

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

ORAL and GENERAL HEALTH

ISSN 2709-7552 (print), ISSN 2709-7560 (online)



Німесил[®]



**НІМЕСУЛІД № 1
В УКРАЇНІ¹**

**ДЛЯ ЛІКУВАННЯ
ГОСТРОГО БОЛЮ^{2*}**



Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Фармакотерапевтична група: неселективні нестероїдні протизапальні засоби. Код АТХ M01A X17. Склад: 1 однодозовий пакет по 2 г гранул містить Німесулід 100 мг. Показання. Лікування гострого болю. Лікування первинної дисменореї. Рішення про призначення Німесуліду повинно прийматися на основі оцінки усіх ризиків для конкретного пацієнта. Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії. Спосіб застосування та дози. Дорослим та дітям старше 12 років призначають 100 мг Німесуліду (1 однодозовий пакет) 2 рази на добу після їди. Максимальна тривалість курсу лікування Німесилом – 15 днів. З метою зниження частоти виникнення побічних реакцій потрібно застосовувати мінімальну ефективну дозу протягом найкоротшого часу. Рекомендується застосовувати після прийому їжі. Протипоказання. Відома підвищена чутливість до Німесуліду, до будь-якого іншого НПЗЗ або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу та ін. Також порушення функції нирок, порушення функції печінки та ін. Побічні дії. Запаморочення, лабільність артеріального тиску, диспепсія, гіпотермія та ін. Виробник. Лабораторіс Менаріні S.A./Laboratories Menarini S.A. Місцезнаходження. Альфонс XII, 587, Бадалона, Барселона, 08918 Іспанія.

1. За результатами роздрібного продажу лікарських засобів у грошовому вираженні в АТС-групі M01A X17 «Німесулід» за 2018–2019 рр., за даними аналітичної системи дослідження ринку «PharmXplorer»/«Фармстандарт» компанії «Proxima Research». 2. Інструкція для медичного застосування препарату Німесил[®] № 1625 від 17.07.2019. * Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії.

Код UA-NIM-04-2020-V1-press. Дата затвердження 01.06.2020.

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування, повним переліком побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування лікарського засобу Німесил[®]. За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу Німесил[®], затвердженої наказом МОЗ України № 1625 від 17.07.2019, Р.Л. № UA/9855/01/01.

За додатковою інформацією про препарат звертайтеся за адресою: Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ» в Україні, 02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-33-88, факс: (044) 494-33-89.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

ZASLAVSKY[®]
Publishing house

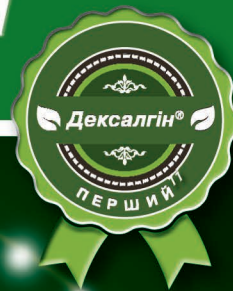
www.mif-ua.com

Том 2,
№ 1,
2021

Симптоматичне лікування гострого болю^{1-3, *}

Дексалгін®

декскетопрофену трометамол



ШВИДКА³⁻⁵ та ЕФЕКТИВНА^{1, 6-10}
знеболювальна дія



**ПАНАЦЕЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ 2020¹²**



Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Фармакотерапевтична група: нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ M01A E17.

ДЕКСАЛГІН®. Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить декскетопрофену трометамолу 36,9 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкрита плівковою оболонкою. **Показання.** Симптоматична терапія болю від легкого до помірного ступеня, наприклад, м'язово-скелетний біль, болісні менструації (дисменорея), зубний біль. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу (НПЗЗ) або до допоміжних речовин препарату. Помірне або тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну ≤ 59 мл/хв). Тяжке порушення функції печінки (10-15 балів за шкалою Чайлда-П'ю) та інші. **Спосіб застосування та дози.** Дорослим. Залежно від виду та інтенсивності болю рекомендована доза становить 12,5 мг (1/2 таблетки, вкритої плівковою оболонкою) кожні 4-6 годин або 25 мг (1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою) кожні 8 годин. Доза не повинна перевищувати 75 мг. Небажані дії препарату можна звести до мінімуму шляхом застосування мінімально ефективних доз протягом якомога коротшого проміжку часу, необхідного для усунення симптомів. Дексалгін® не передбачений для тривалої терапії; лікування триває, поки є симптоми. Одночасний прийом з іншими засобами всмоктування лікарського засобу, тому при гострому болю рекомендовано приймати препарат не менше ніж за 30 хвилин до їди. **Побічні реакції.** Найчастіше спостерігаються побічні реакції з боку травного тракту. Повний перелік протипоказань, побічних реакцій, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату Дексалгін® від 11.01.2019 №81. **Виробник.** Laboratorios Menarini S.A. Альфонс XII, 587, Бадалона, Барселона, 08918 Іспанія. А. Менаріні Мануфактурінг Логістік енд Сервісес С.р.Л. Віа Кампо ді Піле, 67100 Л'Аквіла (АК), Італія.

ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ. Склад: 1 мл розчину для ін'єкції містить декскетопрофену трометамолу 36,9 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг (одна ампула по 2 мл містить декскетопрофену трометамолу 73,8 мг, що еквівалентно декскетопрофену 50 мг). **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкції. **Показання.** Симптоматичне лікування гострого болю середньої та високої інтенсивності у випадках, коли пероральне застосування препарату недостатнє, наприклад, при післяопераційних болях, ниркових коліках та болю у попереку. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу (НПЗЗ) або до допоміжних речовин препарату. При порушенні функції нирок середнього або тяжкого ступеня (кліренс креатиніну ≤ 59 мл/хв). При тяжкому порушенні функції печінки (10-15 балів за шкалою Чайлда-П'ю) та інші. **Спосіб застосування та дози.** Дорослі. Рекомендована доза становить 50 мг з інтервалом 8-12 годин. При необхідності повторну дозу вводять через 6 годин. Максимальна добова доза не має перевищувати 150 мг. **ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ** призначений для короточасного застосування, тому його слід застосовувати тільки у період гострого болю (не довше 2 діб). Пацієнтів слід переводити на пероральне застосування анальгетиків, якщо це можливо. Побічні реакції можна скоротити за рахунок застосування найменшої ефективної дози протягом якомога коротшого проміжку часу, необхідного для покращення стану. **Побічні реакції.** Порушення з боку травного тракту спостерігалися найчастіше. Повний перелік протипоказань, побічних реакцій, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату Дексалгін® ІН'ЄКТ від 15.10.2020 №2338. **Виробник.** Альфафасіма С.П.А., вул. Енріко Фермі, 1-65020 Алапано (Пескара), Італія.

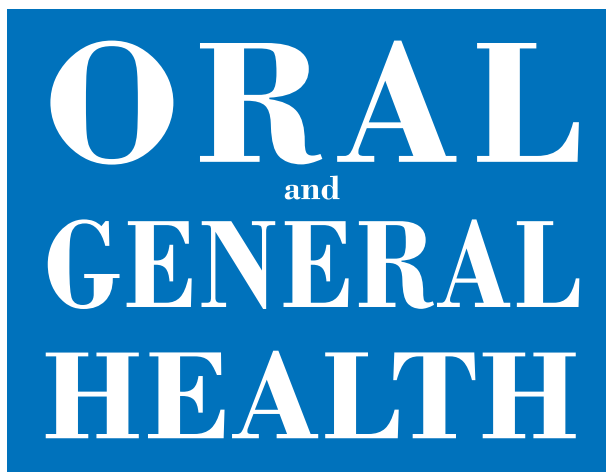
ДЕКСАЛГІН® САШЕ. Склад: декскетопрофену трометамолу; 1 однократний пакет містить декскетопрофену трометамолу 36,9 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг. **Лікарська форма.** Гранули для орального розчину. **Показання.** Короточасне симптоматичне лікування гострого болю від легкого до середнього ступеня тяжкості, наприклад, м'язово-скелетний біль, дисменорея та зубний біль. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу (НПЗЗ) або до допоміжних речовин препарату. Помірне або тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну ≤ 59 мл/хв). Тяжке порушення функції печінки (10-15 балів за шкалою Чайлда-П'ю) та інші. **Спосіб застосування та дози.** Дорослі. Залежно від виду та інтенсивності болю рекомендована доза становить 25 мг кожні 8 годин. Добова доза не повинна перевищувати 75 мг. Побічні дії можна звести до мінімуму шляхом застосування мінімально ефективної дози протягом якомога коротшого проміжку часу, необхідного для усунення симптомів. Перед застосуванням розчинити весь вміст 1 пакета у скляці води та добре перемішати для кращого розчинення. Отриманий розчин слід приймати відразу після приготування. Дексалгін® саше призначений тільки для короточасного застосування, необхідного для усунення симптомів. **Побічні реакції.** Порушення з боку травного тракту спостерігалися найчастіше. Повний перелік протипоказань, побічних реакцій, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату Дексалгін® саше від 04.09.2020 №2032. **Виробник.** Laboratorios Menarini S.A. Альфонс XII, 587, Бадалона, Барселона, 08918 Іспанія.

¹ Інструкція для медичного застосування препарату Дексалгін® від 11.01.2019 №81. ² Інструкція для медичного застосування препарату Дексалгін® саше від 04.09.2020 №2032. ³ Інструкція для медичного застосування препарату Дексалгін® ін'єкт від 15.10.2020 №2338. ⁴ Sanchez-Carpena J, et al. Comparison of dextropropofol, tramadol and dipyrone in the treatment of renal colic. Clin Drug Invest 2003; 23:139-152. ⁵ Barbanjo MJ, et al. Clinical pharmacokinetics of dextropropofol. Clin Pharmacokinet 2001; 40:245-262. ⁶ Marenco JL, et al. A multicentre, randomised, double-blind study to compare the efficacy and tolerability of dextropropofol, tramadol versus diclofenac in the symptomatic treatment of knee osteoarthritis. Clin Drug Invest 2000; 19:247-256. ⁷ Metscher B, et al. Dextropropofol-tramadol and tramadol in acute lumbago. Fortsch Med 2001; 118:147-151. ⁸ Leman P, et al. Randomised controlled trial of the onset of analgesic efficacy of dextropropofol and diclofenac in lower limb injury. Emerg Med J 2003; 20:511-513. ⁹ Ay, MO et al. Comparison of the Analgesic Efficacy of Dextropropofol, Tramadol and Morphine in the Relief of Renal Colic. American Journal of Therapeutics 2013; May 9, 1-8. ¹⁰ Karaman Y, et al. Efficacy of Dextropropofol-tramadol for acute postoperative pain relief after ENT surgery: a comparison with paracetamol and metamizole. Nobel Medicus, 2010; 6(2), 47-52. ¹¹ Дексалгін® та Дексалгін® ІН'ЄКТ є першими лікарськими засобами в Україні, що були зареєстровані у 2004 та 2005 рр. відповідно та мають діючу речовину «декскетопрофен» (Market research system «Pharmstandart», ТОВ «Моріон», 2003-2020, Year 2003-2020, M01A market). ¹² <http://panacea.ua/> «Показання: симптоматичне лікування гострого болю від легкого до середнього ступеня (Дексалгін® та Дексалгін® саше) до болю середньої та високої (Дексалгін® ін'єкт) інтенсивності. ** Пациентам особливих груп (літнього віку, при порушеннях функцій печінки легкого до помірного ступеня тяжкості, при порушеннях функцій нирок легкого ступеня тяжкості) дозу препарату слід підбирати індивідуально. Додаткова інформація в інструкції для медичного застосування препаратів Дексалгін® від 11.01.2019 №81, ДЕКАЛГІН® ІН'ЄКТ від 15.10.2020 №2338, Дексалгін® саше від 04.09.2020 №2032. ДЕКАЛГІН® не передбачений для тривалої терапії; лікування триває, поки є симптоми. ДЕКАЛГІН® ІН'ЄКТ призначений для симптоматичного лікування гострого болю середньої та високої інтенсивності у випадках, коли пероральне застосування препарату недостатнє. ДЕКАЛГІН® ІН'ЄКТ призначений для короточасного застосування, тому його слід застосовувати тільки у період гострого болю (не довше 2 діб). Пациєнтів слід переводити на пероральне застосування анальгетиків, якщо це можливо. ДЕКАЛГІН® САШЕ призначений тільки для короточасного застосування, необхідного для усунення симптомів.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»
Адреса: м. Київ, вул. Безружжівська, 29,
тел.: (044) 354-1717, факс: (044) 354-1718



Oral and General Health

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

Засновано у липні 2020 року

Періодичність виходу: 4 рази на рік

Том 2, № 1, 2021

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних
ROAD, Crossref, WorldCat, Ulrichsweb, OUCI



mif-ua.com



journals.urau.ua

ORAL and GENERAL HEALTH

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 2, № 1, 2021

ISSN 2709-7552 (print), ISSN 2709-7560 (online)



Засновник
Заславський О.Ю.

Видавець Заславський О.Ю.

Завідуюча редакцією Купріненко Н.В.

Електронні адреси для звертань:

Із питань передплати:

info@mif-ua.com,
тел.: +38 (044) 223-27-42,
+38 (067) 325-10-26

**Із питань розміщення реклами та інформації
про лікарські засоби:**

reclama@mif-ua.com
office@zaslavsky.kiev.ua
pavel89karpinskiy@gmail.com
v_iliyna@ukr.net

Українською та англійською мовами

*Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу масової
інформації КВ 24495-14435Р.*

Видано Міністерством юстиції України 20.07.2020 р.

Формат: 60×84/8. Ум. друк. арк. 7,44.
Зам. 2021-oral-02. Тираж 10 000 прим.

Адреса редакції:

Україна, 04107, м. Київ, а/с 74
Тел./факс: +38 (044) 223-27-42

E-mail: medredactor@i.ua

(Тема: До редакції журналу «Oral and General Health»)
www.mif-ua.com

Видавець Заславський О.Ю.

Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпрес»

Вул. Алчевських, 2, м. Харків, 61002

Головний редактор

Мазур Ірина Петрівна,

професор,

Національний університет

охорони здоров'я України

ім. П.Л. Шупика (Київ, Україна)

**Редакційна
колегія**

Деньга О.В.

(Київ, Україна)

Маланчук В.О.

(Київ, Україна)

Рибачук А.В.

(Київ, Україна)

Татарчук Т.Ф.

(Київ, Україна)

Хайтович М.В.

(Київ, Україна)

Цимбалюк В.І.

(Київ, Україна)

Шнайдер С.А.

(Київ, Україна)

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації.
Відповідальність за вірогідність фактів, власних імен та іншої
інформації, використаної в публікації, несе автор. Передрук
та інше відтворення в якій-небудь формі в цілому або частко-
во статей, ілюстрацій або інших матеріалів дозволені тільки
при попередній письмовій згоді редакції та з обов'язковим
посиланням на джерело. Усі права захищені.

© Заславський О.Ю., 2021

ORAL and GENERAL HEALTH

*Specialized reviewed
practical-scientific journal*

Volume 2, № 1, 2021

ISSN 2709-7552 (print), ISSN 2709-7560 (online)



Founder
Zaslavsky O.Yu.

Publisher Zaslavsky O.Yu.

Managing Editor Kuprinenko N.V.

Correspondence addresses:

Subscription department:

info@mif-ua.com,
tel.: +38 (044) 223-27-42,
+38 (067) 325-10-26

**Advertising and Drug Promotion
Department:**

reclama@mif-ua.com
office@zaslavsky.kiev.ua
pavel89karpinskiy@gmail.com
v_iliyna@ukr.net

In Ukrainian and English

Registration certificate KB 24495-14435P.
Issued by State Registration Service of Ukraine 20.07.2020

Folio: 60×84/8. Printer's sheet 7,44.
Order 2021-oral-02. Circulation 10 000 copies.

Editorial office address:
P.O.B. 74, Kyiv, Ukraine, 04107
Tel./Fax: +38 (044) 223-27-42
E-mail: medredactor@i.ua
(Subject: Editorial board
of the International Journal «Oral and General Health»)
www.mif-ua.com

Publisher Zaslavsky O.Yu.
Correspondence address: P.O.B. 74, Kyiv, 04107
Publishing entity certificate
ДК № 2182 dated 13/05/2005

Print: Landpress Ltd.
Alchevskykh st., 2, Kharkiv, 61002

Editor-in-Chief

Mazur Iryna P.,

MD, Professor,
Shupyk National University
of Public Health of Ukraine
(Kyiv, Ukraine)

Editorial Board

Denga O.V.

(Kyiv, Ukraine)

Khaitovych M.V.

(Kyiv, Ukraine)

Malanchuk V.O.

(Kyiv, Ukraine)

Rybachuk A.V.

(Kyiv, Ukraine)

Schnayder S.A.

(Kyiv, Ukraine)

Tatarchuk T.F.

(Kyiv, Ukraine)

Tsymbaliuk V.I.

(Kyiv, Ukraine)

The editorial board not always shares the author's opinion. The author is responsible for the significance of the facts, proper names and other information used in the paper. No part of this publication, pictures or other materials may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing form with reference to the original. All rights reserved.

© Zaslavsky O.Yu., 2021

Зміст

Сторінка редактора

Звернення головного редактора
проф. І.П. Мазур 7

Огляд

Мазур І.П., Есембаєва С.С.,
Шевченко О.В.
Сотрудничество стоматологов
стран Восточной Европы 8

Хайтович М.В.
Протизапальна системна
фармакотерапія пародонтиту (огляд
літератури) 18

Бойко В.О.
COVID-19 та грип: основні відмінності
між клінічними симптомами 26

Оригінальні дослідження

Mark McGurk, Paul Robinson,
Vairavapillai Rajayogeswaran,
Massimo DeLuca, Alessandro Casini,
Remei Artigas, Genis Munoz, David Mauleon
Порівняння клінічної ефективності
декскетопрофену трометамолу,
кетопрофену й плацебо
щодо зменшення інтенсивності
післяопераційного зубного болю 34

Ніконов А.Ю., Бреславець Н.М.,
Смірнова О.Л., Мусієнко В.Г.,
Житомирський А.О.
Перспективи використання препаратів
на основі наночастинок золота
в реабілітації стоматологічних пацієнтів 43

Contents

Editor’s Page

Address of the editor-in-chief
prof. I.P. Mazur 7

Review

I.P. Mazur, S.S. Yessembayeva,
O.V. Shevchenko
Cooperation of dentists
from Eastern Europe 8

M.V. Khaitovich
Anti-inflammatory systemic
pharmacotherapy of periodontitis
(a literature review) 18

V.O. Boyko
COVID-19 and influenza: main differences
between clinical symptoms 26

Original Researches

Mark McGurk, Paul Robinson,
Vairavapillai Rajayogeswaran,
Massimo DeLuca, Alessandro Casini,
Remei Artigas , Genis Munoz, David Mauleon
Clinical Comparison
of Dexketoprofen Trometamol,
Ketoprofen,
and Placebo
in Postoperative Dental Pain 34

A.Yu. Nikonov, N.M. Breslavets,
O.L. Smirnova, V.G. Musienko,
A.O. Zhytomyrskyi
The perspectives of using gold
nanoparticles-based drugs in the
rehabilitation of dental patients 43

Лікарю, що практикує

Practicing Physician

<i>Моргунський М.В.</i> Застосування знеболювання кеторолаком у стоматології і переваги його ородисперсної форми — Кеторол Експрес.....	47	<i>M.V. Morgunskyy</i> Analgesia with ketorolac in dentistry and the advantages of orodispersible form — Ketorol Express	47
<i>Несин А.Ф.</i> Клиника и дифференциальная диагностика рака слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ	51	<i>A.F. Nesin</i> Clinical picture and differential diagnosis of cancer of oral cavity and vermillion border	51
<i>Супрунович І.М.</i> Міждисциплінарна взаємодія лікарів у комплексному підході до лікування хворих із поліморбідними станами	59	<i>I.M. Suprunovych</i> Interdisciplinary interaction of physicians in a comprehensive approach to the treatment of patients with polymorbid conditions	59
Вимоги до оформлення статей.....	62	Requirements for the articles.....	62
Медична книга	64	Medical book	64



III Український конгрес з міжнародною участю «ІНТЕГРОВАНА МЕДИЦИНА ТА СТОМАТОЛОГІЯ»

**9–10 квітня 2021 року в м. Києві в онлайн-режимі відбудеться
III Український конгрес з міжнародною участю
«Інтегрована медицина та стоматологія»**

Даний конгрес, присвячений Всесвітньому дню здоров'я порожнини рота, стане яскравою та масштабною науковою подією. Насичена наукова програма включає проведення 9 симпозіумів та практичного тренінгу з невідкладних станів у стоматологічній практиці. Під час конгресу під егідою Міжнародної стоматологічної асоціації «Содружество» відбудеться Міжнародна експертна нарада лідерів у галузі профілактичної стоматології країн Східної Європи, в якій візьмуть участь провідні експерти з України, Білорусі та Казахстану.

Запрошуємо вас взяти активну участь у науковій програмі конгресу. Впевнені, що наша спільна робота буде ефективною і принесе істотну користь для кожного учасника, а інформація стане в нагоді у практичній діяльності лікарів.

Даний захід буде проводитись в онлайн-режимі. Детальну інформацію ви можете отримати на сайті Асоціації стоматологів України: www.udenta.org.ua.

Реєстрація на сайті: <http://dentalhub.com.ua/>.

До зустрічі на конгресі!

Шановні колеги!

Всесвітньою організацією охорони здоров'я, фаховими медичними організаціями піднімаються питання міждисциплінарної професійної освіти спеціалістів у галузі охорони здоров'я. У цьому напрямку Асоціація стоматологів України вже третій рік поспіль проводить спільні науково-практичні заходи із залученням спеціалістів різних галузей медицини, міжнародні конгреси «Інтегрована медицина та стоматологія». Важливим аспектом міждисциплінарної професійної освіти є видання журналу з науковими статтями про стан здоров'я порожнини рота, комплексні підходи до діагностики, профілактики і лікування стоматологічних хвороб у пацієнтів із поліморбідними станами.

Однією з ключових тез Всесвітньої організації охорони здоров'я та Всесвітньої федерації стоматологів щодо розвитку стоматології XXI сторіччя є те, що здобуття міждисциплінарної освіти медичними працівниками забезпечує їх ефективну взаємодію і покращує результати лікування хворих, підвищує ефективність медичних втручань. Взаємодія спеціалістів різних професій сприяє розробці системних підходів до вивчення питань взаємозумовленості та взаємозв'язку стоматологічних та загальносоматичних хвороб, створення спільного бачення і взаємодії стоматологів та лікарів загальної практики до проблем порожнини рота і здоров'я людини.

У новому номері фахового журналу «Oral and General Health» до уваги стоматологів запропоновано практичні рекомендації щодо диференціальної діагностики захворювань слизової оболонки порожнини рота, раціонального використання лікарських засобів та багато корисної інформації для практичної діяльності.

Майбутнє стоматології, поступальний її розвиток неможливо розглядати без історії подій стоматологічної і медичної спільноти.



Тож до вашої уваги запропоновано статті про співпрацю стоматологів країн Східної Європи та про події II Українського конгресу з міжнародною участю «Інтегрована медицина та стоматологія».

Редакційна рада журналу запрошує лікарів-стоматологів, лікарів загальної практики, науковців до співпраці для створення якісного контенту з науковцями та читачами. Запрошуємо взяти участь у III Українському конгресі з міжнародною участю «Інтегрована медицина та стоматологія», який відбудеться 9–10 квітня 2021 року і буде присвячений Всесвітньому дню здоров'я порожнини рота.

**З повагою, головний редактор
професор І.П. Мазур** ■

УДК 616.31:378.096](477):61(091):61(092)

DOI: <https://doi.org/10.22141/ogh.2.1.2021.227060>Мазур И.П.¹, Есембаева С.С.², Шевченко О.В.³¹Национальный университет здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика,
г. Киев, Украина²Образовательный центр «Международный центр медицинского образования «Yes»,
г. Алматы, Республика Казахстан³Стоматологический колледж № 1, г. Москва, Россия

Сотрудничество стоматологов стран Восточной Европы

Резюме. В статье представлены исторические аспекты сотрудничества стоматологов стран Восточной Европы за последние тридцать лет. Формирование научных стоматологических школ, пути организации стоматологической помощи, развитие профессионального образования имели свои национальные особенности в странах Восточной Европы. Отмечена роль Международной ассоциации стоматологов «Содружество» в формировании тесного взаимодействия профессиональных сообществ стран Восточной Европы со Всемирной федерацией стоматологов (FDI) и разработке рекомендаций по созданию и реализации программ первичной профилактики стоматологических заболеваний с учетом Европейских индикаторов стоматологического здоровья. Представлены основные совместно проведенные стоматологические конгрессы, совещания и перспективы межгосударственного взаимодействия стоматологов стран Восточной Европы.

Ключевые слова: история стоматологии; стоматология стран Восточной Европы; Международная ассоциация стоматологов «Содружество»; Всемирная федерация стоматологов

Формирование научных стоматологических школ, проведение научных исследований, пути организации стоматологической помощи и внедрение программ профилактики стоматологических заболеваний, развитие профессионального образования в каждой независимой стране Восточной Европы проходили по своему сценарию и имели свои национальные особенности. Сформированные за более чем 70-летнюю совместную историю советской стоматологической школы научные центры после распада СССР продолжают тесное сотрудничество, налаживаются новые взаимоотношения вновь созданных независимых государств — стран Восточной Европы с Центральной и Западной Европой. Научную стоматологическую школу России представляли профессора В.К. Леонтьев, В.В. Садовский и многие другие ученые. Украинскую научную стоматологическую школу представляли профессора Н.Ф. Данилевский, К.Н. Косенко, О.В. Деньга и другие извест-

ные ученые [5]. В Республике Беларусь разрабатывал научные подходы в профилактической коммунальной стоматологии профессор П.А. Леус, в Казахстане — профессора О.М. Мирзабеков, К.К. Куракбаев и другие. Организовывались научно-практические конференции в Москве, Киеве, Одессе, Минске, на которые приглашались представители научной и практической стоматологии различных школ стран Восточной Европы. Претерпевала масштабные изменения практическая стоматология. Некоторые страны, такие как Украина, Россия, Беларусь, сохранили государственную систему финансирования стоматологической отрасли, была сохранена и инфраструктура — государственные стоматологические поликлиники, отделения, сельские кабинеты, где оказывали стоматологическую помощь бесплатно или на условиях хозрасчета. В других странах, таких как Казахстан, развитие стоматологии пошло по пути приватизации стоматологических поликлиник,

© «Oral and General Health», 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Мазур Ірина Петрівна, доктор медичних наук, професор кафедри стоматології, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожичка, 9, м. Київ, 04112, Україна; факс: (044) 486-00-22; e-mail: irina.p.mazur@gmail.com; контактний тел.: +38 (050) 583 87 59.

For correspondence: Iryna Mazur, DM, Professor, Department of Dentistry, Shupyk National University of Public Health of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; fax: (044) 486-00-22; e-mail: irina.p.mazur@gmail.com; phone +38 (050) 583 87 59.

Full list of author information is available at the end of the article.



**Профессор Петр Андреевич Леус
(Беларусь)**

перевод большей части организаций в частный сектор (около 70 %).

Для стоматологических научных обществ стран Восточной Европы открылись возможности сотрудничества со Всемирной федерацией стоматологов (FDI). В 1998 году Ассоциация стоматологов Украины подала заявку на вступление в FDI, и уже в 1999 году в Париже украинские стоматологи участвовали в ежегодном конгрессе стоматологов FDI [1, 6].

Казахстанская стоматологическая ассоциация (КСА) стала членом Всемирной федерации стоматологов в 1996 году в Гонконге. Первым президентом КСА был профессор Максут Абуович Темирбаев. В 2015 году во Всемирной федерации стоматологов Казахстан был представлен двумя стоматологическими организациями — Казахской стоматологической ассоциацией и Единой казахстанской ассоциацией стоматологов. Президентом Единой казахстанской ассоциации стоматологов была профессор Сауле Сериковна Есембаева.

Истоки создания международной организации стоматологов стран Восточной Европы

Сотрудничество стоматологов, научной элиты стран проходило в рамках конгрессов стоматологов СНГ, научно-практических конференций в Москве, Киеве, Одесса, Полтаве, Алматы, Ереване. Научно-практические форумы стали площадкой для обмена информацией о новых методах диагностики, лечения и профилактики стоматологических заболеваний, научных разработках, позитивных и негативных сторонах процессов реформирования стоматологической службы в своих странах. Вместе с тем это сотрудничество

не имело системного характера и строилось на личных контактах.

В 2010 году по инициативе вице-президента Стоматологической ассоциации России Олеся Вячеславовича Шевченко, при активном участии профессора Петра Андреевича Леуса и президента Стоматологической ассоциации России Владимира Давыдовича Вагнера были подготовлены учредительные документы и разработана стратегия сотрудничества стоматологических ассоциаций стран постсоветского пространства.

В результате активной деятельности О.В. Шевченко в октябре 2011 года в рамках IX Конгресса стоматологов СНГ в Турции состоялось учредительное собрание президентов стоматологических ассоциаций России, Украины, Казахстана, Беларуси, Армении, Молдовы и Туркменистана. В ходе дискуссии было высказано единое мнение о необходимости создания организации с целью координации работы между стоматологическими ассоциациями Восточной Европы и их тесного сотрудничества со Всемирной федерацией стоматологов и подписано решение о создании Международной стоматологической ассоциации «Содружество».

Для интеграции стоматологической общественности в Европейское региональное отделение ERO-FDI была создана рабочая группа «Интеграция» под председательством Елены Павловны Ивановой.

Решение учредительного собрания Президентов стоматологических ассоциаций стран СНГ:

В целях укрепления и сохранения сложившихся на протяжении многих десятилетий научных и практических связей в области стоматологии между национальными институтами и научно-практическими центрами стоматологии стран СНГ, а также разработки стратегии и тактики развития стоматологии в новых социально-экономических и политических условиях; участия в реализации целевых программ в сфере здравоохранения стран СНГ, внедрения результатов инновационных технологий в практическое здравоохранение, повышения качества и доступности стоматологической помощи детскому и взрослому населению, улучшения качества подготовки специалистов стоматологического профиля, принято решение о создании Международной стоматологической ассоциации «Содружество».

Президент Ассоциации Стоматологов Армении		А.Г. Геворкян
Президент Национальной ассоциации стоматологов Казахстана		К.К. Куракбаев
Президент Стоматологической ассоциации Кыргызской Республики		А.А. Калбаев
Вице-Президент Стоматологической ассоциации России		Л.Н. Максимова
Генеральный секретарь Стоматологической ассоциации Молдовы		О.В. Соломон
Зам. председателя Республиканского научно-медицинского общества стоматологов Туркменистана		М.К. Дурдыев
Член правления Ассоциации стоматологов Украины		О.В. Деняга

07.10.2011 г.

**Решение учредительного собрания
о создании Международной стоматологической
ассоциации «Содружество», 7 октября 2011 года**



Научная программа X Конгресса стоматологов стран СНГ, 14–16 ноября 2012 года, г. Москва, Россия

Вопросы сотрудничества между стоматологическими ассоциациями Восточной Европы и более широкой интеграции во Всемирную федерацию стоматологов были обсуждены в рамках X Конгресса стоматологов стран СНГ, который проходил в Москве (Россия) 14–16 ноября 2012 года. Вступление стоматологических ассоциаций во Всемирную федерацию стоматологов было важным и позитивным шагом в развитии стоматологии, но вместе с тем оставляло ряд нерешенных вопросов. Для активизации процесса интеграции стоматологических ассоциаций стран Восточной Европы во Всемирную федерацию стоматологов, Европейское региональное отделение FDI (ERO FDI) в работе совещания принял участие президент FDI Орландо Монтейра да Сильва. В своем докладе президент FDI представил стратегию развития стоматологии до 2020 года, которая отображена в программном документе «Vision — 2020», а также акцентировал внимание на важности более тесного сотрудничества со стоматологами стран Вос-

точной Европы, всесторонней поддержки Всемирной федерацией стоматологов своих членов — национальных стоматологических ассоциаций и проведения ряда совместных мероприятий.

14 ноября 2012 года делегации стоматологических ассоциаций Азербайджана, Армении, Беларуси, Грузии, Казахстана, Киргизии, Молдовы, России, Украины и Туркменистана приняли участие в совещании «Содружество» и достигли единого мнения о необходимости дальнейшего сотрудничества с целью интеграции в международное стоматологическое сообщество, проведения совместных научных исследований в области фундаментальных наук и стоматологии, модернизации системы непрерывного профессионального образования. Рабочей группой совещания был предложен на рассмотрение проект устава Международной стоматологической ассоциации «Содружество». Главной целью создания такого объединения стало углубление сотрудничества меж-



Участники X Конгресса стоматологов стран СНГ, 14–16 ноября 2012 года, г. Москва, Россия



Участники X Конгресса стоматологов стран СНГ, 14–16 ноября 2012 года, г. Москва, Россия (на фото слева направо: Шевченко О.В., президент ERO-FDI д-р Герхард Зибергер, президент FDI Орландо Монтейра да Сильва (у рояля), Камалов Р.Х., проф. Есембаева С.С., проф. Мазур И.П., проф. Садовский В.В.)

ду национальными стоматологическими школами, научно-практическими центрами стран Восточной Европы, координация взаимодействий между специалистами, направленная на снижение высокой заболеваемости в этих странах, объединение усилий по защите профессиональных и социальных прав специалистов в области стоматологии. Позитивную оценку мероприятию дали представители Всемирной федерации стоматологов. Президент Орландо Монтейра да Сильва поддержал создание Международной ассоциации стоматологов «Содружество» и заверил, что делегация от FDI посетит следующий конгресс в Казахстане в мае 2013 года.

На Международном симпозиуме «Инновации в стоматологии в странах СНГ и мира» ученые из различных стран поделились научной информацией о прогрессивных методах диагностики, лечения и профилактики стоматологических заболеваний, новых научных разработках и исследованиях в стоматологии.

