати низького цінового діапазону. Особливо це прослідковується у аптечному сегменті фармацевтичного ринку, де серед ТОП-10 брендів перші місця посіли цитрамон, вугілля активоване та анальгін [7]. Госпітальний сегмент відрізняється за структурою від аптечного, але він відносно невеликий за обсягом і тому суттєво не впливає на загальну картину споживання ліків. Проте і в структурі госпітальних закупівель переважають препарати з низькою ціною, які давно знаходяться на фармацевтичному ринку, серед яких є тіопентал, анальгін та димедрол [7,8,9].

Мета дослідження - кількісний та якісний аналіз випадків ПР на засоби, що впливають на нервову систему, зареєстрованих в Україні в цілому і повідомлені до ДЕЦ за 2007-2012 рр.

Матеріал і методи дослідження

Проаналізовано 5587 спонтанних повідомлення (форма №137/о) про ПР ЛЗ, що впливають на нервову систему, із них 344 по Івано-Франківському РВ, для чого використано статистичні та бібліографічні методи.

Результати дослідження та їх обговорення

Протягом 2007-2012 року до Департаменту післяреєстраційного нагляду ДЕЦ надійшло 5587 повідомлень про ПР на ЛЗ, які впливають на нервову систему, до РВ – 344. В усіх випадках було встановлено можливий причинно-наслідковий зв'язок між ПР та підозрюваним ЛЗ. Такий висновок було зроблено, оскільки наявністю супутніх захворювань, застосуванням інших ЛЗ чи хімічних сполук не можливо було пояснити виникнення наявної клінічної ситуації.

Із фармакологічних груп, що впливають на нервову систему найбільшу кількість рапортів було отримано психолептичні препарати, анальгетики ненаркотичні, психоаналептики, анестетики (місцеві та загальні) (рис. 1).

Найбільшу кількість повідомлень про ПР було відзначено на психолептичні засоби та анальгетики (рис. 1). При лікуванні хвороб нервової системи психолептичні засоби застосовують для корекції епізодичних пароксизмальних розладів, хронічних захворювань для інших порушень нервової системи. Крім того, препарати цієї групи використовують у анестезіологічній та терапевтичній практиці [4, 10, 12]. Можливо тому ми отримали доволі високий відсоток повідомлень про ПР цієї фармгрупи. Серед ПР анальгетиків тільки 7,3% були викликані наркотичними препаратами.

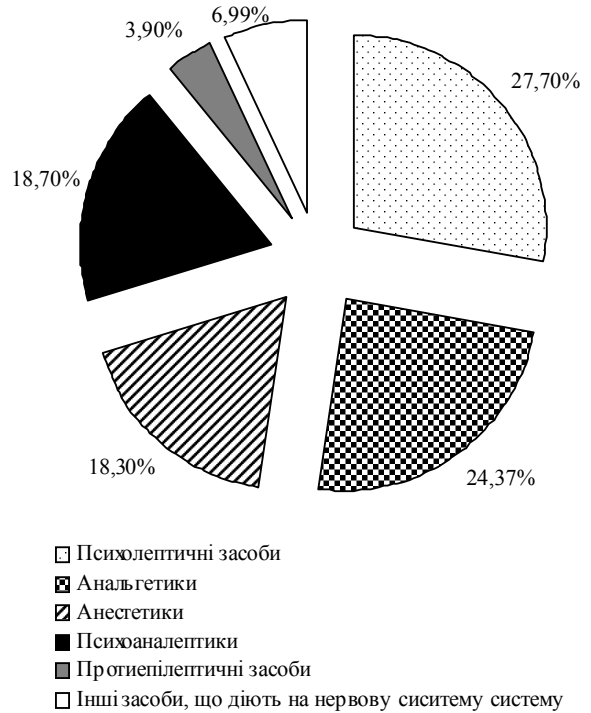


Рис. 1. Кількісний аналіз випадків ПР на засоби, що впливають на нервову систему, зареєстрованих в Україні у 2007-2012 рр. (за даними ДЕЦ)

Понад 90% реакцій на анальгетики ненаркотичні є закономірним показником через їх часте застосування в різних галузях медицини та поширене самолікування. Високим був також показник частоти ПР на групу психоаналептиків, до якої належать антидепресанти, психостимулятори і ноотропні засоби (N06 згідно до АТС) [4].