Для улучшения взаимодействия, выстраивания плодотворного сотрудничества между национальными стоматологическими ассоциациями стран Западной, Центральной и Восточной Европы в рамках конгресса 15 ноября 2012 года состоялось совещание рабочей группы «Интеграция». В работе совещания приняли

участие президент FDI Орландо Монтейра да Сильва, президент ERO-FDI д-р Герхард Зибергер, координатор рабочей группы «Интеграция» Е. Иванова и делегации стоматологических ассоциаций стран Восточной Европы. Политической основой группы «Интеграция» было создание системы эффективного сотрудничества между FDI, Европейским региональным отделением (ERO-FDI) и стоматологическими ассоциациями стран Восточной Европы с целью формирования современной модели системы оказания стоматологической помощи и сохранения здоровья полости рта у населения.

Основными задачами рабочей группы «Интеграция» были: гармонизация системы непрерывного профессионального образования, повышение качества стандартов диагностики и лечения стоматологических заболеваний, а также организация либеральной стоматологической практики — внедрение врачебного самоуправления в странах Восточной Европы.

Достигнутые соглашения рабочих совещаний «Содружества» и рабочей группы «Интеграция» стали серьезным шагом в сближении позиций и дальнейшем сотрудничестве стоматологических ассоциаций и Всемирной федерации стоматологов [5].

15–17 мая 2013 года в г. Алматы (Республика Казахстан) состоялся XI Конгресс стоматологов стран СНГ «Инновации в стоматологии». Научный форум был организован президентом Единой казахстанской ассоциации стоматологов профессором Сауле Сериковой Есембаевой при активной поддержке Казахского национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова [6].

Организация Международной ассоциации стоматологов «Содружество»

В рамках Конгресса 15 мая 2013 года состоялось совещание президентов стоматологических ассоциаций «Содружество», на котором выступили с докладами президент FDI Орландо Монтейра да Сильва, президент Ассоциации стоматологов Украины проф. А.В. Павленко, президент Ассоциации стоматологов Армении А.Г. Геворгян, главный стоматолог Республики Беларусь А.М. Матвеев, президент Единой казахстанской ассоциации стоматологов проф. С.С. Есембаева и многие другие.



Заседание рабочей группы «Интеграция», 14–16 ноября 2012 года, г. Москва, Россия

В ходе совещания были обсуждены организационные вопросы Международной ассоциации стоматологов «Содружество» как объединения юридических организаций, ее регистрации, основные пункты устава организации.

На следующий день, 16 мая 2013 года, состоялось совещание рабочей группы «Интеграция», на котором обсуждались вопросы совершенствования систем оказания стоматологической помощи с целью снижения стоматологической заболеваемости.

Совместные встречи в рамках стоматологических мероприятий способствовали формированию конструктивного диалога между профессиональными сообществами стоматологов Восточной Европы и Всемирной федерацией стоматологов.

Интеграционные процессы между стоматологическими ассоциациями стран Восточной Европы и Всемирной федерацией стоматологов позволили представить научные разработки ученых на 101-м ежегодном Конгрессе Всемирной федерации стоматологов (FDI) в Стамбуле, Турция, 28–31 августа 2013 года.

Для стоматологических ассоциаций стран Восточной Европы был организован научный симпозиум, который проходил в рамках Конгресса FDI. Представители Казахстана, России, Украины имели возможность представить научные достижения в области стоматологии своих стран мировой научной общественности. С докладом о роли метаболизма костной ткани в патогенезе заболеваний пародонта выступила профессор И.П. Мазур. От Казахстана с докладом «Стволовые клетки в патогенетическом лечении пародонтита» выступила кандидат медицинских наук Г.С. Стабаева.

28 августа 2013 года на совещании ERO-FDI рабочей группы «Интеграция» участники стоматологических ассоциаций стран Восточной Европы обсудили вопросы европейских стандартов профессионального образования и имплементации программ профилактики стоматологических заболеваний.

12–13 октября 2014 года в Ереване, Армения, состоялся XII Конгресс стоматологов Восточной Европы «Инновации в стоматологии» и совещание



Научная программа XI Конгресса стоматологов стран СНГ «Инновации в стоматологии», 15–17 мая 2013 года, г. Алматы, Республика Казахстан

президентов стоматологических ассоциаций. Конгресс был организован Ассоциацией стоматологов Армении под руководством Ашота Гаспаровича Геворкяна, активного участника интеграционных процессов среди стоматологов Восточной Европы. Лекторами конгресса были: Филипп Руска (Швейцария), президент Европейской федерации стоматологов; Олег Янушевич (Россия), главный внештатный стоматолог МЗ РФ, ректор МГМСУ; Сауле Есембаева (Казахстан), президент Единой казахстанской ассоциации стоматологов; Владимир Садовский (Россия), президент Стоматологической ассоциации России; О.В. Шевченко (Россия), вице-президент СТАР; В.А. Мелкумов, Х.Г. Цуцулян, И.Л. Хачатрян, Б.А. Ераносян, Х.А. Захарян, А.К. Тумян, О.Р. Гаспарян и др. Участники выразили уверенность, что итоги конгресса будут содействовать более тесному объединению стоматологических ассоциаций стран Восточной Европы, защите профессиональных и социальных прав стоматологов, повысят качество стоматологической помощи. В резолюции конгресса



Торжественное открытие XI Конгресса стоматологов стран СНГ «Инновации в стоматологии», 15–17 мая 2013 года, г. Алматы, Республика Казахстан





Дружественное общение участников XI Конгресса стоматологов стран СНГ «Инновации в стоматологии», 15–17 мая 2013 года, г. Алматы, Республика Казахстан



было отмечено, что создание Международной стоматологической ассоциации «Содружество» позволит укрепить связи, которые существовали на протяжении многих десятилетий между научными сообществами и практическими стоматологами, во имя здоровья народов наших стран.

В рамках ежегодного конгресса Всемирной федерации стоматологов, который проходил 29 августа — 1 сентября 2017 года в г. Мадриде (Испания), на совещании ERO-FDI руководителем рабочей группы «Интеграция» был избран Владимир Маргвелашвили, представитель научной стоматологической школы Грузии, активный участник интеграционных процессов стоматологов Восточной Европы.

Вступление Международной организации стоматологов «Содружество» во Всемирную федерацию стоматологов

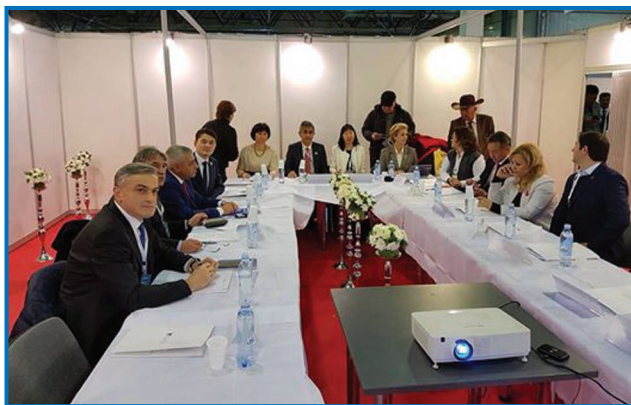
Вступление Международной организации стоматологов «Содружество» во Всемирную федерацию стоматологов

23 июня 2015 года Устав ассоциации общественных объединений Международная ассоциация стоматологов «Содружество» был зарегистрирован Министерством юстиции Казахстана. По инициативе профессора



Научный симпозиум стран Восточной Европы в рамках 101-го ежегодного Конгресса Всемирной федерации стоматологов, Стамбул, Турция, 28–31 августа 2013 года





Заседание рабочей группы «Интеграция» в рамках I Международного стоматологического симпозиума «Современные инновации — стоматология будущего», 16–17 ноября 2016 года, г. Алматы, Республика Казахстан



С.С. Есембаевой и Единой казахстанской ассоциации стоматологов 16–17 ноября 2016 года был проведен I Международный стоматологический симпозиум «Современные инновации — стоматологии будущего» в г. Алматы (Казахстан). В рамках совещания стоматологических ассоциаций стран Восточной Европы «Содружество» был представлен устав организации и поставлена цель — вступление во Всемирную федерацию стоматологов. 23 июня 2015 года Устав объединения юридических лиц «Международная ассоциация стоматологов «Содружество» был зарегистрирован Министерством юстиции Казахстана, что позволило подать документы на регистрацию и вступление в FDI. На совещании обсудили программы профилактики основных стоматологических заболеваний, которые приняты в странах Восточной Европы, вопросы внедрения врачебного самоуправления [4].

7 сентября 2018 года на ежегодном стоматологическом конгрессе в Буэнос-Айресе (Аргентина) Международная ассоциация стоматологов «Содружество» была принята аффилированным членом Всемирной федерации стоматологов. Президент Всемирной федерации стоматологов доктор Кетрин Келл поздравила стоматологов Международ-

ной ассоциации стоматологов «Содружество» и выразила уверенность в дальнейшем тесном сотрудничестве.

Участие стоматологов стран Восточной Европы в ежегодных конгрессах FDI

Площадкой для взаимодействия, обсуждения важных текущих событий, научных дискуссий стоматологов стран Восточной Европы являются ежегодные конгрессы FDI. В рамках заседаний генеральной ассамблеи FDI, совещаний представителей национальных стоматологических ассоциаций проходят обсуждение и утверждение политических деклараций, рекомендаций по практической деятельности врачей, непрерывному профессиональному образованию. Помимо официальных встреч проходят и неофициальные, во время которых в неформальном общении есть возможность поделиться с друзьями своими профессиональными достижениями, пригласить на научный форум. Важной составной участия в работе конгрессов FDI является поддержка коллег, которые представляют мировой стоматологической общественности свои научные достижения, поддержка во время выборов в комитеты FDI [1].



Сертификат Международной ассоциации стоматологов «Содружество» как члена Всемирной федерации стоматологов



Встреча стоматологов стран Восточной Европы на Генеральной Ассамблее Всемирной федерации стоматологов в рамках ежегодного Всемирного конгресса, г. Сан-Франциско, США, 1 сентября 2019 года



**Панельная дискуссия «Пути развития стоматологии в странах Европы»
в рамках V Национального украинского стоматологического конгресса, 18–19 октября 2019 года,
г. Киев, Украина**

18–19 октября 2019 года в рамках V Национального украинского стоматологического конгресса стоматологическая общественность стран Восточной Европы имела возможность поздравить украинских коллег со столетием украинской научной стоматологической школы и 25-летием Ассоциации стоматологов Украины [3]. В рамках пленарного заседания конгресса состоялась панельная дискуссия с участием лидеров стоматологических ассоциаций Казахстана, Грузии, Азербайджана, России, Беларуси, Узбекистана, Германии, Турции. О различных путях реформирования, результатах и полученном опыте врачи-стоматологи имели возможность услышать от своих коллег из других стран. Члены, эксперты Международной ассоциации стоматологов «Содружество» обсудили модели программ профилактики, критерии оценки их эффек-

тивности в рамках Международного экспертного совещания по вопросам профилактики в стоматологии, обозначили роль стоматолога в превенции основных неинфекционных заболеваний. Организационные вопросы «Содружества» были обсуждены на рабочем совещании в рамках конгресса в Киеве.

19 декабря 2020 года по инициативе бывшего президента Единой казахстанской ассоциации стоматологов профессора С.С. Есембаевой и вновь избранного президента Единой казахстанской ассоциации стоматологов Н.Д. Бектургановой организован ежегодный Международный конгресс стоматологов Казахстана «Профилактика стоматологических заболеваний — основа междисциплинарного взаимодействия». Из-за сложной эпидемиологической ситуации в мире в связи с распространением острой



**Рабочее совещание Международной ассоциации стоматологов «Содружество»
в рамках V Национального украинского стоматологического конгресса, 18–19 октября 2019 года,
г. Киев, Украина**

коронавирусной инфекции мероприятие проходило в режиме онлайн, но это не помешало организаторам пригласить лекторов из различных стран. В рамках конгресса состоялось рабочее совещание членов Международной ассоциации стоматологов «Содружество» и передача полномочий в координации работы объединения Украине, профессору И.П. Мазур. В фокусе внимания участников конгресса было определение оптимальных путей развития профилактической стоматологии, новые методы профилактики, роль стоматолога в превенции основных неинфекционных заболеваний, обсуждение современных моделей развития стоматологии.

Перспективы межгосударственного взаимодействия стоматологов стран Восточной Европы

На рабочем совещании в декабре 2020 года членами объединения определены стратегические направления деятельности и план работы на следующий год. Запланировано проведение международного экспертного симпозиума по вопросам профилактической стоматологии в апреле 2021 года в Киеве (Украина) [2]. Также намечено проведение рабочего совещания в октябре 2021 года с экспертами по стоматологии Всемирной организации здравоохранения и руководством Всемирной федерации стоматологов по вопросам признания здоровья полости рта важным компонентом общего здоровья человека и усиления профессионального взаимодействия в развитии национальной политики здоровья и профилактики.

Таким образом, продолжается сотрудничество между стоматологами, научными центрами, организаторами здравоохранения стран Восточной Европы, и координатором этой работы является Международная ассоциация стоматологов «Содружество». Процессы интеграции стоматологических ассоциаций стран Восточной Европы со Всемирной федерацией стоматологов, Европейским региональным отделением ERO-FDI позволили пред-

ставить научные разработки наших ученых мировой общественности, достичь значительного сближения позиций и наладить профессиональный диалог, усилить эффективный обмен информацией о новых моделях системы оказания стоматологической помощи, современных подходах к сохранению здоровья полости рта у европейского населения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности при подготовке данной статьи.

Список литературы

1. Мазур І.П. Всесвітня федерація стоматологів у формуванні стратегії розвитку стоматології. *Современная стоматология*. 2017. № 3 (87). с. 100-103.
2. Мазур І.П., Вахненко О.М. *Сторіччя української стоматології: здобутки та сучасні виклики*. *Українські медичні вісті*. 2020. Т. 13. № 1 (84). С. 70-76.
3. Мазур І.П., Супрунович І.М. *Святкування 100-річного ювілею Української наукової стоматологічної школи та 25-річчя Асоціації стоматологів України на V Національному українському стоматологічному конгресі*. Дента Клуб. 2019. № 12. С. 44-47.
4. Вороненко Ю.В., Мазур І.П., Павленко О.В. *Стоматологічна допомога в Україні: аналіз основних показників діяльності за 2018 рік: довідник*. Кропивницький: Поліум, 2019. 176 с. ISBN 978-966-8559-64-8.
5. Баранник Н.Г., Басюк М.О., Близнюк В.Г. та ін. *Стоматологія України. Історичні нариси*. За ред. І.П. Мазур, О.В. Павленка, І.Л. Скрипник. Харків: СИМ, 2017. 192 с. ISBN 978-966-135-076-1.
6. *Українська наукова стоматологічна школа: історичні нариси*. За ред. І.П. Мазур, О.В. Павленка, І.Л. Скрипник. Кропивницький: Поліум, 2020. 224 с. ISBN 978-966-8559-72-3

Получено/Received 27.01.2021

Рецензировано/Revised 05.02.2021

Принято в печать/Accepted 12.02.2021 ■

Information about authors

I.P. Mazur, MD, PhD, professor, Department of Dentistry, Shupyk National University of Public Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-9075-5041>.

S.S. Yessebayeva, Director of "International Center for medical education "Yes", Almaty, Kazakhstan

O.V. Shevchenko, Dental College 1, Moscow, Russia

I.P. Mazur¹, S.S. Yessebayeva², O.V. Shevchenko³

¹Shupyk National University of Public Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Education Center "International Center for medical education "Yes", Almaty, Kazakhstan

³Dental College 1, Moscow, Russia

Cooperation of dentists from Eastern Europe

Abstract. The article presents the historical aspects of cooperation between dentists in Eastern Europe over the past thirty years. The formation of scientific dental schools, the ways of organizing dental care, the development of professional education had their national characteristics in the countries of Eastern Europe. The International Dental Association "Commonwealth" played a key role in the formation of the interaction of professional communities of Eastern Europe with the World Dental Federation (FDI) and the develop-

ment of recommendations for the creation and implementation of programs for the primary prevention of dental diseases, taking into account the European indicators of dental health. The main jointly held dental congresses, meetings, and prospects of interstate interaction of dentists from Eastern Europe are presented.

Keywords: history of dentistry; dentistry of Eastern Europe; the International Dental Association "Commonwealth"; World Dental Federation

Мазур І.П.¹, Єсембаєва С.С.², Шевченко О.В.³

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

²Освітній центр «Міжнародний центр медичної освіти «Yes», м. Алмати, Республіка Казахстан

³Стоматологічний коледж № 1, м. Москва, Росія

Співпраця стоматологів країн Східної Європи

Резюме. У статті наведені історичні аспекти співпраці стоматологів країн Східної Європи за останні тридцять років. Формування наукових стоматологічних шкіл, шляхи організації стоматологічної допомоги, розвиток професійної освіти мали свої національні особливості в країнах Східної Європи. Відзначено роль Міжнародної асоціації стоматологів «Співдружність» у формуванні тісної взаємодії професійних співтовариств країн Східної Європи зі Всесвітньою федерацією стоматологів і розробці реко-

мендацій щодо створення та реалізації програм первинної профілактики стоматологічних захворювань з урахуванням Європейських індикаторів стоматологічного здоров'я. Подані основні спільно проведені стоматологічні конгреси, наради та перспективи міждержавної взаємодії стоматологів країн Східної Європи.

Ключові слова: історія стоматології; стоматологія країн Східної Європи; Міжнародна асоціація стоматологів «Співдружність»; Всесвітня федерація стоматологів

Протизапальна системна фармакотерапія пародонтиту (огляд літератури)

Резюме. Проведено пошук у базах даних Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library. Захворювання пародонта — основна причина втрати зубів. Пародонтит — запальне захворювання, що викликається специфічною мікрофлорою і призводить до прогресуючого руйнування зв'язкового апарату зуба й альвеолярної кістки. Це супроводжується утворенням рецесії ясен, формуванням пародонтальних кишень як відокремлено, так і обопільно. Пародонтит відмічається у 9–85 % дітей, 70–90 % підлітків, більше ніж у половини дорослих людей. Активація запалення в пародонті нерозривно пов'язана із системними процесами в організмі, що супроводжуються запальною відповіддю, і тому пародонтит є супутнім фактором при ішемічній хворобі серця та цереброваскулярних захворюваннях/ішемічному інсульті, негативно впливає на травну, серцево-судинну, ендокринну та інші системи організму. Неконтрольована запальна відповідь організму в умовах мікробної біоплівки, яка щільно прилягає до поверхні зуба, призводить до руйнування тканин пародонта, втрати кісткової тканини. Якщо гостре запалення своєчасно стихає, запобігаючи деструкції, але не відбувається повного відновлення гомеостазу тканин, це призводить до пошкоджень, викликаних нейтрофілами, і хронічного запалення. Системна протизапальна терапія із використанням неселективних нестероїдних протизапальних лікарських засобів є важливим напрямом терапії пародонтиту, що забезпечує зниження інтенсивності запалення, мінімізує руйнування тканин пародонта, обмежує ресурс поживних речовин для патогенних мікроорганізмів, запобігає резорбції альвеолярної кістки. Для профілактики гастропатії доцільно в комплексі терапії застосовувати синтетичний аналог простагландину E2 мізопростол. Менеджмент взаємодії лікарських засобів доцільно проводити у випадку призначення нестероїдних протизапальних лікарських засобів пацієнту, який приймає похідні сульфонілсечовини, варфарин, антигіпертензивні лікарські засоби тощо.

Ключові слова: пародонтит; нестероїдні протизапальні лікарські засоби; огляд

У наш час доведено, що захворювання пародонта — основна причина втрати зубів [1]. Як відомо, пародонт об'єднує комплекс тканин, які оточують зуб, мають генетичну та функціональну спільність (ясна, зубо-ясенне з'єднання, кортикальна пластинка, губчаста альвеолярна кістка, періодонтальна зв'язка, цемент кореня, кровоносні і лімфатичні судини, нервові волокна) і забезпечують надійну фіксацію зуба в щелепних кістках [2]. Крім опорної і амортизаційної (щільно утримує зуб в альвеолі, розподіляє навантаження і тиск при жуванні), пародонт також виконує бар'єрну (перешкоджає проникненню мікроорганізмів і шкідливих речовин в ділянку кореня), трофічну, рефлекторну, пластичну (дія фібро- і остеобластів) функції тощо. Завдяки пародонту відбувається постійна регенерація тканин, втрачених у результаті фізіологічних і/або патологічних процесів [3].

Пародонтит (в англійській літературі — periodontitis) є запальним захворюванням, яке викликається специфічною мікрофлорою і призводить до прогресуючого руйнування зв'язкового апарату зуба і альвеолярної кістки. Це супроводжується утворенням рецесії ясен, формуванням пародонтальних кишень як відокремлено, так і обопільно. Необхідно мати на увазі, що непомітний і безсимптомний перебіг пародонтиту на початку захворювання часто призводить до того, що пацієнти звертаються по допомогу на пізніх його стадіях [4].

Доведено, що активація запалення в пародонті нерозривно пов'язана з системними процесами в організмі, які супроводжуються запальною відповіддю [5]. Дослідження останніх років показали, що пародонтит є супутнім фактором при ішемічній хворобі серця та цереброваскулярних захворюваннях/ішемічному інсульті [6], негативно впливає на травну, серцево-судинну, ендокринну та інші системи організму [7]. Встановлено, що підвищений рівень С-реактивного білка знижується після лікування пародонтиту [8]. Тому тяжкість перебігу і негативний вплив пародонтиту на здоров'я людини вказують на важливість проблеми його профілактики і лікування [9].

Епідеміологія

У наш час у всьому світі відмічається зростання поширеності захворювань пародонта. У молодому віці частіше діагностують гінгівіт, у старших вікових групах — генералізований пародонтит (95 %) [10]. Гінгівіт виявляється у 23–77 % дітей Латинської Америки [11]. У США гінгівіт відмічається у 9–17 % дітей віком 3–11 років, в Австралії, Швеції, Англії та Швейцарії — у 48–85 % дітей віком 3–6 років, серед підлітків гінгівіт діагностується у 70–90 % [12]. Обстеження на півночі Італії показало, що серед італійців віком 20–75 років тяжкий пародонтит зустрічається у 34,9 %, помірно тяжкий — у 40,8 % [13]. В Норвегії популяційне обстеження 1911 людей віком 20–79 років показало, що у 49,5 % обстежених був пародонтит, у 9,1 % — тяжкий пародонтит [14].

Етіологія та патогенез

Вважається, що пародонтит є відображенням складних динамічних взаємодій між вірусами, специфічними бактеріальними збудниками та руйнівними імунними реакціями [15].

У порожнині рота і глотці людини виявлено більше ніж 300 видів мікробів — не лише бактерії, але і віруси, гриби. Останнім часом виділяють так звані пародонтопатогенні форми мікроорганізмів, серед них грамнегативні анаеробні бактерії групи бактероїдів (*Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella melanogenica*, спірохети, спірили), а також грампозитивні бактерії групи актиноміцетів (*Actinomyces naeslundii*, *Actinomyces viscosus* тощо) [16].

Доведено, що запалення провокується біоплівками бактерій [1]. Тобто основним етіологічним фактором, що індукує запалення в тканинах пародонта, є мікроорганізми біоплівки, яка щільно прилягає до поверхні зуба. Уміст мікробної біоплівки складний: білки, вуглеводи, неорганічні компоненти (кальцій, фосфор тощо). При цьому більше ніж 70 % органічного складу представлено мікроорганізмами, які відрізняються високою патогенністю, адгезією до тканин зуба за рахунок гелеподібних продуктів (білки слини, декстрини тощо), деяких компонентів ясенної рідини [16].

Мікроорганізми біоплівки виділяють ендотоксини, здатні проникати через епітелій ясенної борозни і сполучнотканинний епітелій, таким чином порушуючи бар'єрну функцію епітелію ясенної борозни і створюю-

ючи умови для порушення цілісності зубо-ясенного з'єднання і ураження підлеглих тканин пародонта [16]. Біоплівка також допомагає патогенним бактеріям заховатись від відповіді організму-господаря.

Але потрібно мати на увазі, що мікробний фактор може бути реалізований повною мірою лише за відсутності і/або неадекватної захисної реакції імунної системи (порушення активності поліморфноядерних лейкоцитів, моноцитів, утворення цитокінів тощо) [16].

Мікроорганізми швидше регулюють, ніж безпосередньо викликають запальні зміни в тканинах пародонта. Наприклад, *P.gingivalis*, *T.forsythia*, *Tr.denticola*, *Pl.intermedia* взаємодіють з комплементом різними шляхами, пригнічуючи або стимулюючи його. Ключова роль в ініціації переходу від симбіотичної структури мікробіому до дисбіотичної належить *P.gingivalis*, хоча сама по собі, без бактерій-коменсалів, вона не може викликати пародонтит. *P.gingivalis* продукує фактори вірулентності (гінгіпаїни, серинові фосфатази тощо), що впливають на відповідь макроорганізму, створюючи сприятливі умови для росту мікроорганізмів. Формується мікробна колонія, яка не лише здатна вижити в умовах запалення, але і потребує його підтримки, оскільки запалення надає поживні речовини у вигляді продуктів тканинного руйнування (пептиди, які утворюються при деградації колагену, залізовмісних сполук).

У тканинах пародонта первинне місце виникнення запалення — ясенна борозна. Тут відбувається постійна мікробна атака і запальна відповідь на неї. Результатом цієї взаємодії є ясенна рідина, кількість якої в нормі дуже мала, але при розвитку запалення різко зростає за рахунок надходження з кровоносних судин білків плазми і формених елементів крові. У під'ясенній ділянці і в пародонтальних кишнях в умовах обмеженого доступу кисню і збільшеної кількості ясенної рідини та джерел поживних речовин активуються анаероби. Інші ж мікроорганізми, для яких запальне середовище несприятливе, витісняються з мікробіоценозу. Утворення біоплівки супроводжується збільшенням у слині числа нейтрофілних лейкоцитів, які, маючи високу кініноутворюючу активність, сприяють продукції вазоактивних речовин і зміні тонусу судин, що призводить до їх короточасної дилатації, це підвищує об'ємний кровотік у пародонті, в основному внаслідок збільшення числа функціонуючих капілярів і активації місцевого кровообігу. У подальшому зміни метаболізму тканин активують тканинні рецептори і виникають регіонарні констрикторні рефлексії, що супроводжується підвищенням судинного тонусу, спазмом судин. Зменшується об'єм мікроциркуляторного русла, що призводить до обмеження транспорту кисню і поживних речовин у тканини пародонта, сповільнюється видалення CO₂ і продуктів метаболізму, це сприяє подальшому збільшенню гіпоксії [5].

Таким чином, запалення безпосередньо впливає на кількісний і якісний склад біоплівки при пародонтиті. Бактерії індукують запалення, стимулюють утворення ясенної рідини, щоб отримати необхідні поживні речовини. Високотоксичні метаболіти, які накопичуються в

ясенній рідині, викликають пошкодження ендотеліальних клітин, посилюють агрегацію тромбоцитів, що збільшує розлади мікроциркуляції, сприяє розвитку набряку і замикає порочне коло. Селективне розмноження патогенних «інфламофільних» бактерій сприяє тривалому збереженню порочного кола безперервної тканинної деструкції і бактеріального росту. Тобто пародонтитасоційована флора продовжує підтримувати розвиток запалення.

Ретельне видалення мікробної біоплівки дозволяє зупинити розвиток пародонтиту, але не забезпечує повного відновлення тканинного гомеостазу. У ситуації, коли постійно підтримується запальна відповідь, різні типи клітин (мастоцити, тромбоцити, лейкоцити) надлишково генерують медіатори запалення, цитокіни і хемокіни. Гормони, біогенні аміни, цитокіни, а також ліпополісахариди мікробних клітин викликають патологічні зміни у клітинних мембранах, активацію каскаду реакцій, що призводять до утворення ейкозаноїдів (простагландинів і лейкотрієнів), які відіграють ключову роль у розвитку запалення і деструкції тканин пародонта. У найбільшій кількості у вогнище запалення залучаються нейтрофіли, що є джерелом похідних арахідонової кислоти, оксиду азоту і активних форм кисню (АФК). Ці речовини є високоактивними регуляторами клітинних функцій. Присутні в тканинах у вкрай низьких концентраціях, вони викликають ефекти як «гормони місцевої дії», впливають на метаболізм клітин, які їх продукують за аутокринним механізмом, і на оточуючі клітини — за паракринним механізмом.

Причому інтенсивність утворення вільних радикалів пов'язана скоріше не з тяжкістю захворювання, а з його активністю. Активність ліпопероксидації, вільнорадикальне окиснення не лише м'яких тканин, а й кісткової призводить до деструкції колагенових волокон і резорбції альвеолярного відростка [5].

У розвитку запалення основна роль належить простагландинам, які утворюються з арахідонової кислоти за участю циклооксигенази (ЦОГ). Існує два типи ЦОГ, які відповідають за утворення різних типів простагландинів. При цьому простагландини, що утворюються під впливом ЦОГ-1 (що синтезується в більшості клітин, вважається конституціональною), відповідають за фізіологічні функції, стимулюють репаративний потенціал і підвищують стійкість клітин до ендогенних і екзогенних ушкоджуючих факторів, зокрема беруть участь у формуванні захисного слизового шару шлунка. А простагландини, що утворюються під впливом індукцйбельної ЦОГ-2 (індукується медіаторами запалення, гормонами і факторами росту), відповідають за розвиток болю, запалення і лихоманки. Однак вона відіграє важливу роль у підтримці гомеостазу основних органів і тканин.

Системна протизапальна терапія пародонтиту

Основною фармакологічною стратегією лікування пародонтиту є пригнічення запального процесу з метою запобігання руйнуванню тканин і розсмоктуванню кісток. Важливими мішенями протизапальної терапії є ейкозаноїди і АФК. Мета терапії, що модулює запальну відповідь організму, полягає у відновленні балансу

між прозапальними медіаторами (цитокінами, ейкозаноїдами) і деструктивними ферментами (матриксні металопротеїнази), з одного боку, і протизапальними медіаторами й інгібіторами ферментів — з іншого.

Для лікування будь-яких запальних процесів найбільш активними є стероїдні і нестероїдні протизапальні препарати. За результатами досліджень встановлено згубний вплив стероїдних протизапальних препаратів на структури пародонта [17]. Доведено, що системна стероїдна терапія є фактором пригнічення виживання зубів після терапії зубних каналів [18]. За результатами експериментальних досліджень встановлено, що дексаметазон пригнічує резорбцію кістки на початковому етапі ортодонтичного процесу, однак затримує процес дозрівання колагену в матриксі кістки [19].

Тому оптимальним класом препаратів для системної протизапальної терапії пародонтиту є нестероїдні протизапальні лікарські засоби (НПЛЗ) [1]. Сьогодні у клінічній практиці відомо більше ніж 25 різних представників цієї групи, що мають відмінності за хімічною структурою, особливостями механізму дії, швидкістю настання ефекту, показаннями до застосування і переносимістю. За механізмом дії вони поділяються: на неселективні НПЛЗ (інгібітори як ЦОГ-2, так і ЦОГ-1 диклофенак, кеторолак, кетопрофен, ібупрофен, індометацин, напроксен); помірно селективні НПЛЗ (німесулід, мелоксикам, етодолак); високоселективні НПЛЗ (коксиби).

Побічні ефекти при прийомі НПЛЗ багато в чому пов'язані з переважним гальмуванням тієї чи іншої ізоформи ЦОГ. Для традиційних неселективних НПЛЗ, які блокують ЦОГ-1 і ЦОГ-2, існує небезпека розвитку тяжкої патології шлунково-кишкового тракту, що характеризується наявністю ерозій, виразок і гастроінтестинальних катастроф — кровотеч і перфорацій (НПЛЗ-гастропатія і НПЛЗ-ентеропатія). Ризик появи даних ускладнень в осіб, які регулярно приймають неселективні НПЛЗ, зростає більше ніж у 4 рази і становить приблизно 0,5–1 епізод на 100 пацієнтів на рік. Пацієнти, які регулярно приймають нестероїдні протизапальні засоби, гинуть від подібних ускладнень в 2–3 рази частіше, ніж люди, які не одержують жодних НПЛЗ. Помірно селективні і специфічні інгібітори ЦОГ-2 справляють незначний вплив на утворення простагландину в слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту, тому при їх застосуванні ризик гастроінтестинальних ускладнень значно менший порівняно з використанням традиційних НПЛЗ.

У той же час і між більш новими представниками класу НПЛЗ є відмінності за профілем безпеки. Специфічні інгібітори ЦОГ-2, селективно блокуючи ЦОГ-2, призводять до негативного впливу на серцево-судинну систему: тромбоз, підвищення ризику інфарктів, ішемічних інсультів. Це пояснюється, по-перше, блокуванням вазопротекторного простагландину I₂. По-друге, пригнічення ЦОГ-2 викликає зниження продукції простагландину D₂, що теж призводить до зростання ризику серцево-судинних захворювань, оскільки у периферичних тканинах простагландин D₂ стимулює вазодилатацію і пригнічує агрегацію тромбоцитів, а також виявляє нейропротекторну дію щодо

клітин головного мозку. Простагландин D2 існує протягом дуже короткого періоду часу і перетворюється на простагландин J2, що виявляє протизапальну дію: він вимикає синтез прозапального простагландину E2, тобто є регулятором запальної реакції за зворотним зв'язком. По-третє, при фізіологічному перебігу запальної реакції каскад утворення прозапальних медіаторів на певному етапі перемикається на синтез із арахідонової кислоти протизапальних молекул, ліпоксинів. Цей процес вимагає спільної участі ЦОГ-2 і двох ізоформ ліпоксигенази [20]. Крім негативного впливу на серцево-судинну систему, селективні інгібітори ЦОГ-2 порушують формування кісток, зокрема інгібують цей процес навколо ортопедичних імплантатів [21]. Доведений більш високий ризик порушень консоїдації перелому у пацієнтів, які приймають селективні інгібітори ЦОГ-2 [22]. Це пояснюють різними впливами на диференціювання фібробластів, остеобластів та інших клітин-попередників у культурі мезенхімальних клітин людини [20].

Помірно селективні інгібітори ЦОГ-2 збалансовано впливають як на ЦОГ-1, так і на ЦОГ-2, тим самим забезпечують оптимальний профіль гастроінтестинальної і кардіоваскулярної безпеки, при цьому показують достатню протизапальну і анальгетичну ефективність, підтверджену клінічними дослідженнями.

Серед помірно селективних НПЛЗ особливе місце посідає німесулід. У терапевтичних концентраціях він пригнічує 88 % активності ЦОГ-2 і 45 % активності ЦОГ-1. Такий баланс забезпечує швидке настання протизапального та анальгетичного ефекту, при низькому ризику гастроінтестинальних небажаних явищ. Передбачається, що німесулід пригнічує ЦОГ-1 саме у вогнищі запалення і болю при мінімальному впливі на ЦОГ-1 у шлунку і нирках. Крім того, німесулід є єдиним із НПЛЗ, що пригнічує 5-ЛОГ, зменшуючи синтез прозапальних лейкотрієнів, що також покращує клінічну ефективність і гастроінтестинальну безпеку препарату.

Німесулід має низку фармакологічних ефектів, незалежних від клас-специфічного впливу на ЦОГ-2, що підсилюють протизапальну і знеболюючу активність препарату і зменшують його гастротоксичність. Встановлено, що він викликає блокаду фермента фосфодієстерази IV, знижуючи активність клітин запальної агресії — макрофагів і нейтрофілів, пригнічує продукцію вільних радикалів, утворення токсичних форм кисню, активність індукційної NO-синтетази (NOS), запобігаючи їх шкідливій дії на тканини у вогнищі запалення. Німесулід пригнічує вивільнення прозапальних цитокінів, фактора некрозу пухлини, утворення і вивільнення субстанції Р, тим самим роблячи істотний внесок у протизапальну та знеболювальну дію препарату. Німесулід властива здатність пригнічувати вивільнення гістаміну тучними клітинами, що, з одного боку, гальмує секрецію соляної кислоти в шлунку, а з іншого — дозволяє використовувати його у пацієнтів з алергічною схильністю і схильністю до аспіринової астми.

Також німесулід пригнічує синтез металопротеїназ, більшою мірою еластази і колагенази, тим самим запобігає руйнуванню протеогліканів і колагену хрящової

тканини. Він активує синтез інгібітора тканинного активатора плазміногену і блокує продукцію тромбоцит-активуючого фактора, що є надзвичайно важливим у запобіганні тромбоемболічним ускладненням, особливо у пацієнтів із супутніми кардіоваскулярними захворюваннями. Така здатність німесуліду робить цей НПЛЗ дійсно унікальним з точки зору багатофакторності впливу.

Німесулід — похідне сульфонанлідів, має оригінальну структуру, що складається з 2 ароматичних кілець і метилсульфонілової групи, які визначають відносно високу рКа (6,5) і помірну ліпофільність препарату. Ці якості обумовлюють низьку локальну подразнюючу дію препарату на шлунково-кишковий тракт.

Короткий період напіввиведення (1,8–4,7 год) німесуліду, швидке досягнення максимальної концентрації в плазмі крові зумовлюють високу швидкість настання анальгетичного і протизапального ефекту, а також зменшення частоти побічних ефектів. При пероральному прийомі препарат швидко і практично повністю абсорбується незалежно від прийому їжі. Завдяки своїм біохімічним властивостям німесулід легко потрапляє у вогнище запалення. Концентрація вільного німесуліду безпосередньо у вогнищі запалення, де рН середовища нижчий, може бути набагато вищою від його плазмової концентрації [19, 20].

Німесулід має сприятливий гастроінтестинальний профіль безпеки, що обумовлено багатьма факторами: слабкою кислотністю (практично нейтральністю) і ліпофільністю препарату, інгібіцією супероксидних аніонів і відсутністю роз'єднання оксидативного фосфорилювання при його прийомі, помірною селективністю, коротким періодом напіввиведення і блокуванням вивільнення гістаміну. Невисокий ризик ускладнень з боку органів шлунково-кишкового тракту на фоні прийому німесуліду продемонстрований в роботі A. Conforti і співавт., які проаналізували повідомлення про 10 608 випадків значущих побічних ефектів, що такі чи інакше асоціюються з використанням різних НПЛЗ (1988–2000). Згідно з цим аналізом, німесулід був причиною виникнення ускладнень з боку шлунково-кишкового тракту в середньому більше ніж у 2 рази рідше за інші нестероїдні протизапальні засоби. Кількість повідомлень, пов'язаних з німесулідом, становила 10,4 %. Частка ж повідомлень про ускладнення при застосуванні кетопрофену — 21,7 %, диклофенаку — 21,2 %, піроксикаму — 18,6 %.

У 2013 році були опубліковані результати європейського популяційного дослідження, що довело відносно високу безпеку німесуліду щодо виникнення виразок і/або кровотеч з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (J. Castellsague). Дослідники оцінювали ризик розвитку серйозних ускладнень з боку шлунково-кишкового тракту в період з 2001 по 2008 р. Сумарно зареєстровані 588 827 осіб, які приймали НПЛЗ, при цьому виявлений 3031 епізод значущих ускладнень із боку шлунково-кишкового тракту (виразки і/або кровотечі). Німесулід демонстрував найбільш низький ризик, разом із селективними інгібіторами ЦОГ-2 целококсисом і рофекоксисом він увійшов до групи препара-

тів із ризиком менше ніж 2; у групу середнього ризику (відносний ризик від 2 до 5) увійшли напроксен, ібупрофен, диклофенак, мелоксикам, еторикоксиб; групу високого ризику (відносний ризик > 5) становили кетопрофен, кеторолак, піроксикам.

Порівняльний аналіз побічних реакцій з боку печінки, індукованих німесулідом і неселективними НПЛЗ, що включає рандомізовані і постмаркетингові клінічні дослідження, показав, що німесулід викликає підвищення печінкових ферментів не частіше, ніж «традиційні» НПЛЗ. У 2014 році у Відні в Міжнародному консенсусі стало також відомо положення про те, що ризик пов'язаних із використанням німесуліду тяжких печінкових реакцій є низьким і знаходиться в тих самих межах, що і токсичність інших нестероїдних протизапальних засобів, а користь від його застосування перевищує ризики.

Таким чином, висока протизапальна та анальгетична активність німесуліду, сприятливий гастроінтестинальний та кардіоваскулярний профіль безпеки, відсутність гепатотоксичності обумовлюють його широке застосування для лікування пародонтиту. З цієї метою також може застосовуватися кеторолак і кетопрофен [25]. Порівняльна протизапальна та анальгезуюча дія НПЛЗ наведена в табл. 1, однак потрібно брати до уваги ризик побічних ефектів, особливо у шлунково-кишковому тракті [1], при застосуванні неселективних НПЛЗ. Для гастропротекторного ефекту разом з НПЛЗ призначають лікарські засоби, що захищають слизову оболонку шлунково-кишкового тракту. Є тенденції призначати з цієї метою омепразол — інгібітор протонного насоса, однак треба зважати на те, що омепразол виявляє інгібуючий вплив і на ізоферменти цитохрому Р-450 і цим самим може порушувати метаболізм НПЛЗ. Найбільш доцільно для гастропротекції застосовувати мізопростол — синтетичний аналог простагландину Е2.

Для підвищення ефективності лікування одонтогенних запальних захворювань, що супроводжуються почуттям болю середньої та високої інтенсивності, використовують курс послідовного застосування НПЛЗ. У перші дві доби призначають кеторолаку трометамін 10 мг кожні 4–6 годин для досягнення вираженого зне-

болюючого ефекту, а з 3-ї доби — німесулід 100 мг всередину 2 рази на добу протягом 3–6 днів [20].

Для лікування швидко прогресуючого пародонтиту може призначатися щоденний прийом усередину омега-3 поліненасичених жирних кислот і 81 мг ацетилсаліцилової кислоти. Це призводить до значного зменшення глибини пародонтальної кишені і висоти зубо-ясенного прикріплення. Однак необхідно пам'ятати, що прийом ацетилсаліцилової кислоти відмінюють за 1 тиждень до оперативного втручання, щоб уникнути кровотечі [26].

Напроксен і кетопрофен доцільно використовувати в комплексній терапії швидко прогресуючого пародонтиту, оскільки ці лікарські засоби здатні значною мірою гальмувати кісткову резорбцію, пригнічуючи синтез обох деструктивних типів простагландинів (Е2 і F2α). Протизапальна активність кетопрофену вища за активність ібупрофену і фенілбутазону відповідно в 20 і 80 разів [27].

Важливо для мінімізації ризиків застосування НПЛЗ зважати на взаємодію лікарських засобів, зокрема їх використання у пацієнтів, які отримують антигіпертензивну терапію, варфарин та похідні сульфонілсечовини.

Доведено, що НПЛЗ порушують утворення судинорозширюючих простагландинів і зменшують ефекти антигіпертензивних лікарських засобів у такій послідовності: інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту/блокатори рецепторів ангіотензину II > діуретики > бета-адреноблокатори > антагоністи кальцію або альфа-адреноблокатори. За даними французьких дослідників, які проаналізували 11 442 повідомлення про побічні реакції на лікарські засоби у пацієнтів, які отримували пероральні антигіпертензивні засоби в період між 2008 і 2010 роками, 517 (4,5 %) з них (переважно жінки) отримували НПЛЗ. У 24,2 % (125 пацієнтів) взаємодія антигіпертензивних та НПЛЗ була причиною побічної реакції на лікарські засоби. Частіше повідомлялося про гостру ниркову недостатність (20,7 %), що була викликана взаємодією між НПЛЗ та інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту, блокаторами рецепторів ангіотензину II або діуретиками [28]. Результати останніх досліджень підтверджують цю закономірність: виявлено підвищення в амбулаторних умовах артеріального тиску у пацієнтів, які на фоні

Таблиця 1. Порівняльна протизапальна та анальгезуюча дія нестероїдних протизапальних лікарських засобів

	Протизапальна дія	Анальгезуюча дія
Max  Min	Індометацин	Кеторолак
	Флурбіпрофен	Кетопрофен
	Диклофенак натрію	Диклофенак натрію
	Німесулід	Індометацин
	Кетопрофен	Флурбіпрофен
	Напроксен	Німесулід
	Ібупрофен	Напроксен
	Ацетилсаліцилова кислота	Ібупрофен
		Ацетилсаліцилова кислота

антигіпертензивної терапії почали вживати НПЛЗ [29]. НПЛЗ навіть при однократному прийомі викликали гіпертонічний криз у пацієнтів із артеріальною гіпертензією [30].

НПЛЗ можуть підвищувати концентрацію вільної фракції в крові варфарину та похідних сульфонілсечовини, збільшуючи ризик виникнення відповідно кровотечі [31] або гіпоглікемії [32].

Оскільки НПЛЗ не справляють пригнічуючого впливу на пародонтопатогенну мікрофлору, їх слід застосовувати в комплексі з ефективними антимікробними засобами [20]. Доведено, що при лікуванні агресивного пародонтиту корисні системні антибіотики (метронідазол, амоксицилін), які збільшують ефективність місцевої терапії [33].

Системні антибактеріальні препарати впливають на пародонтопатогенні мікроорганізми, стафілококи і стрептококи та інші патогенні мікроорганізми, вірогідно знижують мікробну забрудненість пародонтальних кишень, що сприяє зниженню інтенсивності запальних явищ у тканинах пародонта [10].

Один із перспективних напрямів лікування пародонтиту — пригнічення матриксних металопротеїназ при застосуванні субантимікробних доз доксицикліну [24]. У пацієнтів, яким застосували доксициклін у β -циклодекстрині, була меншою глибина періодонтального зондування та більше зростання рівня клінічного прикріплення [34].

З іншого боку, використання антибіотика у монотерапії часто недостатньо ефективне, тому додатково застосовують НПЛЗ, інгібітори матриксних металопротеїназ і агенти із кістковоінтегруючою дією. Поєднання даних засобів у комбінації дозволяє знизити їх дозу та частоту побічних ефектів і покращує прихильність до лікування і його ефективність (4D-підхід) [35].

Серед сучасних нових напрямів протизапальної системної терапії пародонтиту — використання статинів, бісфосфонатів, пробіотиків, антицитокінових засобів тощо.

Так, доведено, що аторвастатин у дозі 80 мг/добу виявляє протизапальні ефекти, зменшуючи пародонтальне запалення, і цей вплив корелює із інтенсивністю змін каротидного запалення [36]. Пробіотики, антихемокіни, ліпідні медіатори, біоактивні жирні кислоти модулюють імунну відповідь і викликають антиоксидантну дію [37]. Бісфосфонати пригнічують активність остеокластів, зв'язуються з кристалами гідроксіапатиту і запобігають їх розчиненню, збільшують щільність кістки. При місцевому застосуванні бісфосфонати суттєво знижують післяопераційну втрату кісткової тканини, а також стимулюють остеогенез при внутрішньокісткових дефектах. Але застосування бісфосфонатів обмежується тим, що описано випадки пов'язаного із вживанням бісфосфонатів остеонекрозу щелеп [38]. Антицитокінова терапія активно застосовується при лікуванні ревматоїдного артрити, патогенез якого має багато спільного із патогенезом пародонтиту [24], і тому вважається одним із перспективних напрямів протизапальної терапії при пародонтиті.

Отже, неконтрольована запальна відповідь організму в умовах мікробної біоплівки, яка щільно прилягає до поверхні зуба, призводить до руйнування тканин пародонта, втрати кісткової тканини. Якщо гостре запалення своєчасно стихає, запобігаючи деструкції, але не відбувається повного відновлення гомеостазу тканин, це призводить до пошкоджень, викликаних нейтрофілами, і хронічного запалення.

Тому системна протизапальна терапія із використанням нестероїдних протизапальних лікарських засобів є важливим напрямом терапії пародонтиту, що забезпечує зниження інтенсивності запалення, мінімізує руйнування тканин пародонта, обмежує ресурс поживних речовин для патогенних мікроорганізмів, запобігає резорбції альвеолярної кістки.

Для профілактики гастропатії доцільно в комплексі терапії використовувати синтетичний аналог простагландину E2 мізопростол. Менеджмент взаємодії лікарських засобів доцільно застосовувати у випадку призначення НПЛЗ пацієнту, який приймає похідні сульфонілсечовини, варфарин, антигіпертензивні лікарські засоби тощо.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Gugliandolo E., Fusco R., D'Amico R., Militi A., Oteri G., Wallace J.L., Di Paola R., Cuzzocrea S. Anti-inflammatory effect of ATB-352, a H2S-releasing ketoprofen derivative, on lipopolysaccharide-induced periodontitis in rats. *Pharmacol. Res.* 2018. Vol. 132. P. 220-231.
2. Чижевский И.В., Моисейцева Л.А., Ермакова И.Д., Забышный А.А. Воспалительные заболевания пародонта у детей. Часть I. Клиника, дифференциальная диагностика воспалительных заболеваний пародонта. *Здоров'я дитини.* 2008. 12(3). <http://www.mif-ua.com/archive/article/5866>.
3. Гончарик П.В., Кравченко А.В., Панасюк Г.Д. Заболевания пародонта. Гомель: ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2018. 37 с.
4. Карданова Л.В., Тхазаплизева М.Т., Балкаров А.О. Некоторые аспекты местного лечения хронических воспалительных заболеваний пародонта. *Современные проблемы науки и образования.* 2014. № 6. <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=15777>.
5. Романенко И.Г., Крючков Д.Ю. Генерализованный пародонтит и метаболический синдром. Единство патогенетических механизмов развития. *Крымский терапевтический журнал.* 2011. Т. 1. С. 60-67.
6. Fifer K., Subramanian S., Fontanez S., Figueroa A., Brady T.J., Tawakol A. High periodontal disease activity is associated with subsequent carotid artery stenosis progression. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011. Vol. 57. E1571.
7. Супрун Э.В., Пиминов А.Ф., Ролик С.Н. Заболевания пародонта: современные подходы к рационализации местной терапии в рамках комплексного лечения воспалительных заболеваний полости рта. *Аптека.* 2013. № 44(915). <https://www.apteka.ua/article/259575>.
8. Rastogi P., Singhal R., Sethi A., Agarwal A., Singh V.K., Sethi R. Assessment of the effect of periodontal treatment in patients

with coronary artery disease: A pilot survey. *J. Cardiovasc. Dis. Research*. 2012. Vol. 3. P. 124-127.

9. Малютіна А.Ю., Трифонов Б.В., Жилікова Е.Т. та ін. Новий погляд на проблему профілактики і лікування захворювань пародонта. Науковий результат. Медицина і фармація. 2016. Т. 2. № 3. С. 64-69.

10. Мазур І.П., Хайтович М.В., Голопило Л.І. Клінічна фармакологія та фармакотерапія в стоматології: навчальний посібник. 2-ге вид. К.: Медицина, 2019. 376 с.

11. Botero J.E., Rösing C.K., Duque A., Jaramillo A., Contreiras A. Periodontal disease in children and adolescents of Latin America. *Periodontol*. 2000. 2015. Vol. 67. № 1. P. 34-57.

12. Holm-Pederson P., Muller F., Lang N. Pathology and Treatment of Gingivitis in the Aging Individual. *Textbook of Geriatric Dentistry. Textbook of Geriatric Dentistry*. 3. John Wiley & Sons; Jun 19, 2015. P. 211-223.

13. Aimetti M., Perotto S., Castiglione A., Mariani G.M., Ferrarotti F., Romano F. Prevalence of periodontitis in an adult population from an urban area in North Italy: findings from a cross-sectional population-based epidemiological survey. *J. Clin. Periodontol*. 2015. Vol. 42. № 7. P. 622-631.

14. Holde G.E., Oscarson N., Trovik T.A., Tillberg A., Jönsson B. Periodontitis Prevalence and Severity in Adults: A Cross-Sectional Study in Norwegian Circumpolar Communities. *J. Periodontol*. 2017. Vol. 88. № 10. P. 1012-1022.

15. Slots J. Periodontitis: facts, fallacies and the future. *Periodontol*. 2000. 2017. Vol. 75. № 1. P. 7-23.

16. Денисова Е.Г. Заболевания пародонта у детей. Учебное пособие для врачей-интернов стоматологического профиля. Харьков, 2008. С. 113.

17. Cavagni J., Muniz F.M.G., Rösing C.K. The effect of inflammatory response modulator agents on gingivitis and periodontitis. *RGO-Revista Gaúcha de Odontologia*. 2016. Vol. 64. № 3. P. 312-319.

18. Ng Y.-L., Mann V., Gulabivala K. A prospective study of the factors affecting outcomes of non-surgical root canal treatment: part 2: tooth survival. *Int. Endod. J*. 2011. Vol. 44. № 7. P. 610-25.

19. Knop L.A.H., Shintcovsk R.L., Retamoso L.B., Ribeiro J.S., Tanaka O.M. Non-steroidal and steroidal anti-inflammatory use in the context of orthodontic movement. *Eur. J. Orthod*. 2012. Vol. 34. № 5. P. 531-535.

20. Ушаков Р.В., Герасимова Т.П., Ушакова Т.В., Коркин В.В. Противовоспалительная терапия в пародонтологии. М.: ГБОУ ДПО РМАПО, 2016. 88 с.

21. Etikala A., Tattan M., Askar H., Wang H.-L. Effects of NSAIDs on Periodontal and Dental Implant Therapy. *Compend. Contin. Educ. Dent*. 2019. Vol. 40. № 2. e1-e9.

22. Wang Z., Bhattacharyya T. Trends of non-union and prescriptions for non-steroidal anti-inflammatory drugs in the United States, 1993–2012. *Acta Orthopaedica*. 2015. Vol. 86. № 5. P. 632-637.

23. Stephen J.M. Gingivitis. 2018. <https://emedicine.medscape.com/article/763801-overview>

24. Preshaw P.M. Host modulation therapy with anti-inflammatory agents. *Periodontol*. 2000. 2018. Vol. 76. № 1. P. 131-149.

25. Самигулина Л.И. Фармакоэпидемиологический анализ амбулаторных назначений НПВС в хирургической стоматологии. *Фундаментальные исследования*. 2012. № 4 (часть 1). С. 112-115.

26. El-Sharkawy H., Aboelsaad N., Eliwa M. et al. Adjunctive treatment of chronic periodontitis with daily dietary supplementation with omega-3 Fatty acids and low-dose aspirin. *Periodontol*. 2010. Vol. 81. № 11. P. 1635-1643.

27. Маланьин И.В., Бондаренко И.С., Павлович О.А., Голуб Ю.Н. Опыт применения нового препарата «Кетопрофен» при лечении воспалительных заболеваний периодонта. *Фундаментальные исследования*. 2006. № 9. С. 104-105.

28. Fournier J.P., Sommet A., Durrieu G. et al. Drug interactions between antihypertensive drugs and non-steroidal anti-inflammatory agents: a descriptive study using the French Pharmacovigilance database. *French Network of Regional Pharmacovigilance Centres. Fundam. Clin. Pharmacol*. 2014. Vol. 28. № 2. P. 230-235.

29. Floor-Schreuder A., De Smet P.A., Buurma H. et al. NSAID-antihypertensive drug interactions: which outpatients are at risk for a rise in systolic blood pressure. *Eur. J. Prev. Cardiol*. 2015. Vol. 22. № 1. P. 91-99.

30. Wallbach M., Lach N., Stock J. et al. Direct assessment of adherence and drug interactions in patients with hypertensive crisis. A cross-sectional study in the Emergency Department. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2019. Vol. 21. № 1. P. 55-63.

31. Crader M.F., Johns T., Arnold J.K. Warfarin Drug Interactions. *StatPearls [Internet]*. 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441964/>

32. May M., Schindler C. Clinically and pharmacologically relevant interactions of antidiabetic drugs. *Ther. Adv. Endocrinol. Metab*. 2016. Vol. 7. № 2. P. 69-83.

33. Rabelo C.C., Feres M., Gonçalves C., Figueiredo L.C., Faveri M., Tu Y.-K., Chambrone L. Systemic antibiotics in the treatment of aggressive periodontitis. A systematic review and a Bayesian Network meta-analysis. *J. Clin. Periodontol*. 2015. Vol. 42. № 7. P. 647-57.

34. Trajano da C.V.C., Brasileiro C.B., Henriques J. et al. Doxycycline encapsulated in β -cyclodextrin for periodontitis: a clinical trial. *Braz. Oral Res*. 2020. Vol. 33. e112.

35. Jain P., Mirza M.A., Iqbal Z.A. 4-D approach for amelioration of periodontitis. *Med. Hypotheses*. 2019. Vol. 133. 109392.

36. Subramanian S., Emami H., Vucic E. et al. High Dose Atorvastatin Reduces Periodontal Inflammation: A Novel Pleiotropic Effect of Statins. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2013. Vol. 62. № 25. P. 2382-2391.

37. Sulijaya B., Takahashi N., Yamazaki K. Host modulation therapy using anti-inflammatory and antioxidant agents in periodontitis: A review to a clinical translation. *Arch. Oral Biol*. 2019. Vol. 105. P. 72-80.

38. Aghaloo T.L., Kang B., Sung E.C. et al. Periodontal disease and bisphosphonates induce osteonecrosis of the jaws in the rat. *J. Bone Miner. Res*. 2011. Vol. 26. № 8. P. 1871-82.

Отримано/Received 09.12.2020

Рецензовано/Revised 21.12.2020

Прийнято до друку/Accepted 29.12.2020

Information about author

M.V. Khaitovych, MD, PhD, professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: nik3061@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0001-6412-3243>

M.V. Khaitovich

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Anti-inflammatory systemic pharmacotherapy of periodontitis (a literature review)

Abstract. A search was conducted in the databases Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library. Periodontal disease is the main cause of tooth loss. Periodontitis is an inflammatory disease caused by a specific microflora and leads to the progressive destruction of the ligaments of the tooth and alveolar bone. This is accompanied by the formation of the gums recession, the formation of periodontal pockets, both separately and mutually. Periodontitis is observed in 9–85 % of children, 70–90 % of adolescents, more than half of adults. Activation of inflammation in the periodontium is inextricably linked with systemic processes in the body, which are accompanied by an inflammatory response, and therefore periodontitis is a concomitant factor in coronary heart disease and cerebrovascular disease/ischemic stroke, adversely affects the digestive, cardiovascular, endocrine and other systems. Uncontrolled inflammatory response of the body in the conditions of microbial biofilm, which is tightly adjacent to the tooth surface, leads to the

destruction of periodontal tissues, bone loss. If the acute inflammation subsides in time, preventing destruction without the complete return of tissues to homeostasis, it leads to damage caused by neutrophils and chronic inflammation. Systemic anti-inflammatory therapy with the use of non-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs is an important direction of periodontitis therapy, which reduces the intensity of inflammation, minimizes the destruction of periodontal tissues, limits the resource of nutrients for pathogenic microorganisms, prevents resorption of alveolar bone. For the prevention of gastropathy, it is advisable to use a synthetic analogue of prostaglandin E2 misoprostol in the complex therapy. The management of drug interaction should be used when prescribing non-steroidal anti-inflammatory drugs to a patient taking sulfonylureas, warfarin, antihypertensive drugs, and the like.

Keywords: periodontitis; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; review

Хайтович М.В.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Противовоспалительная системная фармакотерапия пародонтита (обзор литературы)

Резюме. Проведен поиск в базах данных Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library. Заболевания пародонта — основная причина потери зубов. Пародонтит — воспалительное заболевание, которое вызывается специфической микрофлорой и приводит к прогрессирующему разрушению связочного аппарата зуба и альвеолярной кости. Это сопровождается образованием рецессии десны, формированием пародонтальных карманов как отдельно, так и обоюдно. Пародонтит отмечается у 9–85 % детей, 70–90 % подростков, более чем у половины взрослых людей. Активация воспаления в пародонте неразрывно связана с системными процессами в организме, сопровождающимися воспалительным ответом, и потому пародонтит является сопутствующим фактором при ишемической болезни сердца и cerebrovascularных заболеваниях/ишемическом инсульте, негативно влияет на пищеварительную, сердечно-сосудистую, эндокринную и другие системы организма. Неконтролируемый воспалительный ответ организма в условиях микробной биопленки, которая плотно прилегает к поверхности зуба, приводит к разрушению тканей пародонта, потере костной ткани. Если острое

воспаление своевременно стихает, предотвращая деструкцию, но не происходит полного восстановления гомеостаза тканей, это приводит к повреждениям, вызванным нейтрофилами, и хроническому воспалению. Системная противовоспалительная терапия с использованием неселективных нестероидных противовоспалительных лекарственных средств является важным направлением терапии пародонтита, что обеспечивает снижение интенсивности воспаления, минимизирует разрушение тканей пародонта, ограничивает ресурс питательных веществ для патогенных микроорганизмов, предупреждает резорбцию альвеолярной кости. Для профилактики гастропатии целесообразно в комплексе терапии применять синтетический аналог простагландина E2 мизопростол. Менеджмент взаимодействия лекарственных средств целесообразно проводить в случае назначения нестероидных противовоспалительных лекарственных средств пациенту, который принимает производные сульфонилмочевины, варфарин, антигипертензивные лекарственные средства и др.

Ключевые слова: пародонтит; нестероидные противовоспалительные лекарственные средства; обзор

COVID-19 та грип: основні відмінності між клінічними симптомами

Резюме. Даний огляд присвячений аналізу клінічних симптомів, диференціальній діагностиці COVID-19 та грипу для полегшення встановлення клінічного діагнозу при обох захворюваннях. Розвиток епідемії COVID-19 відбувався за експоненціальним ростом захворюваності через високу контагіозність вірусу, безсимптомне носійство. Ситуація ускладнювалася контагіозністю хворого в останні 2–3 доби інкубаційного періоду, що утруднювало своєчасну ізоляцію пацієнтів та контактних осіб. У міру більш детального вивчення клінічного перебігу COVID-19 спектр ураження органів та систем постійно розширюється. Іноді прояви COVID-19 продовжуються навіть у періоді реконвалесценції, що досить часто призводить до зниження працездатності та якості життя пацієнтів. У статті розглядаються неврологічні прояви, симптоми з боку шлунково-кишкового тракту й особливості пневмонії при COVID-19. Також продемонстровані клінічні особливості грипу та основні відмінності в клінічному перебігу від COVID-19.

Ключові слова: COVID-19; грип; клінічні симптоми; диференціальна діагностика; огляд

Останнім десятиріччям відбувалось декілька спалахів коронавірусної інфекції, що були спричинені різними штамами коронавірусу (CoV). Спалах атипової пневмонії у 2002 році був викликаний вірусом SARS-CoV, близькосхідний коронавірусний респіраторний синдром, що вперше був зареєстрований у 2012 році, спричинений вірусом MERS-CoV [1, 2]. Наприкінці 2019 року в Ухані (Китай) вперше був ідентифікований новий коронавірус SARS-CoV2, що викликав спалах нової коронавірусної інфекції 2019 — COVID-19 [3]. Через виникнення вперше на окремо взятій території та у всьому світі, швидке та значне поширення, відсутність засобів ефективного лікування та профілактики COVID-19, як й атипова пневмонія, коронавірус Близького Сходу, був внесений до списку емерджентних інфекцій.

У 2020 році розвиток епідемії відбувався за експоненціальним ростом захворюваності через високу контагіозність вірусу, безсимптомне носійство та відносно тривале зберігання збудника в оточуючому середовищі [1, 5, 7].

COVID-19 характеризується найбільш агресивною передачею порівняно із SARS та MERS, але в той же час і значно меншою летальністю — 3,3 % у середньо-

му, тоді як при захворюваннях, що спричинені SARS та MERS, вона становила 9,6 та 34,4 % відповідно [6, 8].

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) 11 березня 2020 року оголосила про початок пандемії COVID-19. За даними ВООЗ, що надаються в щотижневій оперативній інформації, на 27.01.2021, за останній тиждень було зареєстровано 4,1 мільйона нових випадків, що на 15 % нижче, ніж на попередньому тижні, а кількість смертей становила трохи менше 96 000, що мало відрізняється від попереднього тижня [4]. Таким чином, у світі на 01.02.2021 року підтверджено 103 594 874 випадки COVID-19 та 2 239 275 летальних випадків [9].

Звичайно, що таке швидке поширення COVID-19 та відсутність ефективного етіотропного лікування спровокували панічні настрої та розгубленість у суспільстві, а введені карантинні обмеження з метою призупинки стрімкого росту захворюваності та перенавантаження медичної системи призвели ще й до масштабного економічного спаду в абсолютній більшості країн світу.

В Україні станом на 23.03.2021 року зареєстровано 1 565 732 випадки COVID-19, із них летальних — 30 431, одужали 1 268 886 осіб [9]. Не менш важливими показниками є кількість госпіталізованих пацієнтів,

адже це ті особи, у яких перебіг COVID-19 середньотяжкий (за наявності супутньої патології) або тяжкий, як визначено у Стандартах медичної допомоги «Коронавірусна хвороба COVID-19» [10].

Однак у холодний період року характерне підвищення також захворюваності і на інші гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) та грип, які мають схожі клінічні симптоми з COVID-19. За даними Центру громадського здоров'я, станом на 14.03.2021 року на грип та ГРВІ з початку сезону (28.09.2020 року) перехворіло 9,9 % населення країни, а інтенсивний показник захворюваності на грип та ГРВІ на 9,5 % менше аналогічного періоду минулого сезону. Подібна ситуація спостерігається і в США, де з кінця вересня було підтверджено 925 випадків грипу проти 63 975 в сезоні 2019–2020 [19]. Слід було очікувати, що карантинні обмеження суттєво вплинуть і на зниження захворюваності щодо інших ГРВІ та грипу.

Щодо COVID-19 та грипу існують чіткі алгоритми обстеження, що описані у відповідних стандартах та протоколах медичної допомоги [10, 13]. Але щодо ГРВІ іншої етіології доступних широкому загалу діагностичних методів обмаль, тому основний акцент необхідно робити на визначенні симптомів та синдромів, що допоможуть клінічно запідозрити те або інше захворювання.

Дуже часто ми чуємо, що COVID-19 та грип — це схожі захворювання як за частотою передачі, так і за клінічною картиною. Але такі твердження не відповідають дійсності. Швидкість поширення вірусу контролюється індексом репродукції (R), або кількістю осіб, яких може заразити один інфікований. Індекс репродукції SARS-CoV2 та вірусу грипу суттєво відрізняється, про що свідчать дані дослідників. Так, під час пандемії грипу у 2009 році R вірусу типу A (H1N1) становив 1,4–1,5 зі зниженням до 1,1–1,2 [16]. Під час епідемії грипу в Китаї у 2017–2018 рр., яку автори визначили як тяжку, R становив 1,53 для вірусів грипу A (H1N1, H3N2) та B (Victoria) [15]. Недостатнє охоплення вакцинацією населення та низька відповідність гемоглобінів вірусів грипу A (H1N1 H3N2) та B (Victoria) епідемічним вірусам, що були запропоновані для вакцин під час цієї епідемії, дозволяють нам порівнювати R, що був визначений дослідниками, із SARS-CoV2. Перша відмінність щодо індексу репродукції SARS-CoV2 стосується суттєвої гетерогенності цього показника. Arif Billah зі співавт. на основі аналізу 42 досліджень визначили сумарний репродуктивний індекс за допомогою метааналізу, який становив 2,87. Тобто одна людина, інфікована SARS-CoV2, може заразити 2–3 людини. Дослідники показали, що репродуктивний індекс значно варіює навіть у межах однієї країни. Найвищий репродуктивний показник був зафіксований на круїзному лайнері Diamond Princess у Японії — 14,8. На рівні держав найбільш високі рівні R зафіксовано у Франції — 6,32, Німеччині — 6,07 та Іспанії — 3,56 [17]. Таким чином, доведено, що пацієнт із COVID-19 може інфікувати в 1,8–2 рази більшу кількість осіб у своєму оточенні, ніж хворий на грип, чим й обумовлена більш агресивна передача інфекції та карантинні обмежувальні заходи, що прийняті в більшості країн світу.