Місцеві анестетики стали причиною розвитку ПР у 17% повідомлених випадків серед засобів, що впливають на нервову систему. Безперечним лідером у цій групі по Україні в цілому став лідокаїн, котрий був причиною ПР у 40% пацієнтів, а також артикаїн, частка якого становила 28%.

Результати аналізу повідомлень по Івано-Франківському РВ в цілому порівнянні із загальними по країні (рис. 2).

Щодо відмінностей, то, імовірно, вони пов'язані із більшою активною співпрацею лікарів обласних клінічних психіатричних лікарень з РВ, зокрема щодо інформації про ПР

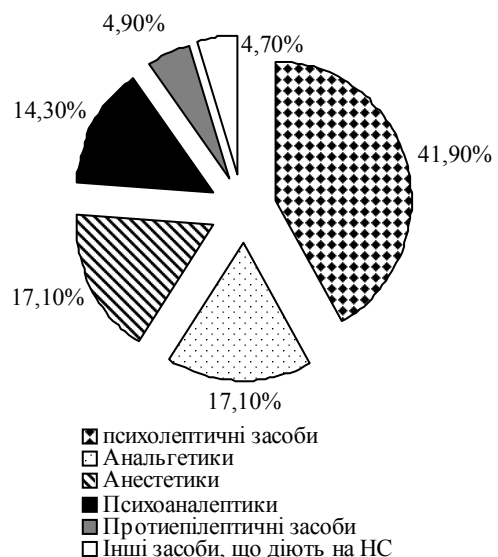


Рис. 2. Кількісний аналіз випадків ПР на засоби, що впливають на нервову систему, зареєстрованих в Івано-Франківській обл. у 2007-2012 рр.

психолептичних ЛЗ, тривалістю терапії та токсичністю препаратів названої групи.

Найчастіше виникнення ПР спостерігалось протягом першої доби від початку застосування підозрюваного ЛЗ. Це пояснюється тим, що більшість ПР були реакціями гіперчутливості. Щодо випадків реєстрації віддалених наслідків (таких, що розвинулись через 1 місяць і пізніше), то їх відсоток є незначним і становить 1,7% в Україні та 2% у Івано-Франківській області. За гендерними ознаками виявлено, що групою ризику за частотою розвитку ПР є жінки від 46 до 60 років, у яких ПР зустрічаються найчастіше (16,3%) серед інших вікових категорій.

Висновки

1. ПР на засоби, що впливають на нервову систему, посідають 3-4 місце в структурі частоти розвитку небажаних реакцій серед фармакологічних груп ЛЗ.

2. Найбільша кількість повідомлень про ПР серед засобів, що впливають на нервову систему зареєстрована на психолептичні ЛЗ, психоаналептики, анальгетики та місцеві анестетики. В той же час, незначною є частка повідомлень стосовно протиепілептичних, протипаркінсонічних та снодійних засобів. Імовірно, це можна пояснити відмінностями у поширеності захворювань, частотою призначень ЛЗ, а отже і частотою інформування про ПР.

3. Відзначені небажані реакції були в переважній більшості несерйозними (64%), передбачуваними, загальними і належали до типу А.

Перспективи подальших досліджень

Планується подальше вивчення і аналіз даних про небажані реакції на лікарські засоби, що впливають на нервову систему з метою визначення можливих ризиків їх виникнення та попередження розвитку.

Література

1. Безопасность лекарств. Руководство по фармаконадзору / Под ред. А.П. Викторова, В.И. Мальцева, Ю.Б. Белоусова. – К.: Морион, 2007. – 240 с.
2. Brinker A. Use of a spontaneous adverse drug events database for identification of unanticipated drug benefits/ A. Brinker, J. Beitz. - Clin Pharmacol Ther. 2002.- V. 71. – P. 99-102.
3. Матвеева О.В., Вікторов О.П., Логвіна І.О. та ін. Аналіз безпеки медичного застосування лікарських засобів в Україні (2009) // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. – 2010 – №1-2. – С. 120-127.
4. <http://compendium.com.ua/atc/N06>
5. Клинические испытания лекарств / Под ред. В.И. Мальцева, Т.К. Ефимцевой, Ю.Б. Белоусова, В.Н. Коваленко. – К.: Морион, 2002. – 352 с.
6. Edwards I.R., Aronson J.K. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. Lancet 2000; 356: 1255-1259.
7. Аналіз безпеки медичного застосування лікарських засобів в Україні (2007 р.)- <http://www.apteka.ua/article/7360>
8. Аналіз безпеки медичного застосування лікарських засобів в Україні: за результатами здійснення фармаконагляду 2010 року/ О.В. Матвеева, О.П. Вікторов, В.С. Бліхар, В.П. Яйченя, І.О. Логвіна // Рациональная фармакотерапия.- 2011, № 3.- С. 72-83.
9. <http://medprof.org.ua/socialno-ekonomichnii-zakhist/informacija-pro-socialno-ekonomichnu-informaciju-v-galuzi-okhoroni-zdorovja/>
10. <http://www.cochrane.org/researchgate>
11. Хобзей М.К. Стан психічного здоров'я населення та перспективи розвитку психіатричної допомоги в Україні / М.К. Хобзей, П.В. Волошин, Н.О. Маруга та ін. // Здоров'я України 2012. – код доступу http://health-ua.com/pics/pdf/ZU_2012_Nevro_3/06-08.pdf
12. Медикаментозна хвороба як наслідок впливу лікарських засобів / О.В. Давидович, В.Ю. Приходько, Н.Я. Давидович, М.В. Олійник, Н.О. Масленікова.- <http://rpht.com.ua/article/1219.html>