Відрізняється і період контагіозності в пацієнтів із COVID-19 та грипом. Пацієнти можуть інфікувати оточуючих за 48 годин до появи клінічних ознак, із легким та помірним перебігом COVID-19 вони заразні максимум до 10 діб клінічних проявів, деякі із хворих із тяжкою формою або вираженим імунodefіцитом можуть бути заразні до 20 діб [18]. При грипі термін контагіозності дещо коротший — 24 години до появи клінічних ознак та 5, рідше — 7 діб клінічної маніфестації [19].

Інкубаційний період при грипі становить від 1 до 7 діб, у середньому 2–3 доби [19], тоді як при COVID-19 він триває від 2 до 14 діб, у середньому 5 діб [21]. Однак є дослідження, в яких у 97,5 % пацієнтів із клінічно маніфестованими формами COVID-19 середній інкубаційний період визначений як 11,2 доби [22].

Розрізняють декілька клінічних варіантів COVID-19 [23]:

1. Гостра респіраторна вірусна інфекція.
2. Пневмонія без проявів дихальної недостатності.
3. Пневмонія з гострою дихальною недостатністю.
4. ГРДС (гострий респіраторний дистрес-синдром).
5. Сепсис.
6. Септичний (інфекційно-токсичний) шок.

На сьогодні достеменно відомо, що переважає легкий або помірний ступінь тяжкості — до 81 % сумарно, тяжкий перебіг відмічався в 14 % хворих та критичний — у 5 % пацієнтів [21, 32].

Відомо, що тяжкий та критичний перебіг із розвитком ускладнень грипу значно частіше відмічається в таких групах пацієнтів [25, 26, 29]:

1. Вік понад 65 років.
2. Хронічні захворювання легень або хронічна обструктивна хвороба легень.
3. Хронічні серцево-судинні захворювання.
4. Цукровий діабет.
5. Хронічна ниркова недостатність.
6. Онкологічні захворювання.
7. Після нещодавно перенесеної трансплантації.

Абсолютна більшість дослідників наголошує на різноманітності клінічних ознак COVID-19, а діапазон систем та органів, які уражуються при цьому захворюванні, постійно розширюється [23–25, 38].

Основні клінічні прояви COVID-19

П'ять симптомів, що виникають найчастіше в пацієнтів із COVID-19 при зверненні за медичною допомогою, визначені в систематичних оглядах та метааналізі клінічних досліджень у різних авторів (рис. 1) [12, 14, 38–41]. Найбільш поширеними симптомами у хворих на COVID-19 є лихоманка (> 90 %), сухий кашель або з незначною кількістю харкотиння (> 76 %), задишка, що виникає на 5–6-ту добу захворювання (> 53 %), виражена слабкість (> 51 %), міалгії (> 44 %) [40, 41]. Рівень лихоманки може бути від субфебрильного до фебрильного, озноб відмічають лише 4 % пацієнтів [12]. Задишка спочатку виникає при фізичному навантаженні, а в разі прогресування процесу з'являється і в спокої. Зниження сатурації в пацієнтів із COVID-19 < 92 % при вимірюванні пульсоксиметром є показанням до госпі-

талізації [10]. Кашель у більшості пацієнтів надсадний, гучний, тривалий, непродуктивний [14]. Звертають на себе увагу слабкість та міалгії не тільки через частоту виявлення, а й через вираженість цих обох симптомів незалежно від наявності або рівня лихоманки [41]. На біль у м'язах спини та попереку припадає більше 60 % всіх випадків міалгії [42], а інтенсивність болю настільки виражена, що заважає пацієнтам прийняти комфортне положення тулуба як протягом дня, так і вночі. Прояви з боку нервової системи також можна віднести до найбільш частих. Емоційна лабільність, підвищена дратівливість, безсоння, що виснажує, — симптоми, які зберігаються тривалий час навіть після одужання [18, 21]. Зі значно меншою частотою виникають симптоми з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), що описані нижче.

У загальному аналізі крові спостерігається лімфопенія: більше ніж у 70 % випадків $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ [30]. Серед інших лабораторних змін звертають на себе увагу підвищення С-реактивного білка, подовження протромбінового часу, тромбоцитопенія, підвищення D-димеру [21].

Шлунково-кишкові симптоми

ШКТ із деякими органами, що експресують ангіотензинперетворюючий фермент 2 (АПФ-2), мають особливе значення для проникнення SARS-CoV2 у клітини-мішені [27]. Уже в лютому 2020 року Y. Song зі співавт. описували діарею як перший симптом COVID-19 на тлі лихоманки за відсутності інших проявів захворювання [28]. Хоча деякі автори вказують на невисоку частоту нудоти, блювання (5 %) та діареї (3,8 %) у 1099 пацієнтів, які лікувались від COVID-19 у стаціонарах Китаю [29], інші дослідження підтверджують статистичне значення симптомів із боку ШКТ як індикатора тяжкої форми захворювання [29, 30]. Відсутність або суттєве зниження апетиту розглядається як один з основних симптомів, що супроводжують COVID-19 [27]. Дійсно, часто пацієнти скаржаться на відсутність апетиту незалежно від наявності або відсутності лихоманки, причому це стосується і пиття, яке вкрай необхідне як елемент симптоматичного лікування. Лабораторні показники характеризуються підвищенням АлАТ та АсАТ у 20–22 % хворих, рідше білірубину — 10 % випадків, при цьому значно частіше зміни відбуваються в пацієнтів із тяжкою формою COVID-19 [29].

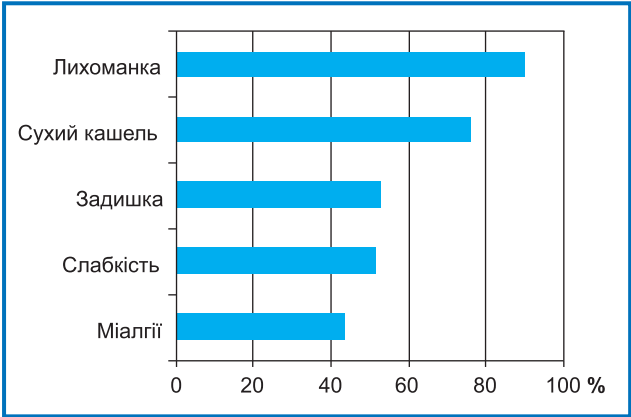


Рисунок 1. Найбільш часті клінічні симптоми в пацієнтів із COVID-19

Ураження нервової системи

Із розвитком епідемії та збільшенням кількості хворих медичні працівники стали помічати різноманітність неврологічних симптомів у пацієнтів із COVID-19, що не тільки з'являлись у розпал захворювання, а й передували появі типових симптомів [33–36]. Важливі неврологічні прояви, що описані в літературних джерелах, відображені в табл. 1.

Лідуючі позиції за частотою проявів посідають такі симптоми, як аносмія (втрата нюху) або гіпоосмія (зниження нюху) та агевзія (втрата смаку) або гіпогевзія (зниження смакової чутливості) [36]. Важливо, що на відміну від інших ГРВІ ці ознаки не пов'язані з набряком слизової носоглотки, що спричиняють закладеність носа, або ринореєю [35]. Далі за частотою клінічних симптомів розташовані головний біль та запаморочення [33]. Неврологічні прояви розподіляють на центральні (головний біль, запаморочення, енцефаліт) та периферійні (втрата нюху та смаку, синдром Гійєна — Барре) [34].

Дуже часте питання, що задають нам пацієнти як при зверненні за допомогою, так і при виписці, — коли ж відновиться нюх. На це питання відповіли автори європейського багатоцентрового дослідження 1363 пацієнтів із COVID-19 [20]. По-перше, дослідники виявили, що аносмія або гіпоосмія переважають у хворих із легким (54,7 %) та помірним ступенем тяжкості (36,6 %) порівняно з тяжким або критичним станом (4,5–6,9 %). Середня тривалість розладів нюху стано-

Таблиця 1. Неврологічні прояви при COVID-19

Неврологічні прояви			
Центральні [33, 37]		Периферійні [34, 36]	
Симптом	Частота, %	Симптом	Частота, %
Головний біль	19–20	Аносмія	79,6
Запаморочення	17–19	Гіпоосмія	20,4
Порушення мозкового кровообігу	1–2	Гіпогевзія	78,9
Порушення свідомості	12–14	Агевзія	21,1
Енцефалопатія	2–4	Синдром Гійєна — Барре	1–2

вила $21,6 \pm 17,9$ дня. У 328 (24,1 %) пацієнтів, тобто в кожного четвертого хворого на COVID-19, нюх так і не відновився через 60 діб після початку дисфункції, а в 4,7 % випадків нюх не відновився навіть через 6 місяців. Тому заспокоюйте своїх пацієнтів, пояснюю- те їм, що дисфункція нюху та смаку не свідчить про тяжкий перебіг захворювання, а тривале збережен- ня цього стану є типовою ознакою COVID-19, а не ускладненням.

Пневмонія при COVID-19

Дані щодо частоти пневмонії у хворих на COVID-19 досить відрізняються. На початку 2020 року A. Wannarat зі співавт. повідомляли про виявлення в 39 % випадків пневмонії серед 193 пацієнтів із середнім часом від початку захворювання до її виявлення 7 діб [43]. Од- нак при подальшому поширенні захворювання у сві- ті дані щодо частоти пневмонії при COVID-19 дещо змінились. D. Wang зі співавт. при спостереженні 138 пацієнтів із COVID-19 вказують на виявлення змін на комп'ютерній томограмі (КТ) у всіх 100 % хворих [26]. І.В. Маннанова зі співавт. повідомили про наяв- ність пневмонії у 81,5 % випадків серед 227 хворих на COVID-19, із дихальною недостатністю різного ступе- ня тяжкості — у 73,1 % ($n = 166$) [12].

Але в той же час у дослідників немає розбіжностей щодо переважно двобічного характеру ураження не менше ніж у 80 % пацієнтів [12, 26, 43, 44].

Зміни за типом «матового скла», що виявляються на КТ у пацієнтів із COVID-19 (табл. 2), відповідно

до градації за об'ємом ураження легеневої ткани- ни визначають ступінь тяжкості пневмонії [45]. Але тільки в зіставленні змін на КТ і клініко-лаборатор- них даних ми можемо визначати ступінь тяжкості пе- ребігу захворювання. У пацієнтів з ураженням легень 5 % може бути сатурація < 90 %, а клінічна картина може характеризуватись ознаками дихальної недо- статності, тоді як в інших хворих при КТ₃ сатурація > 95 %.

Таблиця 2. Візуальна оцінка приблизного обсягу ущільненої легеневої тканини в обох легенях

Градація	Виявлені зміни та відсоток ураження тканини легень
КТ ₀	Відсутність характерних проявів
КТ ₁	Мінімальний обсяг < 25 %
КТ ₂	Середній обсяг 25–50 %
КТ ₃	Значний обсяг 50–75 %
КТ ₄	Критичний обсяг > 75 %

І.В. Маннанова зі співавт. продемонстрували у своїй роботі, що градації КТ3 та КТ4 виявлені зі значно нижчою частотою (відповідно у 18,9 та 0,4 % пацієнтів), ніж КТ1 (у 24,7 % випадків) та КТ2 (у 31,3 % хворих), а 14,5 % випадків належали до групи КТ0 [12].

Важливо пояснювати пацієнтам, що об'єм уражен- ня легеневої тканини не завжди відповідає тяжкості

Таблиця 3. Диференціальна діагностика COVID-19 та грипу

Симптоми захворювання	COVID-19	Грип
Початок захворювання	Поступовий	Раптовий
Лихоманка	Часто як субфебрильна, так і фебрильна	Завжди переважає фебрильна
Міалгії	Виражені, локалізація — спина, поперек, рідше — шия, нижні кінцівки	Помірні, локалізація — нижні кінцівки, рідше — поперек
Артралгії	Помірні, рідко виникають	Помірні, часто виникають
Головний біль	Виражений, дифузний	Помірний, біль у лобовій частині голови, в очних яблуках
Нежить	Не типовий	Типовий
Аносмія, агевзія	Виникають часто	Не характерні
Слабкість	Тривала, виражена навіть у період реконвалесценції	Виражена в період розпалу клінічних проявів
Кашель	Часто сухий або з незначною кількістю мокроти	Часто сухий
Задишка	Характерна, виникає на 5-ту — 7-му добу захворювання	Не характерна
Діарея	Іноді виникає	Рідко в дорослих
Втрата апетиту	Дуже часто, виражена	Виражена в період розпалу клінічних проявів
Емоційна лабільність, безсоння	Досить часто виникають	Рідко виникають



Рисунок 2. Швидкий тест для виявлення антигену SARS-CoV2

клінічного перебігу і не впливає на тактику ведення пацієнта. А тому клінічні показання мають бути основним чинником до призначення лікарем такого методу обстеження, як КТ або рентгенографія органів грудної клітки.

Диференціальна діагностика COVID-19 та грипу

Пандемія інфекції, спричиненої вірусом SARS-CoV2, спричинила паніку серед населення різних країн світу. Підвищення температури тіла одразу викликає занепокоєння та страх, що це ознака виключно COVID-19, однак не слід забувати і про інші гострі респіраторні вірусні інфекції, у тому числі грип, різні штами якого також можуть викликати захворювання із симптомами інтоксикації та ураження легень. Диференціальна діагностика COVID-19 та грипу відображена в табл. 3 на основі різних літературних джерел [46–49].

Основними ознаками грипу є раптовий початок, різке підвищення температури тіла, як правило, до 38,0 °C та вище, іноді лихоманка, що супроводжується ознобом, виражена слабкість у розпал клінічних симптомів, сухий кашель, першіння та дряпання за грудиною (пацієнт дуже яскраво описує цей прояв і показує локалізацію виключно за грудиною), сухий кашель та нежить (перші 3–4 доби турбує закладеність носа, а з 4–5-ї доби з'являються виділення), іноді осиплість голосу (саме осиплість, а не афонія). Турбує головний біль, хворий чітко вказує локалізацію болю: лобна частина, очні яблука. Температура знижується досить різко — за типом критичного лізису на 5–6-ту добу захворювання. Місцеві прояви при грипі обумовлені вибірковим ураженням епітелію респіраторного тракту, переважно трахеї. Ураження ШКТ у дорослих відбувається дуже рідко, але іноді виникає діарея [19, 47, 48].

Застосування швидких тестів для діагностики гострих респіраторних інфекцій

Центральну роль у контролі спалахів грипу та COVID-19 відіграє діагностичне тестування, основними засадами якого мають бути достатня чутливість та специфічність методів, швидкість виконання, доступність.

Заходи, що скорочують час між тестуванням та отриманням результатів, є вкрай важливими для мінімізації подальшої передачі інфекції в популяції. Про-

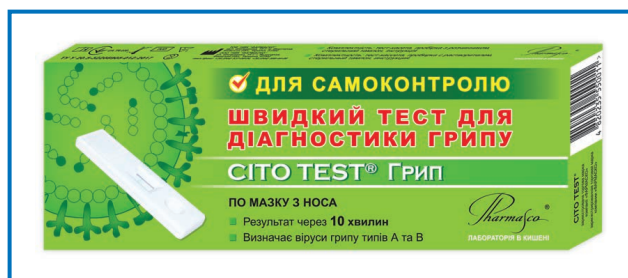


Рисунок 3. Швидкий тест для виявлення антигенів вірусів грипу А та В

тестувати та ізолювати кожен підозрілий випадок на COVID-19 — саме це дозволить уповільнити, а з часом і зупинити епідемію цієї смердженної інфекції.

Швидкі тести на визначення антигену SARS-CoV2 та грипу А/В і є такими заходами, що дозволяють за мінімальну кількість часу (15–20 хвилин) запідозрити в пацієнта COVID-19 або грип, у тому числі з малосимптомними формами, провести диференціальну діагностику між цими двома захворюваннями з огляду на схожість клінічної картини, вони не потребують наявності спеціальної лабораторії.

Експрес-тест на визначення антигену SARS-CoV2 (рис. 2) виявляє компоненти вірусу в мазках із носоглотки з першого дня клінічних симптомів і протягом першого тижня захворювання, тобто в період максимальної контагіозності хворих. Чутливість цього методу становить 90,4 %, а специфічність — 99,5 %. Категорії осіб, яким може проводитись обстеження швидкими тестами для виявлення антигену SARS-CoV2, як і дії в разі отримання позитивного та негативного результатів, чітко визначені в стандартах медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)» [10].

Експрес-тест на визначення антигенів вірусів грипу А та В (рис. 3) у мазках із носа також дозволяє виявити інфекцію на ранній стадії, коли пацієнт є максимально заразним для оточуючих, але в даному випадку цей період становить 48–72 години від появи перших симптомів. Уніфікований клінічний протокол визначає категорії осіб, що підлягають тестуванню на грип та інтерпретацію результатів експрес-тесту на антиген у пацієнтів із грипозними захворюваннями [13].

Таким чином, COVID-19 в умовах сьогодення є захворюванням із вираженим поліморфізмом клінічних проявів. Швидке поширення інфекції у всьому світі та відсутність етіотропного лікування спричинили паніку серед людей. Підсилює панічні настрої перенавантаження медичної системи, що призводить до обмеження доступу до медичної допомоги. У той же час багато сумнівних джерел інформації подають суперечливі, на жаль, часто неправдиві повідомлення. Через недооцінку ситуації з COVID-19, з одного боку (небажання носити маски, слідувати карантинним обмеженням та ін.), та переоцінку, з іншого боку (намагання потрапити до стаціонару навіть при легкому або середньотяжкому перебігу та ін.), у досить складній ситуації опинилися і медичні працівники на початку епідемії.

Дана стаття надає інформацію про клінічний перебіг COVID-19 та диференціальну діагностику з грипом для полегшення встановлення клінічного діагнозу лікарями різних спеціальностей, які зараз працюють у лікарнях, перепрофільованих під одну нозологію.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Qun L., Xuhua G., Peng W., Xiaoye W., Lei Z., Yeqing T. et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel Coronavirus-infected pneumonia. *New Engl. J. Med.* [Internet]. 2020 Mar [cited 2021, Feb 1]. 382. 1199–1207. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2001316>.
2. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020. 323. 1239–1242.
3. Phelan A.L., Katz R., Gostin L.O. The novel coronavirus originating in Wuhan, China: challenges for global health governance. *JAMA*. 2020. 323. 709–710.
4. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Weekly Epidemiological Update and Weekly Operational Update [Internet]. Geneva: World Health Organization, 2021 [updated 2021, January 26; cited 2021, Jan 30]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.
5. Hirano T., Murakami M. COVID-19: A New Virus, but a Familiar Receptor and Cytokine Release Syndrome. *Immunity* [Internet]. 2020 May [cited 2021, Feb 1]. 19. 52(5). 731–733. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.04.003>. PMID: 32325025; PMCID: PMC7175868.
6. Silvio DP. COVID-19 Compared to Other Pandemic Diseases. *Rambam Maimonides Med J* [Internet]. 2020 Jul [cited 2021, Feb 1]. 11(3). e0027 Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7426550>. PMID: 32792043; PMCID: PMC7426550.
7. Liu Y., Yan L.M., Wan L., Xiang T.X., Le A., Liu J.M. et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020 Jun [cited 2021, Feb 1]. 20(6). 656–657.
8. Elrashdy F., Redwan E.M., Uversky V.N. Why COVID-19 Transmission Is More Efficient and Aggressive Than Viral Transmission in Previous Coronavirus Epidemics? *Biomolecules* [Internet]. 2020 Sep [cited 2021, Feb 1]. Available from: <https://doi.org/10.3390/biom100913129>.
9. Worldometers. COVID-19 Coronavirus Pandemic [Internet]. United States: Worldometers, 2021 [updated 2021, Jan 31; cited 2021, Jan 31]. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus>.
10. Міністерство охорони здоров'я України. Наказ МОЗ України від 17.09.2020 № 2122 «Про внесення змін до Стандартів медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)» [Internet]. Київ: Міністерство охорони здоров'я України, 2020 [Оновлено 2020, вер. 17; цитовано 2021, січ. 31]. Доступно: https://moz.gov.ua/uploads/5/26180-dn_2122_17_09_2020_dod_standart_final.pdf.
11. Центр громадського здоров'я. Захворюваність на грип та ГРВІ в Україні [Internet]. Київ: Центр громадського здоров'я, 2021 [Оновлено 2021, січ. 24; цитовано 2021, січ. 31]. Доступно: <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/inshi-infekciyni-zakhvoryuvannya/monitoring-i-ocinka/zakhvoryuvanist-na-grip-ta-grvi-v-ukraini>.
12. Маннанова И.В., Семенов В.Т., Понежева Ж.Б. Клинико-лабораторная характеристика COVID-19. *Российский медицинский журнал* [Интернет]. 2021 Янв [Цитировано 2021, янв. 31]. Доступно: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/kliniko-laboratornaya-kharakteristika-covid-19.
13. Міністерство охорони здоров'я України. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги дорослим та дітям «Грип». Наказ МОЗ України № 499 від 16.07.2014 року [Интернет]. Київ: Міністерство охорони здоров'я України, 2020 [Оновлено 2014, лип. 17; цитовано 2021, січ. 31]. Доступно: https://ips.ligazakon.net/document/view/MOZ23599?ed=2014_07_16&an=31.
14. Дуда О.К., Вега А.Р., Бойко В.О., Печінка А.М., Коцюбайло Л.П. Клінічні особливості COVID-19 у дорослих. *Здоров'я суспільства*. 2020. 1(9). 19–22.
15. Xiaofang F., Yuqing Zh., Jie W., Xiaoxiao L., Cheng D., Chenyang H. et al. Severe Seasonal Influenza Epidemic During 2017–2018 in China After the 2009 Pandemic Influenza: A Modeling Study. *Infectious Microbes & Diseases*. 2019. 1(1). 20–26.
16. Cowling J.B., Lau M.S., Lai-Ming H., Chuang Sh.K., Tsang T., Liu S.H. et al. The effective reproduction number of pandemic influenza: Prospective estimation. *Epidemiology*. 2010 Nov. 21(6). 842–846.
17. Billah A., Miah M., Khan N. Reproductive number of coronavirus: A systematic review and meta-analysis based on global level evidence. *PLoS ONE* [Internet]. 2020 Nov [cited 2021, Feb 1]. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242128>.
18. Centers for Disease Control and Prevention. Duration of Isolation and Precautions for Adults with COVID-19 [Internet]. Washington: Centers for Disease Control and Prevention, 2020 [updated 2020, Oct 19; cited 2021, Jan 31]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/duration-isolation.html>.
19. Centers for Disease Control and Prevention. How Flu Spreads [Internet]. Washington: Centers for Disease Control and Prevention, 2018 [updated 2018, Aug 27; cited 2021, Jan 31]. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/about/disease/spread.htm>.
20. Lechien J.A., Chiesa E., Beckers E., Mustin V., Ducarme M., Journe F. et al. Prevalence and 6-month recovery of olfactory dysfunction: a multicentre study of 1363 COVID-19 patients. *Journal of internal medicine* [Internet]. 2021 Jan [cited 2021, Feb 1]. Available from: <https://doi.org/10.1111/joim.13209>.
21. Centers for Disease Control and Prevention. Interim clinical guidance for management of patients with confirmed coronavirus disease (COVID-19) [Internet]. Washington: Centers for Disease Control and Prevention; 2020 [updated 2020, Dec 8; cited 2021, Jan 31]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>.
22. Lauer S.A., Grantz K.H., Bi Q. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann. Intern. Med.* 2020, May 5. 172(9). 577–582.
23. Баздырев Е.Д. Коронавирусная инфекция — актуальная проблема XXI века. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2020. 9(2). 6–16.
24. Cennimo D.J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Clinical Presentation [Internet]. New York: Medscape, 2021 [updated 2021, Jan 28; cited 2021, Jan 31]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/2500114-clinical>.

25. Aliabadi F., Ajami M., Pazoki-Toroudi H. Why does COVID-19 pathology have several clinical forms? *Bio Assays [Internet]*. 2020 Nov [cited 2021, Feb 1]. 42(12). 000198. Available from: <https://doi.org/10.1002/bies.202000198>.
26. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020, Mar 17. 323(11). 1061-1069.
27. Chunxiang M., Yingzi C., Hu Zh. COVID-19 and the Digestive System. *The American Journal of Gastroenterology [Internet]*. 2020 Jul [cited 2021, Feb 1]. 115(7). 1003-1006. Available from: <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000691>.
28. Song Y., Liu P., Shi X.L., Chu Y.L., Zhang J., Xia J. et al. SARS-CoV-2 induced diarrhea as onset symptom in patient with COVID-19. *Gut [Internet]*. 2020 Jun [cited 2021, Feb 1]. 69(6). 1143-1144. Available from: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320891>.
29. Guan W., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020. 382. 1708-1720.
30. Wang D., Hu B., Hu C. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020. 323(11). 1061-1069.
31. Holshue M.L., DeBolt C., Lindquist S. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N. Engl. J. Med.* 2020. 382(10). 929-936.
32. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020, Feb 24. 323(13). 1239-1242.
33. Ahmad I., Rathore F.A. Neurological manifestations and complications of COVID-19: A literature review. *J. Clin. Neurosci.* 2020 Jul. 77. 8-12.
34. Corona T., Rodriguez-Violante M., Delgado-García G. Neurological manifestations in coronavirus disease 2019. *Gac. Med. Mex.* 2020. 156(4). 317-320.
35. Gklinos P. Neurological manifestations of COVID-19: a review of what we know so far. *J. Neurol.* 2020 Sep. 267(9). 2485-2489.
36. Lechien J.R., Chiesa-Estomba C.M., De Siati D.R., Horoi M., Le Bon S.D., Rodriguez A. et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2020 Aug. 277(8). 2251-2261.
37. Helms J., Kremer S., Merdji H., Clere-Jehl R., Schenck M., Kummerlen C. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N. Engl. J. Med.* 2020. 382(23). 2268-2270.
38. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb. 395. 497-506.
39. Zhang J.Y., Lee K.S., Ang L.W., Leo Y.S., Young B.E. Risk Factors of Severe Disease and Efficacy of Treatment in Patients Infected with COVID-19: A Systematic Review, Meta-Analysis and Meta-Regression Analysis. *Clin. Infect. Dis.* 2020, Nov 19. 71(16). 2199-2206.
40. International Severe Acute Respiratory and Emerging Infections Consortium (ISARIC). COVID-19 Report [Internet]. Washington: ISARIC, 2020 [updated 2020, May 19; cited 2021, Jan 31]. Available from: https://media.tghn.org/medialibrary/2020/05/ISARIC_Data_Platform_COVID-19_Report_19MAY20.pdf.
41. Docherty A.B., Harrison E.M., Green C.A., Hardwick H.E., Pius R., Norman L. et al. Features of 20133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ [Internet]*. 2020 May [cited 2021, Jan 31]. 369. m1985. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1985>.
42. Sadiye M., Bilinc D.K., Afitap I., Celal U., Sacit İ., Onur I. Clinical presentations of pain in patients with COVID-19 infection. *Ir. J. Med. Sci. [Internet]*. 2020 Nov [cited 2021, Jan 31]. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11845-020-02433-x>.
43. Pongpirul W.A., Wiboonchutikul S., Charoenpong L., Panitatum N., Vachiraphan A. et al. Clinical course and potential predictive factors for pneumonia of adult patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A retrospective observational analysis of 193 confirmed cases in Thailand. *PLOS Neglected Tropical Diseases [Internet]*. 2020, Oct 16 [cited 2021, Jan 31]. 14(10). e0008806. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008806>.
44. Jiong W., Xiaojia W., Wenbing Z., Dajing G., Zheng F., Chen L. et al. Chest CT Findings in Patients With Coronavirus Disease 2019 and Its Relationship With Clinical Features. *Invest Radiol [Internet]*. 2020 May [cited 2021 Jan]. 55(5). 257-261. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7147284>.
45. Inui S., Fujikawa A., Jitsu M., Kunishima N., Watanabe S., Suzuki Y., Umeda S., Uwabe Y. Chest CT Findings in Cases from the Cruise Ship Diamond Princess with Coronavirus Disease (COVID-19). *Radiology: Cardiothoracic Imaging [Internet]*. 2020, Mar 17 [cited 2021, Jan 30]. 2(2). 1-7. Available from: <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200110>.
46. NHS. Coronavirus (COVID-19) symptoms [Internet]. London: NHS, 2021 [updated 2021, Jan 21; cited 2021, Jan 31]. Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/coronavirus-covid-19/symptoms>.
47. NHS. Flu [Internet]. London: NHS, 2019 [updated 2019, Aug 6; cited 2021, Jan 31]. Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/flu>.
48. World Health Organization. Q&A: influenza and COVID-19 — similarities and differences [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 [updated 2020, Mar 17; cited 2021, Jan 30]. Available from: <https://www.who.int/western-pacific/news/q-a-detail/q-a-similarities-and-differences-covid-19-and-influenza>.
49. Dowdall M., Stewart K. Differential diagnosis: cold, flu or COVID-19? *The Pharmaceutical Journal [Internet]*. 2020, Sep 24 [cited 2021, Jan 30]. Available at: <https://www.pharmaceutical-journal.com/cpd-and-learning/learning-article/differential-diagnosis-cold-flu-or-covid-19/20208379.article>.

Отримано/Received 11.01.2021

Рецензовано/Revised 26.01.2021

Прийнято до друку/Accepted 29.01.2021

Information about author

V. Boyko, PhD, Associate Professor at the Department of infectious diseases, Shupyk National University of Public Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: boykuscmu@gmail.com

V.O. Boyko

Shupyk National University of Public Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

COVID-19 and influenza: main differences between clinical symptoms

Abstract. This review analyzes the clinical symptoms, differential diagnosis of COVID-19 and influenza to facilitate clinical diagnosis of both diseases. The development of the COVID-19 epidemic occurred with an exponential growth of the incidence due to the high contagiousness of the virus, asymptomatic carriage. The situation was aggravated by the contagiousness of the patient in the last 2–3 days of the incubation period (before clinical manifestations), which made it difficult to isolate patients and contacts in a timely. The spectrum of damage to the organs and systems is constantly expanding with a more de-

tailed study of the clinical course of COVID-19. Sometimes, the manifestations of COVID-19 persist even during the period of convalescence, which cause a decrease in the performance and quality of life of patients. The article discusses neurological manifestations, gastrointestinal symptoms and features of pneumonia in COVID-19. The clinical features of influenza and the main differences in the clinical course from COVID-19 are also demonstrated.

Keywords: COVID-19; influenza; clinical symptoms; differential diagnosis; review

Бойко В.А.

Национальный университет здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

COVID-19 и грипп: основные отличия между клиническими симптомами

Резюме. Данный обзор посвящен анализу клинических симптомов, дифференциальной диагностике COVID-19 и гриппа для облегчения установления клинического диагноза при обоих заболеваниях. Развитие эпидемии COVID-19 проходило по экспоненциальному росту заболеваемости из-за высокой contagiousности вируса, бессимптомного носительства. Ситуация осложнялась contagiousностью больного в последние 2–3 суток инкубационного периода, что затрудняло своевременную изоляцию пациентов и контактных лиц. По мере более детального изучения клинического течения COVID-19 спектр поражения

органов и систем постоянно расширяется. Иногда проявления COVID-19 продолжаются даже в периоде реконвалесценции, что довольно часто приводит к снижению работоспособности и качества жизни пациентов. В статье рассматриваются неврологические проявления, симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта и особенности пневмонии при COVID-19. Также продемонстрированы клинические особенности гриппа и основные отличия в клиническом течении от COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19; грипп; клинические симптомы; дифференциальная диагностика; обзор

УДК 616.716-089+616.314-0891(076)

Mark McGurk¹, Paul Robinson², Vairavapillai Rajayogeswaran¹, Massimo DeLuca³,
Alessandro Casini³, Remei Artigas⁴, Genis Munoz⁴, David Mauleon⁴¹Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Guy's Hospital, London, UK²Lewisham Hospital, London, UK³Menarini Ricerche, Florence, Italy⁴R&D Department, Laboratories Menarini, S.A. Barcelona, Spain

Порівняння клінічної ефективності декскетопрофену трометамолу, кетопрофену й плацебо щодо зменшення інтенсивності післяопераційного зубного болю

Резюме. У цьому подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні за участю 210 пацієнтів, які відчували біль помірної і сильної інтенсивності після екстракції одного третього моляра нижньої щелепи, порівнювали ефективність і переносимість декскетопрофену трометамолу 12,5; 25 і 50 мг і кетопрофену 50 мг при їх однократному прийомі. Інтенсивність болю і його зменшення контролювали протягом 6 год після прийому препаратів за допомогою візуальних аналогових і вербальних шкал оцінки. Усі чотири активні методи лікування були вірогідно ефективнішими за плацебо ($P < 0,001$). Декскетопрофен у дозах 25 і 50 мг демонстрував розвиток анагетичного ефекту протягом 30 хв після прийому, і його дія тривала протягом 6 год. Вираженість ефекту кетопрофену в дозі 50 мг була такою ж, як і у вищезазначених доз декскетопрофену трометамолу, але початок дії кетопрофену був повільнішим. Ефективність декскетопрофену трометамолу в дозі 12,5 мг вірогідно перевершувала плацебо, але ця доза забезпечувала нижчий рівень і меншу тривалість анагезії порівняно з іншими дозами декскетопрофену й кетопрофеном. Вірогідних відмінностей між дозами декскетопрофену трометамолу 25 і 50 мг за будь-якими показниками ефективності щодо знеболювання не було. У досліджуваних групах не спостерігалось серйозних небажаних явищ і не було вірогідних відмінностей у частоті їх розвитку. Ці результати демонструють, що при лікуванні післяопераційного зубного болю декскетопрофену трометамолу у дозі 25 мг є принаймні настільки ж ефективним, як і рацемічний кетопрофен у дозі 50 мг. Більш швидкий початок дії декскетопрофену трометамолу порівняно з кетопрофеном свідчить про те, що застосування декскетопрофену трометамолу є більш доцільним для лікування гострого болю.

Вступ

Декскетопрофену трометамол є нестероїдним протизапальним засобом (НПЗЗ), що належить до групи арилпропіонової кислоти. Він є водорозчинною сіллю S(+)-енантіомеру рацемічної сполуки кетопрофену. Рацемічний кетопрофен використовується як анагетичний і протизапальний засіб протягом багатьох років [1] і є одним з найпотужніших інгібіторів синтезу простагландинів (ПГ) *in vitro*. Цей ефект повністю обумовлений S(+)-енантіомером (декскетопрофеном) [2, 3]. На тваринних моделях запалення протизапальна ефективність декскетопрофену завжди була еквівалентною ефективності вдвічі більшої дози кетопрофену [4]. Подібним чином дослідження на тваринах показали високу анагетичну ефективність декскетопрофену трометамолу. R(–)-

кетопрофен має набагато нижчу ефективність, його анагетична дія виявляється лише в умовах значної метаболічної біоінверсії в S(+)-енантіомер [4]. Дослідження на здорових добровольцях показали, що на S(+)-енантіомер перетворюється приблизно 10 % R(–)-кетопрофену [5, 6]. Тому при введенні рацемату важко передбачити точний вплив активного енантіомеру. Такі результати підтверджують обґрунтування введення чистого S(+)-енантіомеру, а не рацемічної суміші. Клінічне застосування декскетопрофену має також інші можливі переваги. Даний терапевтичний ефект можна отримати при зменшенні дозування — таким чином можна зменшити метаболічне й ниркове навантаження. Крім того, було б легше визначити фармакокінетичні властивості й метаболічний шлях препарату й оцінити взаємозв'язок між концентра-

цією лікарського засобу в плазмі та інших рідинах і терапевтичною відповіддю. Більше того, можливо, зменшився б ризик фармакодинамічних або фармакокінетичних взаємодій лікарських засобів і можна було б уникнути небажаних явищ, що можуть бути обумовлені R(–)-енантіомером [7]. Доклінічні дослідження ульцерогенного ефекту декскетопрофену порівняно з рацемічною сполукою також підтверджують переваги використання чистого енантіомеру замість рацемату. Багаторазове пероральне введення декскетопрофену у вигляді солі трометаміну в шурів викликає утворення меншої кількості виразок шлунка, ніж спричинене кислотною формою декскетопрофену або рацематом [4]. Крім того, однократні дози декскетопрофену як вільної кислоти не виявляють значного кишкового ульцерогенного ефекту в шурів, тоді як рацемічний кетопрофен в енантіомерно еквівалентних дозах має явний ульцерогенний ефект для тонкої кишки [4].

З урахуванням цих міркувань була проведена стереохімічна очистка кетопрофену з отриманням чистого S(+)-кетопрофену [8]. Цей енантіомер був розроблений у вигляді водорозчинної солі трометаміну, декскетопрофену трометамолу [9], з метою збільшення швидкості й ступеня всмоктування активного агента зі шлунково-кишкового тракту. Фармакокінетичні дослідження на здорових добровольцях показали, що декскетопрофену трометамол всмоктується швидше й повністю і що пікові концентрації в плазмі досягаються значно швидше, ніж у випадку кислоти декскетопрофену або кетопрофену в енантіомерно еквівалентних дозах [4]. Цей фармакокінетичний профіль свідчить про те, що декскетопрофену трометамол обумовлює швидкий початок анальгезії і може бути корисним для лікування гострого болю після стоматологічних операцій.

Біль, що виникає в результаті хірургічного видалення ретингованих третіх молярів, використовується для дослідження активності анальгетичних препаратів понад 20 років [10]. Модель зубного болю є клінічно значущим, стандартизованим типом болю, який можна вивчати в пацієнтів зі стабільними вихідними характеристиками. Для покращання чутливості моделі використовували активний препарат порівняння: відповідно до рекомендацій щодо розвитку енантіомеру було обрано рацемічний кетопрофен. У цій моделі кілька клінічних досліджень продемонстрували, що кетопрофен є високоефективним анальгетичним засобом у діапазоні доз від 25 до 100 мг [11–13].

Метою цього дослідження було порівняння анальгетичної активності й переносимості декскетопрофену трометамолу в дозах 12,5; 25 і 50 мг із кетопрофеном у дозі 50 мг і плацебо при лікуванні болю помірної і сильної інтенсивності після екстракції третіх молярів.

Матеріали та методи

Це подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження в паралельних групах було проведено в 10 клінічних лікарнях Великої Британії та одній

університетській клініці Німеччини. У дослідження було включено 210 пацієнтів, які відчували біль після екстракції одного третього моляра нижньої щелепи, проведеної під місцевою анестезією. Усім пацієнтам проводилось амбулаторне лікування. Кожен зуб знаходився в ретингованому положенні й для забезпечення прорізування вимагав як розкриття м'яких тканин, так і підняття мукоперіостальних клаптів і видалення кісткової тканини. За протоколом, відповідно до звичайної стоматологічної практики у Великій Британії, було дозволено одночасне видалення верхнього третього моляра з тієї ж сторони. Операцію проводили із застосуванням ортодоксальних методик щелепно-лицьової хірургії, які були стандартизовані для кожної клініки, що брала участь у дослідженні. Для місцевої анестезії використовували 2% р-н лігнокаїну плюс адреналін у розведенні 1 : 80 000 або 4% р-н артикаїну плюс адреналін у розведенні 1 : 200 000. Ніяких додаткових анальгетиків і седативних засобів перед проведенням і після операції не дозволялося. Було дозволено антибіотикопрофілактику амоксициліном, еритроміцином або метронідазолом. Дослідження проводилось відповідно до положень Гельсінської декларації і після дозволу місцевого комітету з етики кожного центру. Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду.

Критеріями виключення з дослідження були: системна інфекція або інфікування в місці операції; ускладнення після операції; одночасне застосування будь-яких лікарських препаратів, що можуть вплинути на ефективність або безпеку досліджуваного препарату; шлунково-кишкові захворювання або астма в анамнезі; прийом анальгетичних або протизапальних препаратів за 12 год до проведення операції; алергія на аспірин або інший НПЗЗ; тяжкі фізичні або психічні захворювання; алкогольна або наркотична залежність. З дослідження також виключали пацієнтів, які протягом останніх 3 місяців брали участь в інших клінічних дослідженнях, і вагітних або годуючих жінок.

Перед операцією пацієнти проходили скринінг на предмет відповідності вимогам і готовності брати участь у дослідженні, але в дослідження були включені лише ті пацієнти, які потребували полегшення болю й відчували біль помірної і сильної інтенсивності протягом 3 год після операції. Пацієнтів рандомізували на 5 груп для однократного перорального (п/о) прийому декскетопрофену трометамолу в дозах 12,5; 25 або 50 мг (що еквівалентно дозам 18,5; 37 і 74 мг солі трометаміну), кетопрофену 50 мг або плацебо. Список рандомізації був сформований за допомогою комп'ютерної програми в блоках по п'ять пацієнтів, і за цим списком окремо для кожного пацієнта розфасовували досліджуваний препарат. Досліджувані препарати використовували у вигляді таблеток однакового зовнішнього вигляду для забезпечення подвійного сліпого методу. Пацієнти, у яких біль не полегшувався досліджуваним препаратом, мали змогу в будь-який час припинити

свою участь у дослідженні й застосувати препарат для екстреної терапії (парацетамол або парацетамол з кодеїном).

Ефективність

Пацієнтів оцінювали перед і через 10, 20, 30 і 45 хв і 1, 1,5, 2, 3, 4, 5 і 6 год після введення досліджуваного препарату. Оцінки в перші 2 год проводилися пацієнтом під наглядом у клініці. Далі пацієнти могли безперешкодно залишати клініку, і протягом наступних 4 год вони щогодини заповнювали анкети в щоденнику для пацієнтів. Після цього пацієнти повертались для подальшого контрольного візиту. Інтенсивність болю (ІБ) оцінювалася пацієнтами за візуальною аналоговою шкалою 100 мм (ВАШ; 0 = відсутність болю, 100 = нестерпний біль). Також пацієнтів просили описати свій біль за 4-бальною вербальною рейтинговою шкалою (ВРШ; 1 = відсутність болю; 2 = легка; 3 = помірна; 4 = сильна ІБ) та оцінити ступінь полегшення болю (ПБ) від прийому досліджуваного препарату за 5-бальною вербальною рейтинговою шкалою (0 = відсутність болю; 1 = незначна; 2 = помірна; 3 = сильна ІБ; 4 = нестерпний біль). Пацієнти також оцінювали полегшення їхнього болю щонайменше на 50 % порівняно з початковою інтенсивністю болю (ПБ_{50%}). Наприкінці періоду спостереження пацієнти оцінювали загальну ефективність препарату як «відмінну», «добру», «задовільну» або «неефективний».

За цими даними опитування було розраховано кілька стандартних показників ефективності анагетичного засобу. Первинною кінцевою точкою ефективності була сума різниць аналогової ІБ (СРАІБ), зважена за часом між двома оцінками. Вона розраховувалася із суми різниць ІБ (РІБ) у кожен контрольний момент часу за допомогою рівняння:

$$IB_{\text{базовий рівень}} - IB_t$$

Потім з рівняння визначали ефективність протягом 6-годинного періоду дослідження:

$$CRAIB = \sum [RIB_t \times \text{час (год)}, \text{що минув з моменту попереднього спостереження}].$$

Суму різниць інтенсивності болю (СРІБ) розраховували таким же чином, використовуючи значення РІБ за ВРШ. Загальне полегшення болю (ЗПБ) розраховувалось як зважена сума балів ПБ за 5-бальною ВРШ за допомогою рівняння:

$$ЗПБ = 2 [ПБ_t \times \text{час (год)}, \text{що минув з моменту попереднього спостереження}].$$

Також розраховували такі вторинні кінцеві точки ефективності: максимальну РІБ для кожного пацієнта в рамках одного методу лікування, яку вимірювали як відсоток відносно початкової інтенсивності болю (РІБ_{макс}), час до досягнення РІБ_{макс} після введення препарату (час до РІБ_{макс}), максимальне полегшення болю для кожного пацієнта в рамках одного методу лікування (ПБ_{макс}) і час до досягнення принаймні 50% полегшення болю (час до ПБ_{50%}). За

початок анагетичного ефекту було прийнято перший контрольний момент часу, коли спостерігали статистично значущу відмінність ефективності порівняно з плацебо. Як показники тривалості анагетичного ефекту було проаналізовано відсоток пацієнтів, які відмовились від подальшої участі в дослідженні в кожному контрольний момент часу, і середній час до введення препарату для екстреної терапії. Для пацієнтів, які відмовились від подальшої участі в дослідженні з інших причин, крім введення препарату для екстреної терапії, час до завершення участі в дослідженні приймався як час до введення препарату для екстреної терапії.

Переносимість

Протягом 2-годинного періоду в клініці пацієнтів постійно спостерігали щодо розвитку в них небажаних явищ (НЯ). Після виходу з клініки пацієнти фіксували небажані явища в щоденнику пацієнта, відповідаючи на встановлені недвозначні запитання в різні контрольні моменти часу. Оцінювали серйозність, тяжкість, дату початку й тривалість НЯ, а також його причинний зв'язок з досліджуваним препаратом і наслідок.

Статистичний аналіз

Значення для первинної кінцевої точки ефективності СРАІБ і вторинних кінцевих точок ефективності СРІБ і ЗПБ між різними методами лікування порівнювали за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA). Коли глобальна гіпотеза виявляла статистично значущі відмінності ($P < 0,05$), для виявлення відмінностей між групами також проводили тест найменш значимої відмінності. Для виявлення відмінностей між іншими вторинними кінцевими точками застосовували непараметричні методи, такі як критерій Крускала — Уолліса та Вілкоксона — Манна — Уїтні. Глобальну ефективність і тяжкість НЯ порівнювали за допомогою критерію Мантеля — Хенселя, а частоту розвитку НЯ порівнювали за допомогою точного критерію Фішера.

Пацієнти, які застосовували препарат для екстреної терапії протягом 1 год після прийому препарату, вилучались з дослідження й не включались в аналіз ефективності. Дані пацієнтів, які застосовували препарат для екстреної терапії або які пропустили оцінювання принаймні протягом 1 год після прийому препарату, коригували шляхом перенесення останнього записаного значення на контрольний момент часу в 6 год.

Результати

210 пацієнтів було рандомізовано в 5 груп: для прийому декскетопрофену трометамолу в дозі 12,5 мг ($N = 44$), декскетопрофену трометамолу в дозі 25 мг ($N = 41$), декскетопрофену трометамолу в дозі 50 мг ($N = 43$), рацемічного кетопрофену в дозі 50 мг ($N = 43$) або плацебо ($N = 39$). Демографічні й вихідні характеристики 210 пацієнтів, які

брали участь у дослідженні, подані в табл. 1. Усього було 122 жінки й 88 чоловіків, у всіх терапевтичних групах переважали жінки. Середній вік досліджуваної популяції був досить подібним серед груп, перебуваючи в межах від 26,4 до 30,3 року. У жодного пацієнта не було ускладнень після хірургічної операції протягом досліджуваного періоду. Вимірювання бальних оцінок ІБ за допомогою ВАШ показало, що ІБ на початковому рівні серед терапевтичних груп також була дуже однорідною. Групи були порівнянні щодо демографічних характеристик, хірургічної складності й базового рівня болю. Десять пацієнтів були виключені з аналізу ефективності, оскільки вони приймали препарати для екстреної терапії менше ніж через 1 год після прийому досліджуваного препарату (N = 3) або внаслідок того, що вони не змогли повернути щоденник пацієнта (N = 7); значущих відмінностей щодо виключених пацієнтів серед терапевтичних груп не було.

Знеболююча ефективність

Криві залежності ефекту від часу для РІБ за ВАШ, для РІБ за ВРШ і для полегшення болю показані на рис. 1–3. Порівняння показників РІБ за шкалою ВАШ демонструє, що ефективність усіх активних методів лікування значно перевершувала таку в плацебо в період часу від 1 год після введення дози до кінця 6-годинного періоду спостереження

(рис. 1). Крім того, відмінності з плацебо можна було спостерігати через 45 хв після введення декскетопрофену трометамолу в дозах 12,5; 25 і 50 мг. У всіх групах пацієнтів, які приймали декскетопрофену трометамол, спостерігалось збільшення середніх показників РІБ протягом перших 2 год після прийому препарату. Після цього показники РІБ залишались майже незмінними аж до контрольного моменту часу в 3 год у пацієнтів, які приймали декскетопрофену трометамол у дозах 25 і 50 мг. У пацієнтів, які приймали декскетопрофену трометамол у дозі 12,5 мг, РІБ знижувалася через 2 год, але жодного разу в дослідженні не досягала рівня плацебо (рис. 1). Збільшення показників РІБ після прийому кетопрофену в дозі 50 мг було повільнішим (до 3 год) порівняно з групами, які приймали декскетопрофену трометамол. Подібну закономірність спостерігали на кривій залежності ефекту від часу з використанням оцінок РІБ за ВРШ (рис. 2). Оцінка полегшення болю залежно від часу також показує чітку різницю між активними групами лікування та групою, яка приймала плацебо (рис. 3). Ефективність усіх активних методів лікування суттєво відрізнялась від такої в плацебо від 45 хв після введення дози до кінця періоду спостереження (6 год).

Крім того, для всіх груп, які отримували декскетопрофену трометамол, відмінності порівняно з плацебо були досягнуті через 30 хв після введення дози.

Таблиця 1. Демографічні характеристики та інтенсивність болю в пацієнтів у групах на етапі включення

Показник	Групи				
	Плацебо (N = 39)	Кетопрофен у дозі 50 мг (N = 43)	ДКП у дозі 12,5 мг (N = 44)	ДКП у дозі 25 мг (N = 41)	ДКП у дозі 50 мг (N = 43)
Вік (роки), середнє значення ± СВ	30,3 ± 10,6	27,9 ± 9,1	29,6 ± 8,2	26,4 ± 6,8	27,4 ± 6,7
Маса тіла (кг), середнє значення ± СВ	69,5 ± 17,6	65,9 ± 11,3	71,0 ± 19,3	65,9 ± 13,5	65,7 ± 11,9
Зріст (см), середнє значення ± СВ	170,6 ± 8,7	170,9 ± 10,2	170,9 ± 10,2	170,6 ± 9,4	171,2 ± 9,5
Стать, N (%)					
Чоловіки	17 (44)	17 (40)	18 (41)	20 (49)	16 (37)
Жінки	22 (56)	26 (60)	26 (59)	21 (51)	27 (63)
Етнічна приналежність, N (%)					
Білі	38 (97)	36 (84)	39 (89)	41 (100)	37 (86)
Чорні	0 (0)	2 (4)	2 (4)	0 (0)	2 (5)
Азійська раса	1 (3)	5 (12)	3 (7)	0 (0)	4 (9)
Інтенсивність болю за ВАШ (мм)					
Середнє значення ± СВ (N)	43 ± 22 (37)	46 ± 21 (40)	52 ± 18 (41)	46 ± 20 (40)	45 ± 18 (42)
Інтенсивність болю за ВРШ					
Середнє значення ± СВ (N) ^a	2,8 ± 0,6 (37)	3,0 ± 0,4 (40)	3,0 ± 0,4 (41)	3,1 ± 0,6 (40)	3,0 ± 0,4 (42)

Примітки: ВАШ — візуальна аналогова шкала; ВРШ — вербальна рейтингова шкала; ДКП — декскетопрофену трометамол; СВ — стандартне відхилення; ^a — значення оцінки: 1 = відсутність болю; 2 = легка; 3 = помірна; 4 = сильна інтенсивність болю. Оцінки наведені для 200 пацієнтів, які включені до аналізу ефективності.

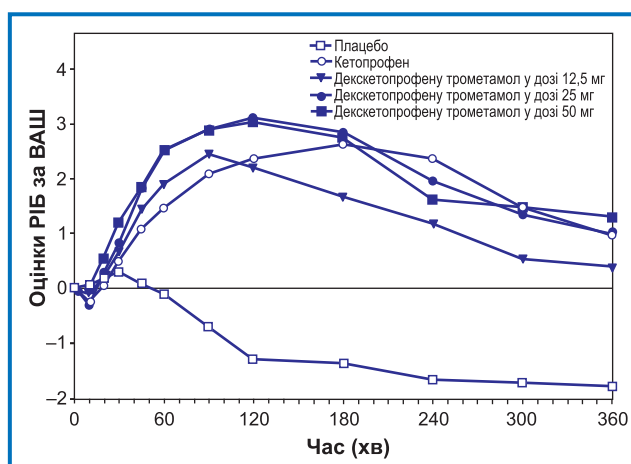


Рисунок 1. Криві залежності ефекту від часу для плацебо, кетопрофену в дозі 50 мг і декскетопрофену трометамолу в дозах 12,5; 25 і 50 мг. Середні різниці інтенсивності болю (РІБ) за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) з плином часу

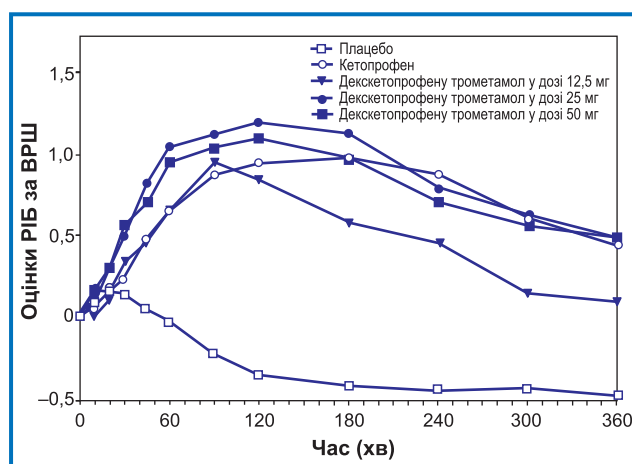


Рисунок 2. Криві залежності ефекту від часу для плацебо, кетопрофену в дозі 50 мг і декскетопрофену трометамолу в дозах 12,5; 25 і 50 мг. Середні різниці інтенсивності болю (РІБ) за вербальною рейтинговою шкалою (ВРШ) з плином часу

Показники полегшення болю й пікові дані добре узгоджуються з даними, отриманими з кривих залежності ефекту від часу (табл. 2). Порівняння первинної точки ефективності (СРАІБ) показує, що ефективність усіх активних методів лікування вірогідно перевершувала таку в плацебо. Відмінностей між активними методами лікування виявлено не було, хоча після прийому декскетопрофену трометамолу в дозах 25 і 50 мг і кетопрофену в дозі 50 мг були отримані більш високі значення порівняно з прийомом декскетопрофену трометамолу в дозі 12,5 мг. Аналогічно цьому аналіз СРІБ і ЗПБ показує, що всі активні методи лікування були значно ефективнішими за плацебо. Порівняння серед активних терапевтичних груп показали, що декскетопрофену трометамолу в дозі 25 мг демонстрував вірогідну перевагу порівняно з нижчою дозою декскетопрофену трометамолу (12,5 мг) щодо СРІБ. На підставі числових значень очевидною є залежність терапевтичної відповіді від дози між дозами декскетопрофену трометамолу 12,5 і 25 мг. Однак зі статистичної точки зору декскетопрофену трометамолу в дозі 25 мг був вірогідно ефективнішим, ніж 12,5 мг, лише за показником СРІБ.

Порівняння пікових показників ($РІБ_{\text{макс}}$ і $ПБ_{\text{макс}}$) також показує, що всі активні методи лікування вірогідно перевершували плацебо (табл. 2). Максимальні значення цих показників були досягнуті в групі, яка приймала декскетопрофену трометамолу в дозі 25 мг. Час до досягнення $РІБ_{\text{макс}}$ і час до досягнення $ПБ_{50\%}$ був коротшим після прийому декскетопрофену трометамолу в дозах 25 мг і 50 мг, ніж після прийому кетопрофену.

Порівняння загального рейтингу ефективності препаратів наприкінці лікування свідчить про те, що всі активні методи лікування були значно ефективнішими, ніж плацебо. Оцінку «добре» або «відмінно» дали 11,1 % пацієнтів у групі, яка приймала

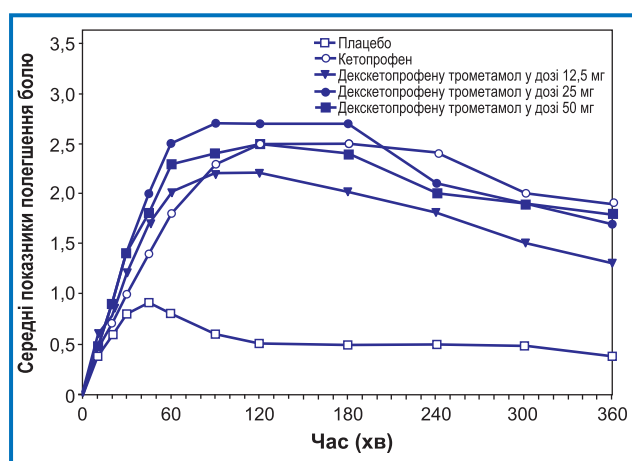


Рисунок 3. Криві залежності ефекту від часу для плацебо, кетопрофену в дозі 50 мг і декскетопрофену трометамолу в дозах 12,5; 25 і 50 мг. Середні показники полегшення болю з плином часу

плацебо, 60 % пацієнтів у групі, яка приймала кетопрофен у дозі 50 мг, і 57,5; 72,9 і 78,6 % пацієнтів у групах, які приймали декскетопрофену трометамолу в дозах 12,5; 25 і 50 мг відповідно (рис. 4).

Середній час до прийому препарату для екстреної терапії показав, що тривалість анагетичної дії була довшою після прийому декскетопрофену трометамолу в дозах 25 і 50 мг і кетопрофену в дозі 50 мг, ніж після прийому декскетопрофену в дозі 12,5 мг.

До контрольного моменту часу в 3 год лише 54 % пацієнтів, які прийняли плацебо, залишились у дослідженні, не потребуючи препарату для екстреної анагезії; для порівняння: в активних терапевтичних групах таких пацієнтів було понад 85 %. На кінець періоду спостереження частка таких пацієнтів становила 29 % у групі, яка приймала плацебо, 59 % — у групі, яка приймала декскетопрофену трометамолу у

Таблиця 2. Параметри ефективності (дані подані у вигляді середніх значень ± СВ)

Показник	Групи				
	Плацебо (N = 37)	Кетопрофен у дозі 50 мг (N = 40)	ДКП у дозі 12,5 мг (N = 41)	ДКП у дозі 25 мг (N = 40)	ДКП у дозі 50 мг (N = 42)
СРАІБ протягом 6 год (см)	-7,35 ± 15,74	10,36 ± 15,25*	7,07 ± 16,44*	11,38 ± 11,31*	11,70 ± 15,01*
СРІБ протягом 6 год	-1,92 ± 4,79	4,16 ± 4,62*	2,57 ± 4,79*	4,84 ± 4,40*,†	4,52 ± 4,78*
РІБ _{макс} (%)	29,2	72,6*	65,1*	79,5*,†	78,3*
Час до РІБ _{макс} (год)	1,1 ± 1,8	2,5 ± 1,9*	2,0 ± 1,5*	1,8 ± 1,2*	2,5 ± 1,8*
ЗПБ протягом 6 год	3,23 ± 4,77	12,16 ± 6,17*	10,20 ± 7,27*	12,61 ± 8,13*	12,30 ± 6,70*
ПБ _{макс}	1,2 ± 1,2	2,8 ± 1,2*	2,6 ± 1,2*	3,0 ± 1,0*	2,9 ± 1,0*
Час до ПБ _{50%} (год)	5,2 ± 1,5	3,1 ± 1,7*	3,6 ± 1,9*	2,9 ± 1,6*	2,7 ± 1,2*
Час до введення препарату для екстреної терапії (год)	3,6 ± 2,0	5,5 ± 1,4*,†	4,9 ± 1,6*	5,3 ± 1,3*	5,4 ± 1,1*
Відсоток пацієнтів, які залишились у дослідженні					
Через 3 год	54	90	88	93	95
Через 6 год	29	85	59	73	76

Примітки: * — $P < 0,01$ порівняно з плацебо; † — $P < 0,01$ порівняно з декскетопрофеном у дозі 12,5 мг; ДКП — декскетопрофену трометамол; СВ — стандартне відхилення; СРАІБ — сума різниць аналогової інтенсивності болю; СРІБ — сума різниць інтенсивності болю; РІБ_{макс} — максимальна різниця інтенсивності болю; ЗПБ — загальне полегшення болю; ПБ_{макс} — максимальне полегшення болю; ПБ50% — полегшення болю на 50 %.

дозі 12,5 мг, і понад 70 % пацієнтів — у групах, які приймали декскетопрофену трометамол у дозах 25 і 50 мг і кетопрофен у дозі 50 мг (табл. 2).

Переносимість

Загалом у цьому дослідженні у 28 з 210 пацієнтів було виявлено 35 НЯ (табл. 3). Частота розвитку НЯ була найвищою в групі, яка приймала плацебо (20,5 % пацієнтів), можливо, унаслідок відсутності полегшення болю. Про НЯ повідомляли 11,6 % пацієнтів у групі, яка приймала кетопрофен, і 9,1; 9,8 і 16,3 % пацієнтів у групах, які приймали декскетопрофен у дозах 12,5; 25 і 50 мг відповідно. Ці відмінності не були статистично значущими. Найчастішими НЯ, про які повідомлялося в активних терапевтичних групах, були головний біль (N = 1–4) і біль (N = 0–2). У групі, яка приймала плацебо, найчастіше повідомлялося про біль (N = 3), нудоту й блювання (N = 3). Вважалося, що такі небажані явища, як зубний біль і кровотеча, були пов’язані з хірургічною операцією. Інші НЯ включали лихоманку, тахікардію, млявість, запаморочення й слабкість. Більшість НЯ мали легкий ступінь тяжкості, але вони призвели до відмови 2 пацієнтів від подальшої участі в дослідженні (1 у групі, яка приймала плацебо, та 1 у групі, яка приймала декскетопрофен у дозі 50 мг). Під час дослідження не було виявлено серйозних НЯ, пов’язаних з введенням досліджуваного препарату.

Обговорення

Хірургічне видалення ретинованих третіх молярів є клінічно значущою моделлю болю, яка стала однією з основних моделей, що використовуються

при розробці анальгетиків [14]. Частота такої операції в дорослих молодих людей є відносно високою, а популяція пацієнтів є здоровою і, як правило, переносить її без ускладнень. Ця хірургічна операція є досить однорідною, а характер і ступінь травмизації тканин серед пацієнтів є обмеженими й порів-

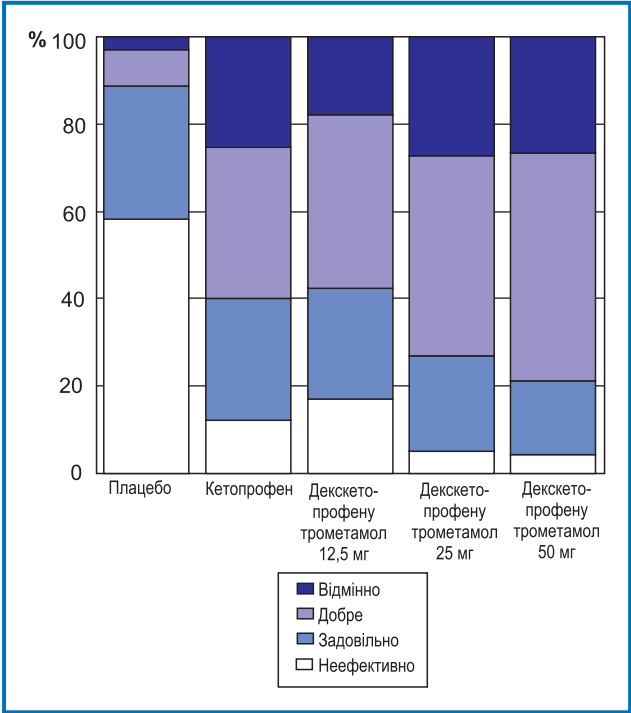


Рисунок 4. Загальна оцінка ефективності, що проводилася пацієнтами після завершення лікування

Таблиця 3. Небажані явища

	Групи				
	Плацебо (N = 39)	Кетопрофен у дозі 50 мг (N = 43)	ДКП у дозі 12,5 мг (N = 44)	ДКП у дозі 25 мг (N = 41)	ДКП у дозі 50 мг (N = 43)
Головний біль	2	3	1	2	4
Млявість/нудота/блювання	3	0	0	0	1
Запаморочення	2	1	1	0	0
Біль	3	0	1	1	2
Лихоманка	0	0	0	0	1
Тахікардія	0	0	0	0	1
Сонливість	0	0	0	1	1
Непритомність	0	0	1	0	0
Кровотеча	0	1	0	0	1
Слабкість	0	0	1	0	0
Загальна кількість [N (%)] пацієнтів з небажаними явищами	8 (20,5)	5 (11,6)	4 (9,1)	4 (9,8)	7 (16,3)

Примітка: ДКП — декскетопрофену трометамол.

нянними. З цих причин ця модель болю дозволяє вимірювати ефективність аналгезії, одночасно зводячи вплив індивідуального розкиду значень на вихідному рівні або терапевтичної відповіді до мінімуму. Це дослідження було проведено для порівняння аналгетичної ефективності трьох доз енантімерно чистого декскетопрофену трометамолу зі стандартною дозою кетопрофену й плацебо. Суб'єктивний характер болю робить обов'язковим включення групи плацебо в цю модель та обґрунтовує застосування препарату для екстреної терапії. Включення кетопрофену дозволяє безпосередньо порівнювати активність рацемату та S(+)-енантімеру й підтверджує чутливість моделі, дозволяючи проводити порівняння з іншими клінічними дослідженнями кетопрофену.

Аналгетична активність кетопрофену в моделі зубного болю була чітко встановлена. Доза 25 мг є принаймні настільки ж ефективною, як і ібупрофен у дозі 400 мг, і вірогідно більш ефективною, ніж аспірин у дозі 650 мг і кодеїн у дозі 90 мг [11–13]. Крім того, у деяких дослідженнях спостерігали взаємозв'язок «доза — відповідь» між дозами кетопрофену 25 і 100 мг [11–13]. Зовсім недавно також було продемонстровано, що в пацієнтів із зубним болем однократні п/о дози кетопрофену 12,5 мг є вірогідно ефективнішими за плацебо, хоча доза 37,5 мг демонструє більш тривалий період дії [15]. Останнім часом зростає інтерес до використання активних енантімерів замість рацематів НПЗЗ з причини можливого зменшення їх дози й розвитку меншої кількості НЯ [7]. Декскетопрофен виявляв більш потужну фармакологічну активність, ніж рацемічний кетопрофен, як у моделях *in vitro*, так і на тваринних моделях [2–4]. Крім того, подвійне сліпе дослідження окремих низьких доз декскетопрофену (3,5; 7 і 14 мг), що призначаються у вигляді солі тро-

метаміну, показало, що в пацієнтів із зубним болем у післяопераційному періоді декскетопрофен у дозах понад 7 мг має вірогідно більшу ефективність, ніж плацебо [16]. Кілька недавніх повідомлень свідчать про те, що R-енантімери деяких похідних арилпропіонової кислоти виявляють знеболювальну активність через механізми, не пов'язані з ПГ [17–19]. Фактично рандомізоване контрольоване дослідження показало, що R-кетопрофен у дозі 100 мг є настільки ж ефективним, як і ацетамінофен у дозі 1000 мг [20]. Однак аналгетичну дію цього енантімеру можна пояснити біоінверсією R- у S-кетопрофен, що було продемонстровано в здорових добровольців [5, 6].