Шеремета Л.Н.

О побочных действиях средств, влияющих на нервную систему, и ее мониторинге в течение 2007-2012 гг.

Кафедра фармакологии (зав. каф. - Шеремета Л.Н.) Ивано-Франковского национального медицинского университета, Украина
Региональное отделение Государственного экспертного центра МЗ Украины в Ивано-Франковской области

Резюме. Анализ сообщений о побочных реакциях лекарственных средств, влияющих на нервную систему, полученных сотрудниками Департамента послерегистрационного надзора Государственного экспертного центра МЗ (ГЭЦ) и его регионального отделения в Ивано-Франковской области (РО) в течение 2007-2012 годов был проведен по ряду показателей. Была установлена причинно-следственная связь между побочными реакциями (ПР) и применением лекарственных средств (ЛС) согласно качественной методики, рекомендованной ВОЗ. Все зарегистрированные нежелательные проявления фармакотерапии были предсказуемыми, из них большинство (64%) - несерьезными и 36% серьезными, то есть такими, которые вызвали угрозу жизни и здоровью пациента или продлевали срок госпитализации. Более 60% случаев побочного действия развились в первые сутки применения препаратов, об отдаленных неблагоприятных последствиях применения лекарств в Ивано-Франковской области отмечено в 2% сообщений, а по Украине в целом их процент составил 1,68%. Сообщение о побочных реакциях были получены из лечебных учреждений различного профиля. При применении средств, влияющих на нервную систему чаще отмечали системные реакции со стороны ЦНС, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, связанные в первую очередь с механизмом действия препаратов и их токсичностью. Следует также отметить, что группой риска по частоте развития ПР были женщины от 46 до 60 лет, у которых ПР встречались чаще всего (16,3%) среди других возрастных категорий.

Ключевые слова: *побочное действие лекарств, средства, влияющие на нервную систему.*

L.M. Sheremeta

About the Side Effects of Medications Affect the Nervous System and its Monitoring During the 2007-2012

The Department of Pharmacology (the Head of the Department – L.M.Sheremeta)

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Regional Office of the State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine in Ivano-Frankivsk region

Abstract. Analysis of reports of adverse reactions to drugs that affect the nervous system, received by employees of the Department of State after registration and State Expert Centre of the Ministry of Health of Ukraine (SEC) and its regional office in Ivano-Frankivsk (RO) during 2007-2012 was carried out by a number of indicators. A causal link between the adverse reactions (AR) and the use of medications (M) according to qualitative methods recommended by WHO was established. All registered undesirable pharmacotherapy manifestations were predictable, the majority (64%) of them were not serious and 36% were severe, that is, causing a threat to the patient's life and health or prolonging hospitalization. Over 60% of the AR developed on the first day of drugs use, AR of long-term drugs use in the Ivano-Frankivsk region was observed in 2% of reports, and in Ukraine in general, their percentage was 1.68%. Notifications of adverse reactions were obtained from medical institutions in various fields. Systemic response from the central nervous system, cardiovascular system and gastrointestinal tract was noticed when medications affecting the nervous system were used. It was primarily associated with the mechanism of drug action and their toxicity. It should also be noted that the risk groups by frequency of AR were women from 46 to 60 years old. Undesirable effects developed in this group more often (16.3%) than among other age groups.

Keywords: *adverse drug reactions, agents that affect the nervous system.*

Надійшла 03.11.2014 року.