У цьому дослідженні основний параметр ефективності, СРАІБ, показав, що декскетопрофен у дозах 12,5; 25 і 50 мг має аналогічну ефективність, як і кетопрофен у дозі 50 мг, і є значно ефективнішим, ніж плацебо. Статистично значущих відмінностей серед активних терапевтичних груп не було, хоча після прийому декскетопрофену трометамолу в дозі 25 мг порівняно з дозою 12,5 мг були отримані більш високі значення цього показника. Насправді параметр СРІБ вказував на те, що декскетопрофен у дозі 12,5 мг був менш ефективним, ніж декскетопрофен у дозі 25 мг. Важливо підкреслити, що криві залежності ефекту від часу й підсумкові величини щодо полегшення болю були майже ідентичними для декскетопрофену в дозах 25 і 50 мг. Ці дані дозволяють припустити, що в аналгетичній активності декскетопрофену трометамолу є плато на рівні дози 25 мг, що підтверджує спостереження Соорет і співавт. [11] про те, що максимальна межа аналгетичної активності в моделі зубного болю досягається за допомогою дози кетопрофену 50 мг. Незважаючи на те, що доза декскетопрофену 12,5 мг, можливо,

є менш ефективною, ніж вищі його дози, ця доза не має вірогідної різниці з дозою кетопрофену 50 мг за будь-яким із цих параметрів ефективності. Частота терапевтичної відповіді препарату порівняння в цьому дослідженні узгоджується з даними, які є в літературі: повідомляється про те, що загальна частота терапевтичної відповіді на кетопрофен у дозі 50 мг становить приблизно 70 % [13].

Фармакокінетичні дослідження на здорових добровольцях показали, що декскетопрофену трометамол має значно швидший початок дії, ніж кетопрофен (медіани становлять 0,5 і 1,25 год відповідно), що свідчить про більш швидке всмоктування декскетопрофену трометамолу порівняно з рацематом [4]. Оцінка болю з використанням показників за ВАШ показала, що анагетична активність двох вищих доз декскетопрофену трометамолу була очевидною протягом 45 хв після прийому, тоді як початок дії кетопрофену в дозі 50 мг був повільнішим. Максимальна анагетична активність відмічалася через 2 год у всіх групах, які приймали декскетопрофену трометамол, у групі ж, яка приймала кетопрофен, вона наставала пізніше — через 3 год. Ці спостереження були підтверджені оцінками ІБ і ПБ за ВРШ і часом досягнення пікових показників. Параметри анагетичної ефективності показали, що тривалість активності декскетопрофену в дозах 25 і 50 мг була подібною до такої в кетопрофену в дозі 50 мг (до 6 год), проте активність найнижчої дози декскетопрофену знижувалася швидше.

Дослідження з однократним введенням дають обмежену інформацію про профіль НЯ препаратів. Однак частота розвитку НЯ у групах, які отримували активне лікування, вірогідно не відрізнялася. Декскетопрофену трометамол у дозах, що використовувались у дослідженні, переносився принаймні настільки ж добре, як і кетопрофен у дозі 50 мг.

На завершення слід сказати, що декскетопрофен є високоефективним анагетичним засобом для лікування болю після екстракції ретинованих третіх молярів. Дози 25 і 50 мг мали більш швидкий початок дії і викликали більш виражену й більш тривалу анагезію, ніж доза 12,5 мг. Оптимальна доза декскетопрофену трометамолу для пацієнтів, які страждають від зубного болю в післяопераційному періоді, становить 25 мг. Початок полегшення болю при прийомі всіх доз декскетопрофену трометамолу був швидшим, ніж із застосуванням кетопрофену в дозі 50 мг. Усі дози декскетопрофену трометамолу добре переносилися.

Список літератури

1. Veys E.M. 20 years' experience with ketoprofen. *Scand. J. Rheumatol. Suppl.* 1991. 90. 1-44.
2. Hayball P.J., Nation R.L., Bochner F. Enantioselective pharmacodynamics of the nonsteroidal anti-inflammatory drug ketoprofen: in vitro inhibition of human platelet cyclooxygenase activity. *Chirality*. 1992. 4. 484-487.
3. Suesa N., Fernandez M.F., Gutierrez M., Rufat M.J., Rotllan E., Calvo L., Mauleon D., Carganico G. Stereoselective cyclooxy-

genase inhibition in cellular models by the enantiomers of ketoprofen. *Chirality*. 1993. 5. 589-595.

4. Mauleón D., Artigas R., Garda M.L., Carganico G. Pre-clinical and clinical development of dexketoprofen. *Drugs*. 1996. 52 (Suppl. 5). 34-46.

5. Gich I., Bayes M.J., Barbanoj M.J. et al. Bioinversion of R(-)-ketoprofen after oral administration in healthy volunteers. *Clin. Drug Invest.* 1996. 11. 347-353.

6. Rudy A.C., Liu Y., Brater C., Hall S.D. Stereoselective pharmacokinetics and inversion of (R)-ketoprofen in healthy volunteers. *J. Clin. Pharmacol.* 1998. 38. 3S-10S.

7. Evans A.M. Enantioselective pharmacodynamics and pharmacokinetics of chiral non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1992. 42. 237-256.

8. Palomar A., Cabre M., Ginesta J., Mauleón D., Carganico G. Resolution of rac-ketoprofen esters by enzymatic reactions in organic media. *Chirality*. 1993. 5. 320-328.

9. Carganico G., Mauleón D., Garda M.L. A novel arylpropionic derivative, its method of preparation and its application as an analgesic. *Patent W09411332*, 1994.

10. Cooper S.A., Beaver W.T. A model to evaluate mild analgesics in dental pain. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1976. 20. 241-250.

11. Cooper S., Gelb S.B., Maggio Cavaliere M.B., Cohn P., Dyer C. An analgesic relative potency assay comparing ketoprofen and aspirin in postoperative dental pain. *Adv. Ther.* 1984. 1. 410-418.

12. Mehlich D., Frakes L., Cavaliere M.B., Gelman M. Double-blind parallel comparison of single oral doses of ketoprofen, codeine and placebo in patients with moderate to severe dental pain. *J. Clin. Pharmacol.* 1984. 24. 486-492.

13. Cooper S.A., Berrie R., Cohn P. Comparison of ketoprofen, ibuprofen and placebo in a dental surgery pain model. *Adv. Ther.* 1988. 5. 43-53.

14. Forbes A.J. Oral surgery. Max M.B., Portenoy R.K., Laska E.M. (eds). *Advances in Pain Research and Therapy*. Vol. 18. *The Design of Analgesic Clinical Trials*. New York: Raven Press, 1991. 347-374.

15. Levin L.M., Cooper S.A., Betts N.J., Wedell D., Hermann D.G., Lamp C., Secreto S.A., Hersh E.V. Ketoprofen dental pain study. *J. Clin. Dentistry*. 1997. 4. 103-106.

16. Gay C., Planas E., Donado M., Martinez J.M., Artigas R., Torres F., Mauleón D., Carganico G. Analgesic efficacy of low doses of dexketoprofen in the dental pain model. A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Clin. Drug Invest.* 1996. 11. 320-330.

17. Geisslinger G., Ferreira S.H., Menzel S., Schlott D., Brune K. Antinociceptive actions of R(-)-flurbiprofen—a non-cyclooxygenase inhibiting 2-arylpropionic acid in rats. *Life Sci.* 1994. 54. 173-177.

18. Lotsch J., Geislinger G., Mohammadian P., Brune K., Kobal G. Effects of flurbiprofen enantiomers on pain-related chemosomatosensory evoked potentials in human subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1995. 40. 339-346.

19. Geisslinger G., Schaible H.G. New insights into the site and mode of antinociceptive action of flurbiprofen enantiomers. *J. Clin. Pharmacol.* 1996. 36. 513-520.

20. Cooper S.A., Reynolds D.C., Reynolds B., Hersh E.V. Analgesic efficacy and safety of (R)-ketoprofen in postoperative dental pain. *J. Clin. Pharmacol.* 1998. 38. 118-188.

Оригінал статті надрукований у
J. Clin. Pharmacol. 1998. 38. 46S-54S ■

Mark McGurk¹, Paul Robinson², Vairavapillai Rajayogeswaran¹, Massimo DeLuca³, Alessandro Casini³, Remei Artigas⁴, Genis Munoz⁴, David Mauleon⁴

¹Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Guy's Hospital, London, UK

²Lewisham Hospital, London, UK

³Menarini Ricerche, Florence, Italy

⁴R&D Department, Laboratories Menarini, S.A. Barcelona, Spain

Clinical Comparison of Dexametopfen Trometamol, Ketoprofen, and Placebo in Postoperative Dental Pain

Abstract. The efficacy and tolerability of single doses of dexametopfen trometamol 12.5 mg, 25 mg, and 50 mg and ketoprofen 50 mg were compared in this double-blind, randomized, placebo-controlled study of 210 patients with moderate to severe pain after removal of one mandibular impacted third molar tooth. Pain intensity and pain relief were monitored for 6 h after administration of medication using visual analogue and verbal rating scales. All four active treatments were significantly more effective than placebo ($P < 0.001$). Dexametopfen 25 mg and 50 mg produced an analgesic effect within 30 min of administration and their effect persisted for 6 h. Ketoprofen 50 mg produced a level of analgesia similar to those of the higher doses of dexametopfen trometamol,

but it had a slower onset. The 12.5-mg dose of dexametopfen trometamol was significantly superior to placebo but produced a lower level and shorter duration of analgesia compared to the other active treatments. There were no significant differences between 25 and 50 mg of dexametopfen trometamol in any measure of analgesic efficacy. No serious adverse events were observed and there were no significant differences in the incidence of adverse events among treatment groups. These results demonstrate that dexametopfen trometamol 25 mg is at least as effective as the racemic ketoprofen 50 mg in the treatment of postsurgical dental pain. The more rapid onset of action compared to ketoprofen suggests that dexametopfen trometamol is more appropriate for treatment of acute pain.

Mark McGurk¹, Paul Robinson², Vairavapillai Rajayogeswaran¹, Massimo DeLuca³, Alessandro Casini³, Remei Artigas⁴, Genis Munoz⁴, David Mauleon⁴

¹Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Guy's Hospital, London, UK

²Lewisham Hospital, London, UK

³Menarini Ricerche, Florence, Italy

⁴R&D Department, Laboratories Menarini, S.A. Barcelona, Spain

Сравнение клинической эффективности декскетопрофена трометамола, кетопрофена и плацебо относительно уменьшения интенсивности послеоперационной зубной боли

Резюме. В этом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием 210 пациентов, которые испытывали боль умеренной и сильной интенсивности после экстракции одного третьего моляра нижней челюсти, сравнивали эффективность и переносимость декскетопрофена трометамола 12,5; 25 и 50 мг и кетопрофена 50 мг при их однократном приеме. Интенсивность боли и ее уменьшение контролировали в течение 6 часов после приема препаратов с помощью визуальных аналоговых и вербальных шкал оценки. Все четыре активных метода лечения были достоверно эффективнее плацебо ($p < 0,001$). Декскетопрофен в дозах 25 и 50 мг демонстрировал развитие анальгетического эффекта в течение 30 мин после приема, и его действие продолжалась в течение 6 часов. Выраженность эффекта кетопрофена в дозе 50 мг была такой же, как и у вышеупомянутых доз декскетопрофена трометамола, но начало действия кетопрофена было медленным. Эффективность

декскетопрофена трометамола в дозе 12,5 мг достоверно превосходила плацебо, но эта доза обеспечивала низкий уровень и меньшую продолжительность анальгезии по сравнению с другими дозами декскетопрофена и кетопрофеном. Достоверных различий между дозами декскетопрофена трометамола 25 и 50 мг по любым показателям эффективности относительно обезболивания не было. В исследуемых группах не наблюдалось серьезных нежелательных явлений и не было достоверных различий в частоте их развития. Эти результаты показывают, что при лечении послеоперационной зубной боли декскетопрофена трометамол в дозе 25 мг является по крайней мере столь же эффективным, как и рацемический кетопрофен в дозе 50 мг. Более быстрое начало действия декскетопрофена трометамола по сравнению с кетопрофеном свидетельствует о том, что применение декскетопрофена трометамола является более целесообразным для лечения острой боли.

Ніконов А.Ю.¹, Бреславець Н.М.¹, Смірнова О.Л.², Мусієнко В.Г.¹, Житомирський А.О.¹¹Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна²Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут», м. Харків, Україна

Перспективи використання препаратів на основі наночастинок золота в реабілітації стоматологічних пацієнтів

Резюме. У даній роботі проведено дослідження антимікробної та антимікотичної дії суспензії на основі наночастинок золота розміром 5–70 нм при реабілітації стоматологічних пацієнтів. Ця речовина отримана на кафедрі технічної електрохімії Національного технічного університету «Харківський політехнічний інститут» як водна суспензія. Отримані результати свідчать про широкий спектр антимікробної та антимікотичної дії водної суспензії на основі наночастинок золота.

Ключові слова: наночастинок золота; мікробіоценоз; антимікробна активність; антимікотична активність

Вступ

Сучасні тенденції у стоматології потребують від лікарів володіння новітніми технологіями. Але для всього нового необхідний час на зародження теорії, розроблення, дослідження, докази, статистику, і всі ці етапи — перед тим, як нові розробки отримають свого практичного виконавця.

Вивчення та застосування наночастинок золота в біомедичних цілях, а саме в стоматології, безперечно, є кроком у майбутнє.

Більшість бактерій порожнини рота існують як специфічно організовані біоплівки, а не як планктонні клітини. Поверхня біоплівки здатна утворювати речовини, що можуть нейтралізувати дію антибіотиків та інактивувати реакції імунної системи організму людини [1–4].

Авторами доведено, що будь-які наявні в порожнині рота ортопедичні конструкції — це додаткові місця для колонізації біоплівки. Так, мікрофлору нальоту на часткових знімних протезах становлять коки, ентеробактерії, дріжджеподібні гриби роду *Candida* та ін., показники яких зростають зі збільшенням термінів користування протезами. Спостерігаються тісні взаємозв'язки між зміною мікробіоценозу ротової порожнини та матеріалом базису протезу, технологією виготовлення, вмістом залишкового мономера та ін. [5, 6].

А біоплівка на зубах при хірургічному втручанні з приводу імплантації може бути перенесена на імплантат. Це призводить до більш високого ризику виникнення періімплантного мукозиту та періімплантиту. При накопиченні бактеріальної біоплівки відбувається перехід до більш агресивних форм запалення періімплантних тканин і зміщення його в апікальному напрямку [7].

Тому ми звернули нашу увагу на необхідність розроблення і застосування препарату на основі наночастинок золота, який водночас буде активним проти багатьох видів патогенних мікроорганізмів і грибів, мати низьку токсичність і хорошу переносимість організмом людини.

Наночастинок золота здатні пригнічувати ріст патогенності грампозитивних і грамнегативних бактерій, а також збільшувати їх антибіотикочутливість. Наночастинок золота змінюють неспецифічні імунні реакції організму, інгібують моноцит-індуковану проліферацію лімфоцитів, але залишаються нетоксичними для організму людини [8, 9].

Тому нами було проведено експериментальне дослідження з вивчення чутливості *Staphylococcus aureus*, *E.coli*, а також грибів роду *Candida albicans* до водної суспензії на основі наночастинок золота.

Матеріали та методи

Були вивчені *in vitro* антимікробні та антимікотичні властивості суспензій, що містять наночастинки золота, щодо референтних штамів мікроорганізмів, які були отримані в лабораторії Державного підприємства «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечнікова Національної академії медичних наук України».

Як тест-штами мікроорганізмів були використані штами *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *E.coli* (ATCC 25922), *Candida albicans* (ATCC 885/653) та змішана мікрофлора порожнини рота.

На даному етапі дослідження були використані суспензії із вмістом наночастинок золота, отримані на кафедрі технічної електрохімії Національного технічного університету «Харківський політехнічний інститут». З усіх можливих реагентів на іони золота (Au³⁺), що мають відновні властивості, були вибрані саме ті, які є найбезпечнішими для організму людини.

Розмір наночастинок золота в досліджуваних розчинах:

- суспензія № 1 — 5–6 нм;
- суспензія № 2 — 20–25 нм;
- суспензія № 3 — 60–70 нм;
- суспензія № 4 — іонне золото.

Системи № 1, 2, 3 є водними суспензіями на основі нанорозмірних частинок золота з нейтральним зарядом. В усіх суспензіях вміст золота становить 2,5 мг/л.

Визначення чутливості *S.aureus*, *E.coli* та змішаної флори проводили методом «колодязів» (використовували інокулюм мікроорганізмів 0,5 McFarland). Після інкубації чашок Петрі з посівом бактеріальних суспен-

зій протягом 24 годин при температурі 37 °С оцінювали наявність росту мікроорганізмів навколо лунки з речовиною, що досліджується.

Визначення чутливості *Candida albicans* проводили шляхом посіву матеріалу у чашках Петрі, що вміщували живильні середовища (середовище Сабуро на живильній воді). Після інкубації чашок Петрі з посівом бактеріальних суспензій протягом 48–72 годин при температурі 37 °С оцінювали наявність росту мікроорганізмів навколо лунки з речовиною, що досліджується.

Оцінку антибактеріальної ефективності проводили за такими критеріями:

- незначний антибактеріальний ефект — 11–14 мм;
- помірно виражений антибактеріальний ефект — 15–19 мм;
- високий антибактеріальний ефект — 20–40 мм.

Результати

Результати досліджень (рис. 1) свідчать про те, що суспензія № 4 не проявляє антибактеріальну та антимікотичну активність щодо всіх досліджуваних референтних тестових штамів мікроорганізмів. Суспензії № 1, 2, 3 проявляють виражену активність як до *Staphylococcus aureus* і *E.coli*, так щодо грибів роду *Candida albicans*.

У роботі також була досліджена антибактеріальна активність наночастинок золота щодо змішаної мікрофлори, виділеної з порожнини рота у стоматологічних пацієнтів, які використовують знімні протези.

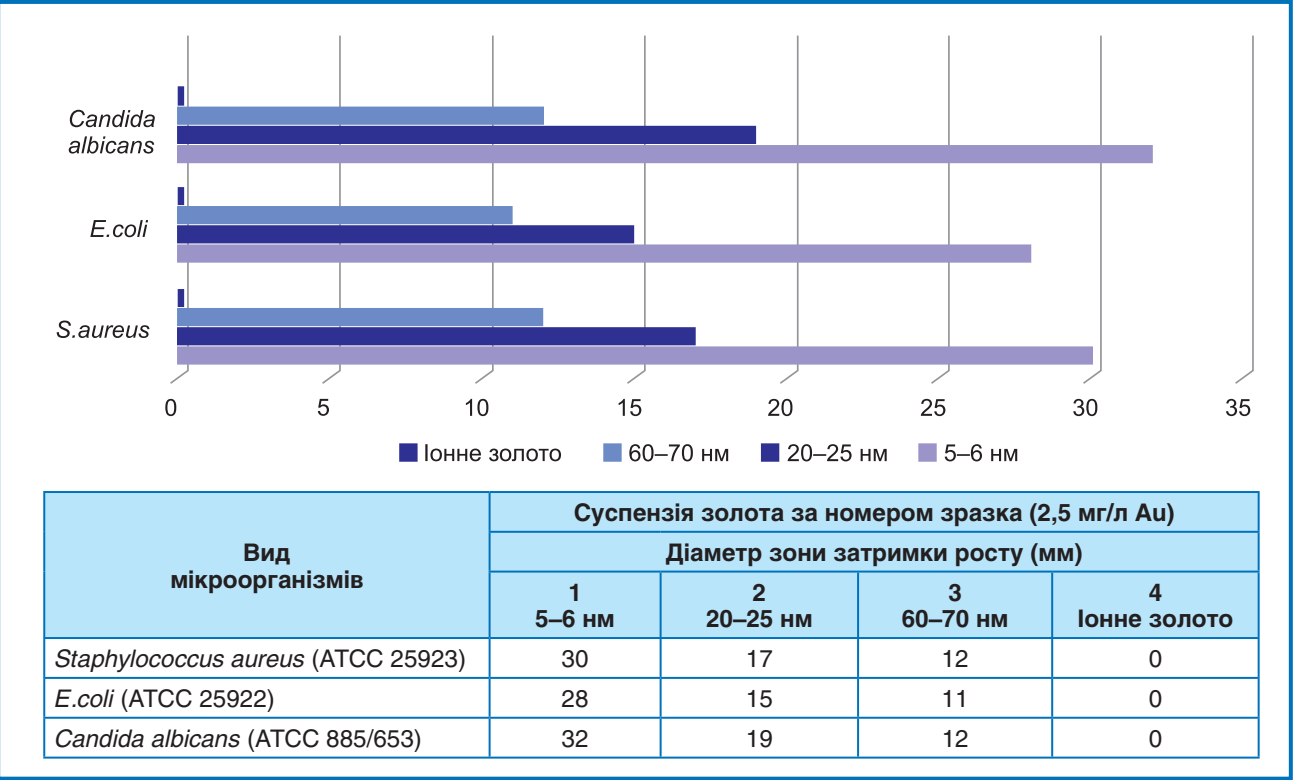


Рисунок 1. Активність досліджуваних зразків суспензій з наночастинками золота щодо референтних тестових штамів мікроорганізмів

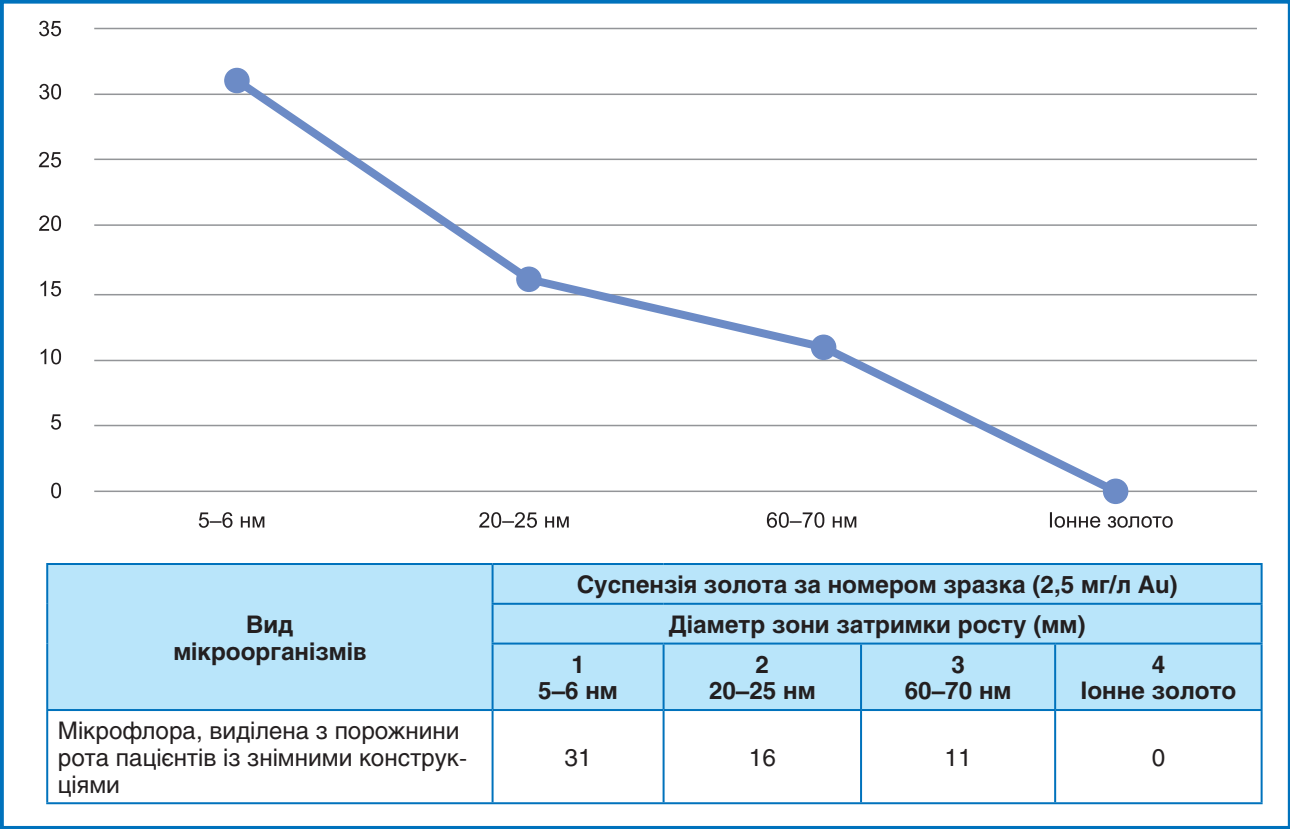


Рисунок 2. Антимікробна дія досліджуваних зразків суспензій з наночастинками золота на змішану мікрофлору порожнини рота пацієнтів із знімними конструкціями

Як видно з даних, наведених на рис. 2, при дослідженні чутливості змішаної мікрофлори порожнини рота до суспензій золота зразки за № 1, 2, 3 показали виражену антибактеріальну активність. Суспензія № 4 не проявляє антибактеріальну активність щодо мікрофлори порожнини рота. Зони затримки росту корелюють з даними, отриманими при дослідженні референтних штамів бактерій.

Таким чином, було з'ясовано, що практично всі зразки суспензій наночастинок золота тією чи іншою мірою проявляють чутливість як до референтних тестових штамів мікроорганізмів, так і до змішаної мікробної флори пацієнтів із знімними протезами, а саме: суспензія № 1 чинить антимікробну дію щодо *S.aureus* на 75 %, *E.coli* — на 70 %, *Candida albicans* — на 80 %, змішаної мікрофлори — на 77,5 %; суспензія № 2: *S.aureus* — на 42,5 %, *E.coli* — на 37,5 %, *Candida albicans* — на 47,5 %, змішаної мікрофлори — 40 %; суспензія № 3: *S.aureus* — на 30 %, *E.coli* — на 27,5 %, *Candida albicans* — на 30 %, змішаної мікрофлори — на 27,5 %.

Висновки

Отже, можна стверджувати, що дія наночастинок золота істотно змінюється при зменшенні часточок. Результати проведеного нами дослідження збігаються з висновками О.Б. Ткач і А.В. Рибачук, в роботах яких показаний високий рівень і широкий спектр антимікробної й антимікотичної дії наночастинок золота

та срібла, зниження ступеня розвитку дисбіозу в порожнині рота, відсутність токсичної дії на структуру та функцію життєво важливих органів при тривалому введенні та біосумісність препаратів на основі наночастинок золота з організмом людини. Але в нашому дослідженні ми використовували інший метод отримання суспензій наночастинок, що відрізняється спрощеною методикою виготовлення препарату. Дані результати свідчать про значну перспективу розвитку нанотехнологій та їх застосування в різних галузях стоматології.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Лобань Г.А., Фаустова М.О., Ананьєва М.М., Басараб Я.О. Властивості мікроорганізмів, що формують біоплівку порожнини рота. Запорізький медичний журнал. 2019. Т. 21. № 3(114). С. 391-396.

2. Кутузова Г.А. Обоснование использования наноматериалов в антисептической практике: автореферат. Краснодар: ФГБОУ ВПО «Кубанский ГАУ», 2013. 20 с

3. Савичук Н.О. Колонізаційна резистентність порожнини рота. Український медичний часопис. 2012. С. 57-63.

4. HOMD [електронний ресурс]: Human Oral Microbiome Database. Режим доступу: <http://www.homd.org>

5. Баріло О.С., Юр А.М., Фурман Р.Л. Ефективність використання часткових знімних протезів з антибактеріальним

лаковим покриттям. *Современная стоматология*. 2017. № 4. С. 58-61.

6. Палков Т.А. Особливості ортопедичного лікування хворих на протезний стоматит: автореф. дис... на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.22 «стоматологія». Львів, 2000. 15 с.

7. Шварц Ф., Бекер Ю. Перимплантит. Этиология, диагностика и лечение. *ГалДент*, 2014. 300 с.

8. Борисенко А.В., Левицкий А.П., Ткач О.Б. Влияние оральных аппликаций силикагеля, содержащего наночастицы золота или серебра, на степень дисбиоза десны крыс после

воздействия липополисахарида. *Вісник стоматології*. 2013. № 3. С. 2-4.

9. Маланчук В.О., Рибачук А.В. Перспективи у застосуванні наночастинок срібла для профілактики запальних захворювань при хірургічних втручаннях на щелепно-лицевій ділянці у дітей. *Вісник стоматології*. 2010. № 2. С. 24-25.

Отримано/Received 02.02.2021

Рецензовано/Revised 10.02.2021

Прийнято до друку/Accepted 20.02.2021 ■

Information about authors

Nikonov A.Yu., Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine
Breslavets N.M., Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine
Smirnova O.L., National technical university «Kharkiv Polytechnic Institute», Kharkiv, Ukraine
Musienko V.G., Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine
Zhytomyrskyi A.O., Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

A.Yu. Nikonov¹, N.M. Breslavets¹, O.L. Smirnova², V.G. Musienko¹, A.O. Zhytomyrskyi¹

¹Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

²National Technical University "Kharkiv Polytechnic Institute", Kharkiv, Ukraine

The perspectives of using gold nanoparticles-based drugs in the rehabilitation of dental patients

Abstract. This article studied the antimicrobial and antifungal effect of gold nanoparticles-based suspensions with a size of 5–70 nm in the rehabilitation of dental patients. This substance was synthesized at the Department of Technical Electrochemistry of the National Technical University "Kharkiv Polytechnic Institute"

as an aqueous suspension. The results obtained proved a wide range of antimicrobial and antifungal effects of the gold nanoparticles-based aqueous suspension.

Keywords: gold nanoparticles; microbiocenosis; antimicrobial activity; antimycotic activity

Никонов А.Ю.¹, Бреславец Н.М.¹, Смирнова О.Л.², Мусиенко В.Г.¹, Житомирский А.А.¹

¹Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина

²Национальный технический университет «Харьковский политехнический институт», г. Харьков, Украина

Перспективы использования препаратов на основе наночастиц золота в реабилитации стоматологических пациентов

Резюме. В данной работе проведено исследование антимикробного и антимикотического действия суспензии на основе наночастиц золота размером 5–70 нм при реабилитации стоматологических пациентов. Это вещество получено на кафедре технической электрохимии Национального технического университета «Харьковский политехнический

институт» как водная суспензия. Полученные результаты свидетельствуют о широком спектре антимикробного и антимикотического действия водной суспензии на основе наночастиц золота.

Ключевые слова: наночастицы золота; микробиоценоз; антимикробная активность; антимикотическая активность

УДК 617.52-089.5(075.8)

Моргунський М.В.

Medical Affairs, Dr. Reddy's Laboratories Ltd., м. Київ, Україна

Застосування знеболювання кеторолаком у стоматології і переваги його ородисперсної форми — Кеторол Експрес

Резюме. Мета роботи: зробити огляд застосування кеторолаку в лікуванні післяопераційного болю в стоматології, зокрема болю, пов'язаного з хірургічним видаленням третього моляра. **Результати.** Дослідження застосування кеторолаку в умовах «практики реального світу» доповнюють і підтверджують результати системного огляду й метааналізу. Кеторолак має виражену анальгетичну дію, а також протизапальну й жарознижувальну активність. **Висновки.** Швидкість ефекту полегшення болю кеторолаком може бути збільшена застосуванням його сучасної ородисперсної форми — препарату Кеторол Експрес.

Ключові слова: нестероїдні протизапальні засоби; кеторолаку трометамол; післяопераційний біль; видалення третього моляра; хірургічна екстракція зуба мудрості; метааналіз; рандомізовані клінічні дослідження; ородисперсна таблетка; Кеторол Експрес



Кеторолак є класичним нестероїдним протизапальним засобом (НПЗЗ), що має виражену анальгетичну (знеболюючу) дію, а також виявляє протизапальну й жарознижувальну активність і діє шляхом пригнічення синтезу циклооксигенази (ЦОГ) обох ізоформ (ЦОГ-1 і ЦОГ-2). Це протидіє утворенню в організмі простагландинів, що сприяють виникненню запалення, лихоманки й болю. За силою анальгезуючого ефекту кеторолак можна порівняти з морфіном. На протипагу опіоїдам кеторолак не впливає на опіатні рецептори, не пригнічує дихання, не викликає медикаментозної залежності, не чинить седативної або анкісіолітичної дії.

Застосування кеторолаку добре вивчене в медицині, зокрема в сегменті болю, пов'язаному з оперативним втручанням [1].

Також застосування кеторолаку добре вивчене в стоматології. Накопичений досвід, узагальнений у міжнародних індексованих публікаціях, був відображений у нещодавньому системному огляді рандомізованих клінічних досліджень і метааналізі щодо використання НПЗЗ (у тому числі кеторолаку) для знеболювання в стоматології після видалення третього моляра [2]. Група авторів за результатами трьохетапної оцінки дійшла наступних висновків.

Комбінування анальгетиків різних класів може забезпечити додатковий анальгетичний ефект і сприяє зменшенню частоти виникнення побічних ефектів порівняно із застосуванням єдиного препарату. Комбінація знеболюючих засобів може забезпечити різні механізми дії, що дає мульти-модальний протибольовий ефект більш широкого спектра. Отже, комбінування анальгетиків дозволяє отримати потенційний синергетичний ефект. Використання комбінації знеболюючих препаратів приводить до зниження використовуваних доз кожного лікувального засобу, що результується у вірогідно меншій частоті побічних ефектів.

Застосовування в комбінаціях ноцицептивних анальгетиків відповідає рекомендаціям Всесвітньої організації охорони здоров'я, Американського

© «Oral and General Health», 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Моргунський М.В., Dr. Reddy's Laboratories Ltd., БЦ «Європа», Столичне шосе, 103, офіс 11А, 11 поверх, м. Київ, 03131, Україна; e-mail: Mykhaylo.Morgunskyy@drreddys.com
For correspondence: Mykhaylo Morgunskyy, Dr. Reddy's Laboratories Ltd., BC "Europe", 11 floor, office 11A, 103, Stolychne Shose, 03131, Kyiv, Ukraine; e-mail: Mykhaylo.Morgunskyy@drreddys.com

товариства болю (APS) і Американського коледжу ревматології (ACR).

Модель гострого післяопераційного болю в зубах дозволяє відмінно вивчати ефект знеболювання, зокрема при виснажуючому болі. Хірургічне видалення третього моляра (зуба мудрості) є рекомендованою міжнародними керівництвами для клінічних досліджень моделлю вивчення ефективності моно- або комбінованих анальгетиків.

За результатами систематичного огляду китайських дослідників Ау і співавт., знеболюючі комбінації НПЗЗ або ацетамінофену й опіоїдів перевершували монотерапію за анальгетичним ефектом. З іншого боку, побічні ефекти виникали частіше при використанні зазначених комбінацій при гострому післяопераційному болі.

Автори не роблять однозначних висновків щодо того, яка комбінована аналгезія ближча до ідеальної, оскільки, незважаючи на використання великої кількості різних комбінацій, усе ж бракує доказів щодо того, яка комбінація анальгетиків і в яких дозуваннях препаратів є кращою щодо ефективності знеболювання й клінічної безпеки.

Досвід медицини розвинутих країн завжди в першу чергу привертає увагу лікарів усього світу. Стосовно післяопераційного знеболювання в стоматології, безумовно, цікавим є резюме канадської організації CADTH, що є незалежною професійною медичною організацією в галузі охорони здоров'я, яка відповідає за надання медичної допомоги в Канаді, відповідно до об'єктивних доказових даних [3].

Згідно з останнім рапортом/рекомендаціями CADTH (2018), на основі аналізу п'яти систематичних оглядів, 22 рандомізованих контрольованих досліджень і семи нерандомізованих досліджень (достатньо доброї методологічної якості) були визначені референтні дослідження (34) клінічної ефективності нестероїдних протизапальних засобів або ацетамінофену в лікуванні болю в пацієнтів, які перенесли хірургічну екстракцію третього моляра.

Зокрема, серед цих досліджень описані такі.

Д-р Еспіноза та співавт. у 2016 році дослідили використання в пацієнтів після видалення третього моляра (N = 30) таких препаратів: кеторолак плюс плацебо проти трамадолу плюс плацебо (для маскування внутрішньом'язового або перорального прийому). Кінцеві точки дослідження стосувалися ефективності й безпеки застосування (використовували шкали VAS і UAC). Згідно з результатами дослідження, преємптивне застосування кеторолаку в ефективній терапевтичній дозі надавало кращий знеболюючий ефект, що перевищував такий при прийомі 50 мг трамадолу.

Інше сучасне дослідження (Моні та співавт., 2016) порівнювало застосування кеторолаку при екстракції зуба мудрості з диклофенаком. Обидва препарати вводили внутрішньом'язово. Згідно з результатами, пацієнти в обох групах (N = 50) досягали однаково подовженого безбольового періоду.

В іншому дослідженні ефективності (Гопалраджу та співавт., 2014) 40 пацієнтів після хірургічної екстракції третього моляра також отримували трамадол або кеторолак. Автори відзначили, що введення кеторолаку 30 мг внутрішньовенно зменшувало ступінь тяжкості післяопераційних ускладнень, сприяло безсимптомному перебігу післяопераційного періоду.

Вибране нерандомізоване дослідження (Шах і співавт., 2017 р.; 32 пацієнти) порівнювало застосування після операційного видалення третього моляра анальгетиків кеторолаку й тапентадолу. Результати цього дослідження вказують на відсутність статистично значущих відмінностей між групами лікування. Однак, зазначають автори, кеторолак виявився більш ефективним з огляду на швидкість полегшення болю порівняно з тапентаолом (що є опіоїдним анальгетиком центральної дії класу бензеноїдів).

За результатами проаналізованих клінічних досліджень канадські експерти визначили, що, згідно з результатами великої кількості досліджень, НПЗЗ є ефективними анальгетиками. Їх використання не призводить до виникнення серйозних побічних явищ при застосуванні пацієнтам, яким видалили третій мольар.

Нещодавнє дослідження застосування кеторолаку в умовах «практики реального світу» також підтверджує ефективність застосування препарату після операції з видалення третього моляра та відзначає, що при застосуванні кеторолаку пацієнтам після видалення зуба досягається більш ефективна протизапальна дія порівняно з німесулідом, спостерігається тенденція до більш широкого розкриття рота, був меншим післяопераційний набряк (набряк був більшим у пацієнтів, які отримували німесулід, порівняно з пацієнтами, які отримували кеторолак) [4].

Метою цього нерандомізованого дослідження «реальної практики» була оцінка ефективності застосування німесуліду в дозі 100 мг і кеторолаку в дозі 10 мг для лікування болю й зменшення набряку і спазму жувальних м'язів у пацієнтів, які перенесли хірургічне втручання на третьому молярі.

Усього в дослідження були включені 42 пацієнти, їх розподілили на дві групи для використання німесуліду або кеторолаку. Препарати приймали перорально відразу після операції, далі — двічі на добу. Показники інтенсивності болю (за візуальною аналоговою шкалою), ступінь набряку й спазму жувальних м'язів оцінювали й порівнювали через 6, 12, 24, 48 і 72 год після хірургічного втручання. Як було зазначено, кеторолак продемонстрував протибольову ефективність у всі досліджені проміжки часу й протизапальну активність, що перевищувала таку в німесуліді.

Завдяки розвитку технологій фармацевтичної промисловості лікувальні переваги кеторолаку можуть бути використані в стоматологічній практиці із застосуванням такої удосконаленої системи пероральної доставки ліків, як ородисперсні таблетки (ОДТ; Orodispersible tablets, ODTs).

ОДТ-форми можуть вважатися одним з досить великих винаходів серед усіх нових систем доставки ліків. Їх упровадження допомогло покращити комплаєнс пацієнта, зручність застосування, біодоступність і прискорити початок дії [5].

Ородисперсні таблетки кеторолаку доступні для лікування болю в Україні за фактом реєстрації препарату Кеторол Експрес [6].

Застосування ородисперсних таблеток, крім сприяння швидшому початку знеболювання, здатне вирішувати проблеми введення препаратів пацієнтам, які мають порушення ковтання (наприклад, літні люди; постраждали від інсульту; лежачі пацієнти; психіатричні пацієнти й пацієнти з неврологічними порушеннями; нездатні жувати, наприклад, через запальний процес у роті або втрату зубів; ті, хто страждає від дисфагії).

З практичної точки зору розчинні в ротовій порожнині таблетки дозволили покращити комплаєнс «зайнятих» пацієнтів, оскільки особливості лікарської форми ОДТ дозволяють обійтися без запивання таблетки водою, отже, таблетку пацієнту зручно приймати за різних обставин. Споживачеві комплаєнсу сприятиме і м'ятний смак таблеток Кеторол Експрес, що добре маскує зазвичай гіркий, «хімічний» присмак простих пресованих таблеток НПЗЗ, не покритих оболонкою.

Препарат Кеторол Експрес має власну доказову базу. Зокрема, при стоматологічних втручаннях в оригінальному дослідженні було показано, що знеболююча дія препарату Кеторол Експрес розвивається менше ніж за 10 хвилин [7]. Цікаво, що на третій день застосування знеболюючий ефект таблеток Кеторол Експрес розвивався на 33 % швидше, ніж у перший день застосування; також на третій день прийому препарату Кеторол Експрес зросла на 15 % тривалість знеболюючого ефекту після стоматологічних втручань [7].

На швидкість дії препарату впливає і використання власної патентованої технології компанії Dr. Reddy's Laboratories Ltd. [8]. Патент описує спосіб знеболювання фармацевтичною формою кеторолаку, що швидко дезінтегрується і при пероральному застосуванні забезпечує знеболюючу концентрацію в плазмі крові менше ніж за 10 хвилин.

Швидкий початок ефективного лікування болю залежатиме від досягнення початкової високої швидкості всмоктування кеторолаку. Також для досягнення знеболювання важливий рівень загальної абсорбції, від якого залежить швидкість досягнення мінімальної ефективної концентрації і знеболюючої концентрації препарату в плазмі крові. Знеболююча концентрація кеторолаку триметаміну в плазмі крові була визначена як 370 нг/мл [9].

Розробники патенту зазначають, що, крім досягнення ефективної знеболюючої концентрації, важливе її підтримання в часі й забезпечення високих значень концентрації у відповідній частині площі під кривою (AUC), що не було реалізовано в індустрії до даного винаходу.

Розробка технології ородисперсної таблетки Кеторол Експрес допомогла вирішити цю проблему й завершилася впровадженням на ринок препарату, що розвиває знеболюючий ефект менше ніж за 10 хвилин після застосування. Препарат Кеторол Експрес на сьогодні перший і єдиний в Україні препарат кеторолаку у формі таблеток, що диспергуються в ротовій порожнині [10].

Висвітлений у міжнародній і вітчизняній літературі досвід, що починає накопичуватися з початком використання кеторолаку в ородисперсній формі, стане в нагоді практичному лікарю при виборі знеболювання після стоматологічних втручань.

Кеторол Експрес показаний для короткочасного (не більше ніж 5 днів) лікування болю помірної інтенсивності, а також гострого болю різного походження, включно з післяопераційним болем.

Список літератури

1. De Oliveira G.S. Jr, Agarwal D., Benzon H.T. *Perioperative Single Dose Ketorolac to Prevent Postoperative Pain: A Meta-Analysis of Randomized Trials. Pain Medicine. 2012. Vol. 114. № 2.*
2. Au A.H.Y., Choi S.W., Cheung C.W., Leung Y.Y. *The Efficacy and Clinical Safety of Various Analgesic Combinations for Post-Operative Pain after Third Molar Surgery: A Systematic Review and MetaAnalysis. PLoS ONE. 2015. 10(6). e0127611. doi:10.1371/journal.pone.0127611.*
3. Seal K., Wright M.D. *Analgesics for Surgical Third Molar Extraction: Clinical Effectiveness and Guidelines. Ottawa: CADTH, 2018 Apr (CADTH rapid response report: summary of abstracts).*
4. Chaudhary B. et al. *Comparison of nimesulide and ketorolac in control of pain, swelling, and trismus following extraction of impacted third molar. J. Nepal Dent. Assoc. 2020. 20(31). 79-87.*
5. Kakar S., Singh R., Kumar S. *Orodispersible tablets: an overview. MOJ Proteomics & Bioinformatics. 2018. Vol. 7. Issue 3.*
6. *PC ЛЗ Кеторол Експрес № UA/18105/01/01, Наказ МОЗ України від 23.10.2020 № 2417. Інструкція. [http://www.drlz.com.ua/ibp/lz_www.nsf/id/DBAE011568BE5D70C22586140077C762/\\$file/UA181050101_C3FD.mht](http://www.drlz.com.ua/ibp/lz_www.nsf/id/DBAE011568BE5D70C22586140077C762/$file/UA181050101_C3FD.mht).*
7. Анисимова Е.Н., Анисимова Н.Ю., Рязанцев Н.А., Даян А.В., Орехова И.В. *Купирование болевого синдрома препаратом Кеторол Экспресс после стоматологических вмешательств, сопровождающихся травмой тканей. Стоматология. 2020. 99(2). 50-54.*
8. *Патентна публікація WO 2018/197932 A1. Pharmaceutical compositions of ketorolac. <https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2018197932>.*
9. Mandema J.W., Stanski D.R. *Population pharmacodynamic model for ketorolac analgesia. Clin. Pharmacol. Ther. 1996; 60 (6): 619-35. [https://doi.org/10.1016/S0009-9236\(96\)90210-6](https://doi.org/10.1016/S0009-9236(96)90210-6).*
10. *За даними е-реєстру ЛЗ ДЕЦ МОЗУ, режим пошукового (за МНН «кеторолак») доступу (01.03.2021): <http://www.drlz.com.ua/>.*

Отримано/Received 15.02.2021

Рецензовано/Revised 24.02.2021

Прийнято до друку/Accepted 01.03.2021 ■

M.V. Morgunskyi

Medical Affairs, Dr. Reddy's Laboratories Ltd., Kyiv, Ukraine

Analgesia with ketorolac in dentistry and the advantages of orodispersible form — Ketorol Express

Abstract. Background. The purpose was to evaluate ketorolac usage in the treatment of postoperative pain in dentistry, including pain associated with surgical removal of the third molar. **Results.** Real-world studies of ketorolac complement and confirm the results of a systematic review and meta-analysis. Ketorolac has a pronounced analgesic effect as well as anti-inflammatory and antipyretic activity. **Conclusions.** The

speed of onset of pain alleviation with ketorolac can be accelerated by the use of its modern orodispersible form — Ketorol Express.

Key words: nonsteroidal anti-inflammatory drugs; ketorolac trometamol; postoperative pain; removal of the third molar; surgical extraction of a wisdom tooth; meta-analysis; randomized clinical trials; orodispersible tablet; Ketorol Express

Моргунский М.В.

Medical Affairs, Dr. Reddy's Laboratories Ltd., г. Киев, Украина

Применение обезболивания кеторолаком в стоматологии и преимущества его ородисперсной формы — Кеторол Экспресс

Резюме. Цель работы: сделать обзор применения кеторолака в лечении послеоперационной боли в стоматологии, в частности боли, связанной с хирургическим удалением третьего моляра. **Результаты.** Исследования применения кеторолака в условиях «практики реального мира» дополняют и подтверждают результаты системного обзора и метаанализа. Кеторолак оказывает выраженное анальгезирующее действие, также имеет противовоспалительную и жаропонижающую активность. **Выводы.** Скорость эффекта облегчения

боли кеторолаком может быть увеличена применением его современной ородисперсной формы — препарата Кеторол Экспресс.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные средства; НПВП; кеторолака трометамол; послеоперационная боль; удаление третьего моляра; хирургическая экстракция зуба мудрости; метаанализ; рандомизированные клинические исследования; ородисперсная таблетка; Кеторол Экспресс

Клиника и дифференциальная диагностика рака слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ

Резюме. В статье рассмотрена одна из наиболее актуальных проблем стоматологии — дифференциальная диагностика рака слизистой оболочки полости рта. Подробно описаны дифференциальные признаки язв слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ различной этиологии, а также их отличия от раковых язв. Знание этих различий позволит врачу-стоматологу дифференцировать эти поражения слизистой и выбрать правильную, наиболее эффективную тактику их лечения.

Ключевые слова: рак слизистой оболочки полости рта; язвы слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ различной этиологии; стоматологическая практика

На слизистой оболочке полости рта и красной кайме губ в большинстве (85–90 %) случаев развивается ороговевающий, реже (до 13 %) — неороговевающий плоскоклеточный рак. Это почти всегда спиноцеллюлярный рак, который возникает из клеток шиповатого слоя, и очень редко (до 2 %) — базальноклеточный (красная кайма нижней губы), который развивается из клеток базального слоя эпителия.

Клиническая картина. Средний возраст больных — 50 лет. Более 40 % всех раков челюстно-лицевой области составляет рак дна полости рта и боковых поверхностей языка, но первое место среди рака полости рта занимает рак нижней губы. Клинические проявления рака слизистой оболочки полости рта зависят от вида предшествующих предраковых заболеваний, характера роста, стадии болезни. Важно отметить, что рак слизистой рта длительное время протекает бессимптомно или имеет незначительную симптоматику, что приводит к запоздалому обращению больных за медицинской помощью. Плоскоклеточный ороговевающий рак протекает более медленно по сравнению с неороговевающим, который довольно быстро изъязвляется, инфильтрирует окружающие ткани и метастазирует вследствие роста кровеносных сосудов внутри опухоли и пролиферации лимфатических сосудов. Наи-

более агрессивное течение имеет недифференцированный рак.

Клинически различают папиллярную, инфильтративную и язвенную формы рака.

Папиллярная форма рака развивается на фоне одного из предраковых заболеваний, например кератоакантомы, папилломы, эрозивной формы лейкоплакии или красного плоского лишая. Она представляет собой ограниченное образование в виде бородавчатого выроста, обычно на широкой основе. Его поверхность покрыта сосочковыми разрастаниями (нередко с ороговением их верхушек) или роговыми массами с «потрескавшейся», словно поделенной на дольки поверхностью. При пальпации ощущается неглубокое уплотнение в основании и вокруг него. Опухоль растет в ширину и глубину, довольно быстро распадается в центре и переходит в язвенную форму рака. При этом она некоторое время сохраняет клинические признаки того предракового заболевания, из которого она произошла.

Инфильтративная форма рака начинается с возникновения небольшого инфильтрата, который располагается под слизистой оболочкой, быстро растет и распадается в центре с образованием раковой язвы (рис. 1).



Рисунок 1. Язвенно-инфильтративная форма рака языка



Рисунок 2. Раковая язва нижней губы

Язвенная форма. Встречается чаще всего, поскольку в большинстве случаев опухоли распадаются, что приводит к образованию язвы. В начале инвазивного роста для рака характерно уплотнение вокруг язвы (в виде валика) и в ее основании, которое выявляют пальпаторно. С ростом опухоли уплотнение увеличивается, достигая иногда хрящевидной плотности. На поздних стадиях отличие форм рака не определяется, преобладает картина язвенно-инфильтративной формы рака с массивным опухолевым инфильтратом без четких границ, болезненностью, иногда просто невыносимой, нередко с иррадиацией боли, повышенной саливацией и зловонным запахом распадающейся ткани.

Раковая язва имеет неровные «изъеденные» контуры, немного приподнятые плотные края и неровное бугристое дно. На слизистой оболочке полости рта она покрыта сероватым некротическим налетом, на красной кайме губы язва покрывается серым налетом, подсыхающим в серые корки, а при кровоточивости — кровянисто-серыми корками, причем инфильтрация тканей опережает деструкцию (рис. 2).

При язвенной и язвенно-инфильтративной формах рака нижней губы за короткий срок в процесс вовлекаются кожа, мышцы губы, затем кость челюсти, рано появляются метастазы. Распространение опухоли на угол рта и слизистую оболочку щеки часто является признаком неблагоприятного прогноза.

Предшествующие предопухолевые заболевания в основном определяют клинические проявления начальных форм рака нижней губы. Наиболее часто на фоне предракового поражения появляется шероховатый выступ в виде бляшки, который, постепенно увеличиваясь, превращается в дискообразное уплотнение, покрытое коркой. После снятия корки обнажается розово-красная сосочкового вида поверхность, которая слегка кровоточит. В дальнейшем опухолевый инфильтрат уплотняется, края его слегка утолщаются и образуют по периферии валикообразный венчик уплотнения. Затем развивается

инфильтрация окружающих тканей, опухоль распадается в центре, и образуется язва с выраженными воспалительными явлениями или без них. Лимфатические узлы увеличиваются, уплотняются до твердой плотности и со временем спаиваются с прилежащими тканями.

Рак нижней губы обычно локализуется на боковой поверхности красной каймы и представлен язвой неправильных очертаний, которая длительное время не заживает, обычно безболезненная или малоболезненная, с возвышающейся бугристой поверхностью, покрыта серовато-коричневой корочкой, расположена на плотном инфильтрате (рис. 3).

Для рака нижней губы характерно лимфогенное регионарное метастазирование в подбородочные, поднижнечелюстные и глубокие шейные регионарные лимфатические узлы, которые при пальпации твердые и безболезненные. Отдаленные метастазы наблюдаются чрезвычайно редко. В 10–15 % случаев метастазы двусторонние.

Рак дна полости рта развивается из эпителия слизистой оболочки дна полости рта или малых слюнных желез. Образуется язва обычно щелевидной формы с приподнятыми плотными краями, неровным бугристым дном, малоболезненная при пальпации. При локализации язвы в дистальных отделах дна полости рта и осложнении вторичной инфекцией больных беспокоит боль при глотании, нередко с иррадиацией в ухо, горло.

Рак языка наиболее часто локализуется на его боковой поверхности, имеет вид неправильной формы язвы с валикообразными приподнятыми краями (рис. 4). Она болезненна при пальпации, хрящеобразной консистенции, расположена на фоне инфильтрата окружающих тканей. На дне язвы могут быть сосочкообразные разрастания разной плотности. Опухоль может распространяться и поражать другие участки слизистой, наиболее часто — дно полости рта. Сравнительно быстро появляются метастазы в регионарных лимфатических узлах, которые становятся твердыми и безболезненными.



Рисунок 3. Рак красной каймы нижней губы



Рисунок 4. Рак слизистой оболочки языка

Для рака слизистой оболочки мягкого неба характерны быстрое образование из инфильтрата язвы и ее распространение на слизистую оболочку альвеолярного отростка и твердого неба.

Диагностика рака слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ облегчается тем, что он относится к ракам визуальной локализации. Это значит, что первостепенное значение в диагностике рака слизистой оболочки полости рта имеет знание клиники различных его форм, а осмотр и пальпацию очага поражения можно провести без специальной аппаратуры. Клинический диагноз необходимо подтвердить патогистологическим исследованием.

Раннюю диагностику онкозаболеваний челюстно-лицевой области облегчают компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, онкомаркеры (биохимическое обследование), иммунологические методы (тест Говалло В.И.).

Критериями для определения злокачественности в клеточном материале являются структурные особенности в клетке, ее ядре и цитоплазме, а также взаимоотношения между клетками.

Основными признаками раковой клетки являются:

- 1) анизоцитоз — злокачественные клетки больше нормальных клеток этого органа и могут достигать гигантских размеров;
- 2) полиморфизм — клетки имеют разную форму и величину (часто неправильную);
- 3) нарушение ядерно-цитоплазматического индекса, т.е. соотношения между цитоплазмой и ядром в пользу ядра;
- 4) полинуклеоз — клетки имеют несколько ядер измененной, часто уродливой формы;
- 5) выраженная митотическая активность — встречаются атипичные митозы;
- 6) увеличение количества ядрышек;
- 7) неустойчивость цитоплазмы и наличие «голых» ядер;
- 8) аутофагия — одна клетка поглощает другую того же типа.

Патогистологически отмечается резкая гиперплазия эпителия с глубоким прорастанием его в подлежащую соединительную ткань (акантоз), ча-

сто с обособлением эпителиальных тяжей, прорыв базальной мембраны. Атипичные эпителиальные клетки имеют разные размеры и форму, ядра их гиперхромны. Наблюдается образование «роговых жемчужин».

Дифференциальная диагностика. Раковую язву слизистой оболочки полости рта необходимо дифференцировать от травматических и трофических язв, эрозивно-язвенной формы лейкоплакии, красного плоского лишая и красной волчанки, язвенно-некротического стоматита Венсана, специфических язвенных поражений слизистой рта при туберкулезе, сифилисе.

Травматическая язва. Длительно протекающие и ставшие малобольными или безболезненными язвы слизистой оболочки рта с неровными краями, уплотнением краев и дна, обусловленные хронической механической травмой, имеют значительное сходство с раковой язвой (рис. 5).

Однако раковая язва слизистой рта отличается от язвы, обусловленной хронической механической травмой, следующим:

- отсутствие видимых травмирующих факторов в области раковой язвы;
- вывороченные края, хрящевидная плотность краев и дна язвы;
- часто — различная глубина дна;
- нередко — щелевидная форма, наличие папилломатозных разрастаний разной высоты на дне язвы;
- наличие твердых и безболезненных (а не мягких и «чувствительных») регионарных лимфоузлов;
- устранение предполагаемого травматического фактора и применение кератопластических средств не приводят к улучшению клинической ситуации;
- биопсия и гистологическое исследование выявляют резкую гиперплазию эпителия, акантоз, часто с обособлением эпителиальных тяжей, прорыв базальной мембраны. Отмечается клеточный полиморфизм. Выявляются атипичные эпителиальные клетки разных размеров и формы с гиперхромными ядрами. В шиповатом слое — «роговые жемчужины».



Рисунок 5. Травматическая язва нижней губы



Рисунок 6. Декубитальная язва языка

Трофическая (декубитальная) язва. Наличие постоянного механического давления, длительное течение, отсутствие тенденции к заживлению, слабая реактивная воспалительная реакция тканей — сходные клинические признаки раковой и трофической язвы (рис. 6).

Однако раковая язва слизистой рта отличается от декубитальной язвы вследствие травмы следующим: трофические язвы развиваются быстро (как инфаркт) в пределах участка нарушения трофики на фоне сниженной резистентности тканей, обусловленной диабетом, сердечно-сосудистой недостаточностью, атеросклерозом и др. Клинически это проявляется отсутствием выраженной гиперемии и лейкоцитарного инфильтрата вокруг язвы и, как правило, отсутствием реакции регионарного лимфатического узла, а если и отмечается лимфаденит, то лимфоузел мягкий, иногда чувствителен.

Лейкоплакия, эрозивно-язвенная форма. Возникает на беловатого цвета поверхности кератоза слизистой оболочки (бляшки). Язва неправильной формы, с наличием ороговения, увеличением регионарного лимфатического узла (рис. 7). Часто возникает на фоне имеющихся вредных привычек (курение, алкоголь, острая пища и др.) или влияния профессиональных факторов.

Признаки раковой язвы и эрозивно-язвенной формы лейкоплакии схожи, однако раковую язву отличает следующее:

- раковая язва не располагается на фоне сплошной бляшки кератоза, а может иметь лишь наличие островков ороговения вокруг ее основания и на верхушках папилломатозных разрастаний ее дна;

- наличие плотного инфильтрата у основания и вокруг язвы, что возвышает ее над уровнем слизистой оболочки. Эрозия или язва на фоне лейкоплакии не имеют инфильтрата в основании;

- различная глубина раковой язвы, а при эрозивно-язвенной лейкоплакии глубина дефекта примерно одинаковая по всей поверхности;

- наличие вывороченных, хрящевидной плотности краев раковой язвы; при эрозивно-язвенной лейкоплакии их края и дно мягкие;

- наличие плотного безболезненного регионарного лимфатического узла. При эрозивно-язвенной форме лейкоплакии возможны увеличение, чувствительность или легкая болезненность регионарных лимфатических узлов, но не их каменистая твердость;

- патогистологически при раковой язве обнаруживают клеточный полиморфизм, атипизм и инвазивный рост.

Красный плоский лишай, эрозивно-язвенная форма. Для нее характерно наличие долго незаживающего изъязвления слизистой оболочки рта, наличие дефекта слизистой неправильных очертаний с наличием кератоза по его периферии (рис. 8).

Отмечается отсутствие положительного эффекта от традиционных методов лечения. Это сходные признаки раковой язвы и эрозивно-язвенной формы красного плоского лишая, однако раковую язву отличает следующее:

- раковая язва — одиночное и поэтому одностороннее поражение. При красном плоском лишае поражение симметричное. Даже если эрозия или язва будут односторонними, то все равно они локализируются на фоне симметрично расположенного (прежде всего в ретромолярных участках слизистой щеки) высыпания ороговевших полигональных папул, которые образуют сетчатый, кружевной или паутинообразный рисунок. При раковой же язве возможны лишь вкрапления кератоза по краю язвы и на верхушках папилломатозных разрастаний ее дна;



Рисунок 7. Эрозивная лейкоплакия языка

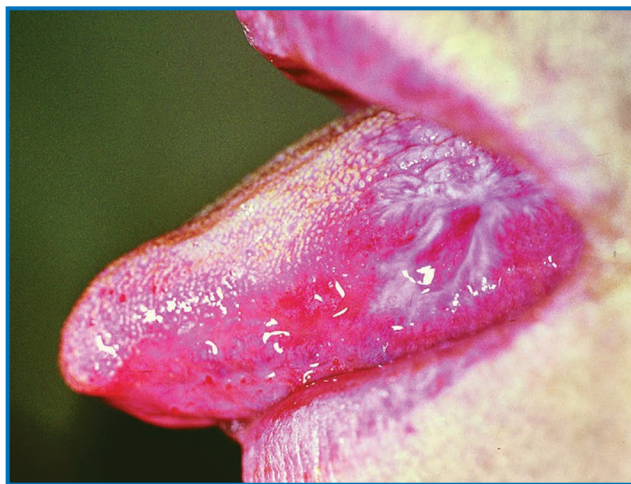


Рисунок 8. Красный плоский лишай, язвенная форма

— раковая язва длительное время безболезненная или малоболезненная, тогда как язва при красном плоском лишае болезненная с самого начала и боль усиливается при приеме пищи;

— раковая язва более глубокая, имеет неравномерную глубину, часто — щелевидной формы. Ее края вывороченные, хрящевидной консистенции, тогда как язва при красном плоском лишае мягкая, неглубокая, без уплотнения краев и дна;

— раковую язву сопровождают каменистой плотности безболезненные регионарные лимфатические узлы. При эрозивно-язвенной форме красного плоского лишая регионарные лимфоузлы чувствительные (болезненные при пальпации) либо безболезненные, но мягкой консистенции;

— раковую язву не сопровождают высыпания красных плоских папул на коже.

Язвенно-некротический стоматит Венсана. При распаде злокачественных новообразований слизистой оболочки рта образуются язвы (рис. 9).

Они инфицируются вторичной инфекцией, покрываются некротическим налетом, становятся болезненными, сопровождаются увеличением регионарных лимфатических узлов, нередко — повышением температуры. Это сходная клиническая картина раковой язвы и язвенно-некротического стоматита Венсана, однако раковая язва отличается:

— отсутствием острого начала, резкой болезненности, легкой ранимости и кровоточивости изъязвления, а также общих нарушений, свойственных язвенно-некротическому стоматиту Венсана как инфекционному заболеванию;

— более старшим возрастом больных: стоматит Венсана наиболее часто возникает у лиц 18–23 лет;

— отсутствием яркой воспалительной реакции тканей вокруг язвы;

— медленным прогрессирующим течением изъязвления без тенденции к заживлению. Стоматит

Венсана при правильном лечении довольно быстро заживает;

— отсутствием легко провоцируемой кровоточивости;

— отсутствием сопутствующего язвенно-некротического гингивита, тогда как стоматит Венсана обычно начинается и сопровождается язвенно-некротическим гингивитом;

— наличием хрящевидной плотности краев и дна (при стоматите Венсана язва мягкая);

— наличием плотных папилломатозных разрастаний на ее дне (при стоматите Венсана дно бахромчатое, покрыто некротизированными тканями серого цвета);

— твердостью и безболезненностью регионарных лимфатических узлов (при стоматите Венсана они увеличены и болезненные);

— отсутствием эффекта от лечения по протоколу лечения язвенно-некротического стоматита Венсана;

— патогистологически выявляют клеточный полиморфизм, атипизм и инвазивный рост.

Гангренозный стоматит. На III–IV стадии развития раковая язва достигает больших размеров, с некротическим распадом тканей и резким некротическим запахом. Это сопровождается интоксикацией, болезненностью, повышением температуры, увеличением регионарных лимфатических узлов. Данные признаки сходные с признаками раковой язвы и гангренозного стоматита, однако раковую язву отличает следующее:

— давность появления язвы и постепенное ухудшение симптоматики. Гангренозный стоматит развивается остро и сразу с выраженными общими нарушениями: интоксикацией и септическими проявлениями;

— относительная ограниченность изъязвления, тогда как гангренозному стоматиту присущи большая площадь и глубина пораженных тканей;

— обычно более старший возраст больных;



Рисунок 9. Язвенно-некротический стоматит



Рисунок 10. Туберкулезная язва щеки

— отсутствие мощного пласта гангренозных тканей серого цвета на поверхности язвы;

— отсутствие сопутствующего гангренозного гингивита;

— наличие твердых малоподвижных регионарных лимфатических узлов;

— при цитологическом исследовании возможно обнаружение атипичных клеток и фузоспиральной инфекции. Однако *B. perfringens*, которая свойственна гангренозному стоматиту, отсутствует.

Нома. На IV стадии рака угла рта раковая язва достигает больших размеров, захватывает слизистую оболочку и кожу, сопровождается болезненностью, некротическим запахом, повышением температуры, увеличением регионарных лимфатических узлов. Это сходные признаки раковой язвы и номы, однако раковую язву отличает следующее:

— отсутствие такого стремительного (1–3 суток) и объемного, как при номе, некроза тканей с вовлечением всех тканей щеки;

— отсутствие выраженного отека окружающих язву тканей лица;

— отсутствие озноба и высокой септической температуры;

— отсутствие тяжелой интоксикации;

— отсутствие в распадающихся тканях *B. perfringens*;

— раковая язва не начинается с гангренозного гингивита или стоматита;

— отсутствие разрушенных корней гангренозных зубов;

— позднее развитие болевого синдрома;

— как правило, отсутствие тяжелых фоновых общесоматических заболеваний;

— наличие твердых малоподвижных регионарных лимфатических узлов;

— наличие атипичных клеток при морфологических исследованиях.

Туберкулезная язва. Длительное существование; медленный, ползущий характер изъязвления; болезненность, неровные, изъеденные края, бугристое дно — это сходные признаки раковой и туберкулезной язв (рис. 10).

От язвы при туберкулезной волчанке раковая язва отличается:

— глубоким изъязвлением, вывороченными краями, тогда как туберкулезная язва неглубокая, с подрывными краями;

— плотными краями (туберкулезная язва мягкая);

— наличием папилломатозных образований на дне. При туберкулезе отмечаются вялые грануляции и бугорки с желтоватыми точками на их верхушках;

— серым некротическим налетом (у туберкулезной язвы налет желтоватый);

— отсутствием люпом;

— отсутствием рубцевания;

— отсутствием феномена «яблочного желе» и симптома проваливания зонда;

— наличием атипичных клеток и отсутствием клеток Пирогова — Лангханса.

От язв слизистой рта при милиарно-язвенном туберкулезе раковая язва отличается следующим:

— отсутствием клинических признаков туберкулезной инфекции: кашля, длительной субфебрильной температуры в вечернее время, ночной потливости, общей слабости, исхудания и др.

— глубоким или одновременно различной глубины язвенным безболезненным или малоболезненным поражением слизистой рта с плотными вывернутыми краями. При милиарно-язвенном туберкулезе язва не-



Рисунок 11. Твердый шанкр нижней губы

глубокая, с подрытыми мягкими краями, очень болезненная;

- хрящевидной плотностью дна и краев язвы с наличием папилломатозных разрастаний или распада тканей на дне. Дно и края туберкулезной язвы имеют зернистый вид вследствие наличия бугорков и грануляций. Язва покрыта желто-серым налетом, а ткани в окружности язвы отечны. По периферии язвенной поверхности можно выявить мелкие абсцессы, так называемые тельца Треля;

- увеличенными и твердыми регионарными лимфатическими узлами, тогда как при туберкулезе они мягкие, тестообразной консистенции, спаяны в пакеты;

- обнаружением атипичных клеток при цитологическом исследовании, тогда как при милиарно-язвенном туберкулезе выявляют эпителиоидные, лимфоидные, гигантские клетки Пирогова — Лангханса и палочку Коха.

Первичная сифилома. Безболезненность, плотность дна и краев язвы, наличие инфильтрата, наличие на стороне поражения плотного безболезненного регионарного лимфоузла — очень сходные признаки раковой язвы и первичной сифиломы (рис. 11).

Однако раковая язва от первичной сифиломы отличается:

- неправильными очертаниями — изъеденные и вывороченные края (у первичной сифиломы очертания правильные, круглой или овальной формы, края ровные);

- хрящевидной консистенцией краев и дна, тогда как первичная сифилома имеет плотно-эластическую консистенцию;

- отсутствием мощного упругого специфического инфильтрата;

- неравномерностью глубины язвы (первичная сифилома имеет ровное дно);

- отсутствием «сального» налета и мяско-красного цвета дна язвы;

- папилломатозной бугристостью дна (тогда как у шанкра дно гладкое);

- болезненностью (на поздних стадиях при осложнении вторичной инфекцией), тогда как твердый шанкр безболезненный;

- отсутствием бледной трепонемы в отделяемом язвы;

- отсутствием заживления на протяжении нескольких месяцев, тогда как твердый шанкр заживает в течение 6–8 недель;

- обнаружением атипичных клеток при морфологическом исследовании;

- отрицательными реакциями на сифилис.

Гумма. От гуммозной язвы раковая язва отличается:

- отсутствием в анамнезе данных о том, что на месте имеющейся язвы был (предшествовал) узел размером с горошину, фасоль или орех;

- частотой локализации — губа, язык, дно полости рта, тогда как гуммозная язва преимущественно локализуется на небе, языке, реже — щеках;

- неправильной формой, вывороченными краями, различной глубиной (гуммозная язва — круглая, крапивообразная);

- медленным, «ползучим» характером течения, тогда как гуммозная язва не увеличивается и сохраняет стабильность до рубцевания;

- отсутствием в анамнезе данных о проявлениях первичного и вторичного сифилиса на слизистой рта и на коже;

- обнаружением атипичных клеток при морфологическом исследовании;

- отрицательными реакциями на сифилис.

Красная волчанка, эрозивно-язвенная форма. От эрозивно-язвенной формы красной волчанки раковая язва отличается:

- рак слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ наблюдается преимущественно у мужчин старшего возраста, а красная волчанка — преимущественно у женщин примерно 30-летнего возраста;

- отсутствием симметричности поражения: раковая язва единичная;

- отсутствием телеангиоэктазий на поверхности язвы;

- отсутствием рубцовой атрофии;

- раковая язва не размещается на фоне ярко-красной и отечной слизистой рта;

- хрящевидной плотностью краев и дна;

- клеточным полиморфизмом и наличием атипичных клеток;

- отсутствием LE-клеток.

Приведенные особенности наиболее частых клинических проявлений рака слизистой оболочки полости рта и губ различных локализаций и их отличие от подобных язвенных поражений слизистой оболочки полости рта другой природы облегчают диагностику, позволяют избежать диагностической ошибки и выбрать правильную тактику лечения.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии какого-либо конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности при подготовке данной статьи.

Список литературы

1. Данилевский Н.Ф., Леонтьев В.К., Несин А.Ф., Рахний Ж.И. Заболевания слизистой оболочки полости рта. Москва: ОАО «Стоматология», 2001. 272 с.
2. Данилевский Н.Ф., Борисенко А.В., Антоненко М.Ю., Сидельникова Л.Ф., Несин А.Ф., Рахний Ж.И. Терапевтическая стоматология. Т. 4. Заболевания слизистой оболочки полости рта. Киев: ВСВ «Медицина», 2013. 632 с.
3. Иванова Е.Н. и др. Заболевания слизистой оболочки полости рта. Ростов н/Д.: Феникс, 2007. 256 с.
4. Костина И.Н., Епишова А.А., Григорьев С.С., Чернышева Н.Д., Сорокоумова Д.В. Предраковые заболевания слизистой оболочки полости рта, красной каймы губ и кожи лица: Учебное

пособие для врачей-стоматологов-хирургов, челюстно-лицевых хирургов и стоматологов-терапевтов. Издательский дом «ТИРАЖ», 2019. 84 с.

5. Несин А.Ф. Дифференциальная диагностика эрозивных и язвенных поражений слизистой оболочки полости рта. Киев: Книга-плюс, 2019. 262 с.

6. Терапевтическая стоматология: Учебник: В 3 ч. Под ред. Г.М. Барера. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2005. Ч. 3. 288 с.

7. Greenberg M., Glick M. Burket's Oral Medicin. BC Decker Inc., 2008. 566 p.

Получено/Received 12.01.2021

Рецензировано/Revised 25.01.2021

Принято в печать/Accepted 02.02.2021 ■

Information about author

A. Nesin, PhD, Associate Professor at the Department of therapeutic stomatology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

A.F. Nesin

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Clinical picture and differential diagnosis of cancer of oral cavity and vermillion border

Abstract. The article considers one of the most urgent problems in dentistry in the differential diagnosis of cancer of the oral mucosa. The differential signs of ulcers of the oral mucosa and vermillion border of varying etiology, as well as their differences from cancerous ulcers, are described in detail. Knowledge of these

differences will allow the dentist to differentiate these lesions of the mucosa and choose the right, most effective tactics for their treatment.

Keywords: cancer of the oral mucosa; ulcers of the oral mucosa and vermillion border of varying etiology; dental practice

Несін А.Ф.

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Клініка і диференціальна діагностика раку слизової оболонки порожнини рота і червоної кайми губ

Резюме. У статті розглянуто одну з найбільш актуальних проблем стоматології — диференціальну діагностику раку слизової оболонки порожнини рота. Детально описані диференціальні ознаки виразок слизової оболонки порожнини рота і червоної кайми губ різної етіології, а також їх відмінності від ракових виразок. Знання цих відмінностей

дозволить лікарю-стоматологу диференціювати ці ураження слизової та обрати правильну, найбільш ефективну тактику їх лікування.

Ключові слова: рак слизової оболонки порожнини рота; виразки слизової оболонки порожнини рота і червоної кайми губ різної етіології; стоматологічна практика

Міждисциплінарна взаємодія лікарів у комплексному підході до лікування хворих із поліморбідними станами

Визначною подією минулого року стало проведення II Українського конгресу з міжнародною участю «Інтегрована медицина та стоматологія», який був присвячений сторіччю формування стоматологічної служби в Україні та відбувся 22–23 жовтня 2020 року в м. Києві в онлайн-форматі. Пандемія гострої респіраторної хвороби в Україні та карантинні обмеження не стали на заваді об'єднанню понад 3 тисяч лікарів-стоматологів та спеціалістів навколо важливих питань взаємозалежності загальносоматичних захворювань і стоматологічного здоров'я, а також особливостей їх клінічного перебігу в порожнині рота. Наукова програма конгресу передбачала обговорення клінічних випадків та основних аспектів взаємодії стоматологів та лікарів загальної практики при веденні пацієнтів із поліморбідними станами. Загалом цікава та насичена програма конгресу включала проведення 8 симпозиумів і 2 майстер-класів.

В перший день конгресу зі словами привітання до учасників виступила президент Асоціації стоматологів України професор І.П. Мазур, яка наголосила про важливість співпраці між лікарями-стоматологами та лікарями загальної практики, адже міждисциплінарна взаємодія має цінне значення під час практичного ведення стоматологічних пацієнтів із загальною патологією.

Професор І.П. Мазур разом з професором Т.Ф. Тарчук під час симпозиуму «Здоров'я жінки: погляд з різних точок зору...» підняли питання вік-зумовлених змін здоров'я порожнини рота в жінок. Під час наступного виступу науковий співробітник відділу репродуктивного здоров'я «Центр інноваційних медичних технологій НАН України» к.м.н. О.В. Занько пояснила взаємозв'язок вагітності та стоматологічного здоров'я. Завершувала симпозиум лікар-стоматолог, к.м.н. Н.М. Юнакова, яка розповіла про вплив герпетичних уражень ротової порожнини на вади розвитку плода.

Симпозиум «Ендокринна патологія в практиці лікаря-стоматолога» зібрав на одному майданчику головного лікаря клініки «Verum expert», ендокринного хірурга, д.м.н. М.Б. Горобейка та лікаря-стоматолога І.М. Супрунович, які під час свого виступу розповіли про те, які ендокринні патології найчастіше зустрічаються у практичній діяльності лікарів-стоматологів, та обговорили клінічні ситуації. У наступному виступі д.м.н., професор В.Я. Скиба та д.м.н., професор О.В. Скиба розповіли про особливості клінічних проявів цукрового діабету в порожнині рота.

Симпозиум «Менеджмент болю в стоматології» розпочався з доповіді професора з клінічної фармакології, д.м.н. М.В. Хайтовича про хронічний постпроцедурний біль у стоматологічних хворих. Наступним доповідачем була д.м.н., професор Н.К. Свиридова, яка розповіла про особливості лікування невралгії. Завершила симпозиум лікар-стоматолог С.В. Хлебас із доповіддю про менеджмент болю в лікуванні ускладненого карієсу.

Симпозиум «Превенція інфекційно-запальних процесів у профілактиці стоматологічних хвороб» був завершальним етапом першого дня конгресу. Першою виступила д.м.н., професор І.П. Мазур, яка прочитала цікаву лекцію на тему ролі інфекційно-запальних процесів у розвитку стоматологічних хвороб. Важливе питання профілактики стоматологічних захворювань під час свого виступу підняла д.м.н., професор О.В. Денга, яка наголосила на важливості проведення профілактики карієсу та захворювань тканин пародонта в дітей. О. Куприков, керівник проєктів відділу досліджень і розробок ТМ «Лесной Бальзам» розповів про нові напрацювання в питаннях контролю мікробної біоплівки ротової порожнини. Завершувала симпозиум лікар-стоматолог С.В. Хлебас із цікавим майстер-класом щодо нових засобів догляду за порожниною рота.

Не менш насиченим та яскравим виявився другий день конгресу, який відкривав симпозіум «Освітні, організаційні та правові аспекти стоматологічної допомоги в умовах реформування системи охорони здоров'я», під час якого обговорювались важливі питання формування професійної компетенції в системі безперервної освіти лікарів-стоматологів.



Привітання учасників конгресу від президента ГО «Асоціація стоматологів України» професора І.П. Мазур



Симпозіум «Ендокринна патологія в практиці лікаря-стоматолога»: дискусія. Проф. В.Я. Скиба, проф. О.В. Скиба, проф. М.Б. Горобейко



Обговорення в колі колег питань міждисциплінарної професійної освіти



Симпозіум «Менеджмент болю в стоматології». Проф. М.В. Хайтович, С.В. Хлебас, проф. Н.К. Свиридова



Учасники симпозіуму «Організаційні питання системи надання стоматологічної допомоги» В.К. Солдатов, к.м.н. С.В. Скульська, проф. І.П. Мазур, к.м.н. О.М. Вахненко



Учасники симпозіуму «Сучасні погляди на роль запальних процесів в патогенезі основних стоматологічних хвороб та їх вплив на організм людини» проф. І.П. Мазур і проф. П.В. Леоненко



**Нагородження проф. І.П. Мазур
«Орденем Королеви Анни
«Честь Вітчизни»**



**Завершення конгресу. В колі друзів:
проф. В.Я. Скиба, проф. І.П. Мазур,
проф. О.В. Деньга, проф. В.О. Маланчук**

Важливе конструктивне обговорення з представниками Національної служби здоров'я України питань запровадження державних фінансових гарантій медичної стоматологічної допомоги населенню України відбулося під час симпозіуму «Організаційні питання системи надання стоматологічної допомоги», який пройшов за сприяння к.м.н. О.М. Вахненка, В.К. Солдатовова, В.Ю. Каневської та С.В. Скульської.

Під час симпозіуму «Сучасні погляди на роль запальних процесів в патогенезі основних стоматологічних хвороб та їх вплив на організм людини» першою з доповіддю про запальні процеси в резорбції кісткової тканини та шляхи їх превенції виступила д.м.н., професор І.П. Мазур. Лікар-ревматолог, д.м.н., професор Є.Д. Єгудіна розповіла про правила й алгоритми раціонального застосування нестероїдних протизапальних препаратів. Д.м.н., професор П.В. Леоненко завершив симпозіум виступом про покрововий протокол і фармакологічний супровід сучасних методів збереження лунки та дентальної імплантації.

У другий день конгресу відбувся навчальний тренінг з оволодіння практичними навичками «Мистецтво у прямій реставрації жувальної групи зубів» під керівництвом Рашида Мамезаде, лікаря-стоматолога, експерта з естетичної та функціональної стоматології клініки «Parnas Dent», який познайомив лікарів із сучасними методами відновлення зубів з використанням фотополімерних матеріалів.

Під час конгресу професора Ірину Петрівну Мазур було урочисто нагороджено міжнародним українсько-французьким «Орденем Королеви Анни «Честь Вітчизни» на срібній зірці за сумлінне служіння Україні, за особисту мудрість і мужність, високу освіченість і культуру, толерантність, вірність обов'язку, добродійність, чесноти та вчинки високої добрести і честі, спрямовані на благо українського народу і держави та з нагоди 1000-ліття народження

Анни Ярославни — князівни Київської, королеви Франції.

Загалом глядачами конгресу стали понад 2500 лікарів-стоматологів, які висловили величезну вдячність за цікаву та насичену програму, чудову атмосферу, високий рівень організації й істотну користь даного заходу.

Таким чином, на конгресі представники різних медичних спеціальностей мали можливість поділитися знаннями, досвідом для забезпечення ефективної взаємодії й оптимізації результатів діагностики та лікування пацієнтів. Міждисциплінарна взаємодія сприяє кращому розумінню спеціалістів різного профілю, напруженню спільних цінностей і поваги до роботи інших фахівців. Міждисциплінарна професійна освіта лікаря-стоматолога, здобута в рамках конгресу, забезпечує набуття нових компетенцій та впровадження різних моделей спільної практики в охорону здоров'я.

Список літератури

1. World Dental Federation (FDI). FDI Vision 2020: Shaping the Future of Oral Health. FDI, Geneva, Switzerland. Int. Dental. J. 2012. № 62. P. 278-291.
2. К оптимальному стоматологическому здоровью через междисциплинарное профессиональное образование и совместную практику. Всемирная федерация стоматологов FDI. Стратегия. 2020. 2015. 65 с.
3. Мазур И.П. 1-й Украинский стоматологический конгресс: интегрируя усилия интернистов и стоматологов. Медицинская газета «Здоров'я України 21 сторіччя». 2019. № 6(451). С. 36-37.
4. Мазур І.П., Супрунович І.М. «Інтегрована медицина та стоматологія» — міждисциплінарна професійна освіта. Сучасна стоматологія. 2019. № 1. С. 104-105.

Отримано/Received 12.01.2021

Рецензовано/Revised 02.02.2021

Прийнято до друку/Accepted 15.02.2021 ■

Information about authors

I.M. Suprunovych, PhD student, Department of Dentistry, Shupyk National University of Public Health of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: irina.suprunovych@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4382-1020>

Вимоги до оформлення статей

Шановні автори!

Будь ласка, ознайомтеся з детально викладеними вимогами до оформлення статей для публікації в журналі на сайті <http://www.mif-ua.com> (розділ «Авторам»/«Вимоги до оформлення статей у журнали»).

Ці правила складені на основі «Єдиних вимог до рукописів, що подаються в біомедичні журнали» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), розроблених Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів (International Committee of Medical Journal Editors), а також з урахуванням вимог Наказу № 1112 («Про опублікування результатів дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук») та вимог до видань, що включені до «Переліку наукових фахових видань України» згідно з Наказом № 1111 від 17.10.2012 р. Міністерства освіти та науки, молоді та спорту України.

Усі матеріали повинні бути оформлені відповідно до таких вимог:

1. РУКОПИС

1.1. Формат тексту. Рукопис надсилається до редакції в електронному вигляді у форматі MS Word (розширення .doc, .docx, .rtf), гарнітура Times New Roman; кегль 12; інтервал 1,5; поля 2,5 см з обох боків тексту. Виділення в тексті можна проводити тільки *курсивом* або **напівжирним** начертанням букв, але НЕ підкресленням. Із тексту необхідно видалити всі повторювані пробіли і зайві розриви рядків (в автоматичному режимі через сервіс Microsoft Word «Знайти і замінити»).

1.2. Обсяг тексту рукопису. включаючи список літератури, таблиці, ілюстрації, підписи до них, повинен становити для оригінальних статей 10–12 сторінок формату А4 (до 5000 слів), огляду літератури — 15–18 сторінок, повідомлень про спостереження з практики — 4–6 сторінок, рецензій — 4 сторінки.

1.3. Мова публікації. До публікації в журналі приймаються рукописи з будь-яких країн українською і/або англійською мовами. Метадані статті публікуються двома мовами (українською, англійською). При наборі тексту латиницею важливо використовувати тільки англійську розкладку клавіатури. Наприклад, неприпустимо замінювати латинську букву «i» українською літерою «і», незважаючи на візуальну ідентичність.

1.4. Відправка рукопису. До розгляду приймаються рукописи, раніше ніде не опубліковані і не направлені для публікації в інші видання. Стаття надсилається на електронну адресу редакції medredactor@i.ua (у темі листа обов'язково вказати назву журналу, у який ви відправляєте статтю) у вигляді єдиного файлу, що містить всі необхідні елементи (титольний лист, резюме, ключові слова, текстова частина, таблиці, список використаної літератури, відомості про авторів). **Окремими файлами в цьому ж листі** висилаються супровідні документи і копії ілюстрацій (рисуноків, схем, діаграм) у форматах тієї програми, у якій вони були створені. Якщо ілюстрації в статті подані у вигляді фотографій або растрових зображень, необхідно подати їх копію у форматі *JPG або *TIF, оригінальним розміром, із роздільною здатністю 300 точок на дюйм. Фізичний розмір у сантиметрах повинен бути достатнім для однозначного сприйняття й легкого читання змісту ілюстрації. Колірна па-

літра RGB або CMYK, без компресії. Ілюстрації повинні бути контрастними і чіткими.

Супровідна документація. До оригінальної статті додаються: супровідний лист від керівництва установи, у якій проводилося дослідження; декларація про наявність або відсутність конфлікту інтересів, авторська угода, декларація дотримання етичних норм при проведенні дослідження. Ці документи в електронному (відсканованому) вигляді надсилаються на електронну адресу редакції разом зі статтею, яка подається до публікації.

Усі файли повинні бути названі за прізвищем першого автора, наприклад «Петров. Текст.doc», «Петров. Рисунок.doc», «Петров. Супровідний лист.doc» тощо.

2. СТРУКТУРНІ ЕЛЕМЕНТИ РУКОПИСУ

До обов'язкових структурних елементів статті відносяться:

- титульна сторінка;
- резюме;
- ключові слова;
- текст статті (включаючи таблиці, рисунки);
- додаткова інформація;
- список цитованої літератури.

2.1. Титульна сторінка повинна містити українською та англійською мовами таку інформацію:

- УДК статті;
- назва статті — має повноцінно відображати предмет і тему статті, не бути надмірно короткою, але й не містити більше ніж 100 символів. Назва пишеться малими літерами, крім великої літери першого слова та власних назв;
- П.І.Б. всіх авторів повністю. При перекладі прізвищ авторів англійською мовою рекомендується транслітерувати так само, як у попередніх публікаціях, або використовувати для транслітерації сайт <http://translit.net/>, стандарт LC;

— повне найменування установи, у якій працює кожен автор. Якщо авторів декілька, біля кожного прізвища та відповідної установи проставляється цифровий індекс. Якщо всі автори статті працюють в одній установі, вказувати місце роботи кожного автора окремо не потрібно, достатньо вказати установу один раз. Якщо в автора кілька місць роботи, кожне позначається окремим цифровим індексом;

— контактна інформація автора, відповідального за листування (українською та англійською мовами), — П.І.Б. повністю, звання, місце роботи, посада, поштова адреса установи, адреса електронної пошти та контактний телефон автора.

2.2. Резюме (Abstract) оформлюється двома мовами (українською, англійською). Авторське резюме до статті є основним джерелом інформації у вітчизняних та зарубіжних інформаційних системах і базах даних, що індексують журнал. **Abstract англійською мовою повинен бути написаний якісною, грамотною англійською мовою, не вдаватися до дослівного перекладу україномовного варіанта резюме!** Обсяг основної частини резюме повинен становити близько 250 слів або 2000 знаків. Резюме оригінальної статті має бути структурованим і включати 5 обов'язкових рубрик в україномовному варіанті: «Актуальність»; «Мета дослідження»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Висновок» — і 4 рубрики в англійському: «Background» (включає в себе актуальність і мету дослідження); «Materials and Methods»; «Results»;

«Conclusions». Обсяг розділу «Результати» повинен становити не менше ніж 50 % від загального обсягу резюме. Резюме оглядів, лекцій, дискусійних статей складаються в довільній формі. Резюме оглядових статей повинні містити інформацію про методи пошуку літератури в базах даних Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, PИНЦ тощо.

Текст резюме повинен бути зв'язним, із використанням слів «отже», «більше того», «наприклад», «у результаті» тощо («consequently», «moreover», «for example», «the benefits of this study», «as a result» etc.), або розрізнені викладені положення повинні логічно впливати одне з одного. В англomовному тексті слід використовувати активний, а не пасивний стан: «The study tested», а не «It was tested in this study». Резюме не повинно містити аббревіатур, за винятком загальноприйнятих (наприклад, ДНК), виноска і посилань на літературні джерела.

2.3. Ключові слова (Keywords). Необхідно вказати 3–6 слів або словосполучень, що відповідають змісту роботи і сприяють індексуванню статті в пошукових системах. У ключові слова оглядових статей слід включати слово «огляд». Ключові слова повинні бути ідентичні українською та англійською мовами, їх слід писати через крапку з комою.

2.4. Текст статті. Структура повного тексту рукопису, присвяченого опису результатів оригінальних досліджень, повинна відповідати загальноприйнятому шаблону і містити обов'язкові розділи: «Вступ»; «Мета»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Обговорення»; «Висновки».

Будь ласка, ознайомтеся з детальними правилами оформлення кожного з цих розділів на сайті <http://www.mif-ua.com> (розділ «Авторам»/«Вимоги до оформлення статей у журнали»).

2.5. Додаткова інформація вказується двома мовами (українською та англійською) після тексту статті, перед списком літератури. Обов'язково повинно бути задекларовано наявність або відсутність в авторів **конфлікту інтересів** (у таких випадках повинна бути фраза «Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів»). Конфліктом інтересів може вважатися будь-яка ситуація (фінансові відносини, служба або робота в установах, що мають фінансовий або політичний інтерес до опублікованих матеріалів, посадові обов'язки тощо), що може вплинути на автора рукопису і призвести до приховування, спотворення даних або змінити їх трактування. **Інформація про фінансування.** Необхідно вказувати джерело фінансування — всіх осіб і організації, що надали фінансову підтримку дослідженню (у вигляді грантів, дарування або надання обладнання, реактивів, витратних матеріалів, ліків тощо), а також взяли іншу фінансову або особисту участь, що може призвести до конфлікту інтересів. Вказувати розмір фінансування не потрібно. **Подяки.** Автори можуть висловити подяку людям та організаціям, що сприяли публікації статті в журналі, але не є її авторами.

2.6. Пристатейний список літератури. Правила оформлення списку використаних джерел (із прикладами) доступні на сайті <http://www.mif-ua.com> (розділ «Авторам»/«Вимоги до оформлення статей у журнали»).

Загальні рекомендації. Оптимальна кількість цитованих робіт в оригінальних статтях і лекціях становить 20–30, в оглядах — 40–60 джерел. Бажано цитувати оригінальні роботи, опубліковані протягом останніх 5–7 років у зарубіжних періодичних виданнях, високоцитовані джерела, у тому числі з Scopus і Web of Science. Намагайтеся мінімізувати самоци-

тування або уникайте його. Також намагайтеся звести до мінімуму посилання на тези конференцій, монографії. У список літератури не включаються неопубліковані роботи, офіційні документи, рукописи дисертацій, підручники і довідники. Повинна бути подана додаткова інформація про статті — DOI, PubMed ID тощо. Якщо в списку менше половини джерел мають індекси DOI, стаття не може бути опублікована в міжнародному науковому журналі. Посилання повинні бути перевірені. Перед комплектацією списку літератури кожне джерело перевіряйте через сайт <http://www.crossref.org/questquery> або <https://scholar.google.com.ua/>

Кожне джерело слід поміщати з нового рядка під порядковим номером, що вказується в тексті статті арабськими цифрами у квадратних дужках. У списку всі роботи перераховуються в порядку цитування, а НЕ в алфавітному порядку.

Вимоги до оформлення пристатейного списку літератури згідно з Наказом ДАК України та згідно з міжнародними стандартами відрізняються, у зв'язку з чим його необхідно обов'язково подавати у 2 варіантах:

1. Список літератури згідно з вимогами ДАК України оформляється відповідно до ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 «Система стандартів з інформації, бібліотечної та видавничої справи. Бібліографічний запис. Бібліографічний опис. Загальні вимоги та правила складання».

2. References має бути оформлений символами латинського алфавіту за стандартами National Library of Medicine (NLM). Джерела українською, російською та іншими мовами, що використовують символи кирилиці, необхідно відтворювати в такий спосіб: прізвища та ініціали авторів слід транслітерувати (транслітерацію можна здійснити автоматично на сайті <http://translit.net/>, стандарт LC), а назву статті — перекласти англійською мовою (не транслітерувати!). При написанні прізвищ авторів краще використовувати найбільш поширене написання прізвища даного автора в мережі Інтернет, яке вказується в інших публікаціях. Якщо ви використовували переклад будь-якої статті, посилання краще приводити на оригінальну публікацію.

Автор відповідає за правильність даних, наведених у списку літератури.

3. ПЛАГІАТ І ВТОРИННІ ПУБЛІКАЦІЇ

Неприпустимо використання несумлінного текстового запозичення і привласнення результатів досліджень, які не належать авторам наданого рукопису. Перевірити статтю на оригінальність можна за допомогою сервісів <https://www.antiplagiat.ru/> (для російськомовних текстів) і <http://www.plagiarisma.net/> (для англomовних текстів). Також можна використовувати програму Advego plagiatus. Редакція залишає за собою право перевірки наданих рукописів на наявність плагіату.

Стаття повинна бути ретельно відредагована і вивірена автором. Перед відправкою рукопису до редакції переконайтеся, що всі вищевказані інструкції виконані.

Матеріали для публікацій надсилати
на електронну адресу редакції:

medredactor@i.ua

(в темі листа обов'язково вказати назву
періодичного видання,
у яке ви відправляєте статтю!)

або головного редактора (Мазур Ірина Петрівна):

irina.p.mazur@gmail.com ■

**Якщо ви хочете придбати одну з книг післяплатою, вам треба зателефонувати до нас в інтернет-магазин і зробити замовлення:
+380 (44) 223-27-42, +380 (67) 325-10-26.**

Докладніше про книги на сайті WWW.BOOKVAMED.COM.UA

СТОМАТОЛОГІЯ		
C03220	Адгезивные керамические реставрации передних зубов / Магне П. — 408 с.	3341,00
C03221	Адгезивные технологии в эстетической стоматологии / Руле Ж.-Ф. — 200 с.	706,00
C03210	Атлас по детской хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии: учебное пособие / Топольницкий О.З. — 264 с.	780,00
C03176	Биомеханика в стоматологии: Монография / А.Н. Чуйко, И.А. Шинчуковский. — 468 с.	200,00
C03248	Биомеханика и компьютерные технологии в челюстно-лицевой ортопедии и дентальной имплантологии / А.Н.Чуйко. — 350 с.	300,00
C03247	Биомеханика и ренессанс субпериостальной имплантации / А.Н.Чуйко. — 231 с.	200,00
C03054	Внеочаговый остеосинтез в лечении повреждений нижней челюсти / А.И. Воложин, А.А. Дацко и др.	50,00
C03131	Внутренние болезни (для стоматологических факультетов) / В.Т. Ивашкин.	116,00
C03149	Военная стоматология / Г.И. Прохвятилов. — 512 с.	187,00
C03023	Врожденная расщелина верхней губы и неба / С.В. Чуйкин. — 368 с.	162,00
C03161	Врожденные несращения верхней губы и неба. Методическое пособие для врачей стоматологов, педиатров, ЛОР-специалистов, психологов, логопедов / Л.В. Харьков и др. — 84 с.	50,00
C03065	Галитоз / Т.В. Попруженко.	50,00
C03066	Гигиена при зубном протезировании / С. Улитовский.	58,00
C03016	Двигательная дисфункция нижней челюсти / Т.И. Самедов, Ю.В. Иванов.	37,00
C03257	Дентальная имплантология. Основы теории и практики. Изд. 2 / Неспрядько В.П., Куц П.В. — 348 с.	1000,00
C03224	Дентальная имплантология: хирургические аспекты / Блок М. — 448 с.	1559,00
C03212	Детская терапевтическая стоматология. Руководство к практическим занятиям: учебное пособие / Елизарова В.М. и др. — 288 с.	351,00
C03213	Детская хирургическая стоматология и челюстно-лицевая хирургия. Сборник иллюстрированных клинических задач и тестов: учебное пособие / Под ред. О.З. Топольницкого, С.В. Дьяковой, В.П. Вашкевич. — 192 с.	250,00
C03253	Диагностика и лечение травматических повреждений мышечкового отростка нижней челюсти у детей / Харьков Л.В. — 120 с.	75,00
C03026	Заболевания пародонта. Гриф УМО (4-е изд.) / А.И. Грудянов. — 336 с.	578,00
C03154	Заболевания пародонта: руковод. к практ. занятиям по терапевт. стоматологии для студентов IV и V курсов стомат. факультетов / И.М. Макеева и др. — 96 с.	84,00
C03225	Заболевания полости рта / Сильвермен С. — 472 с.	891,00
C03072	Зубные коронки из полимерных материалов / В.А. Клемин.	50,00
C03028	Зубопротезная техника. Учебник / М.М. Расулов. — 448 с.	148,00
C03073	Иллюстрированный справочник по эндодонтологии (2-е изд.) / Р. Беер.	541,00
C03125	Кариес зубов: учебное пособие / Ю.М. Максимовский. — 80 с.	58,00
C03239	Классификации зубочелюстных аномалий. Система количественной оценки зубочелюстно-лицевых аномалий / Р.А. Фадеев. — 68 с.	80,00

**Весь асортимент магазину медичної книги «БУКВАМЕД»
на сайті: WWW.BOOKVAMED.COM.UA**



«Аксімед»
завжди
попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

- порушень дихання уві сні (нічне апное);
- усіх видів безсоння;
- синдрому неспокійних ніг.

ПРОВДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55

КЕТОРОЛ ЕКСПРЕС

Кеторолаку трометамін

ПОТУЖНА ДІЯ. ЕКСПРЕС-РЕЗУЛЬТАТ^{1, 2*}

РОЗЧИНЯЄТЬСЯ ЗА СЕКУНДИ**

ЗМЕНШУЄ БІЛЬ ЗА МЕНШЕ НІЖ 10 ХВИЛИН^{2, 3, v}

ВИЯВЛЯЄ ПРОТИЗАПАЛЬНУ АКТИВНІСТЬ¹

НЕ ПОТРЕБУЄ ОBOB'ЯЗКОВОГО ЗАПИВАННЯ ВОДОЮ¹



Зображення потяга наведено як абстрактна ілюстрація швидкості дії.

* Мається на увазі виражена знеболююча дія препарату і що таблетка повністю розчиняється у роті протягом декількох секунд.

** Мається на увазі, що розпад таблетки в ротовій порожнині відбувається менш ніж за 30 секунд.

^v Мається на увазі швидкий результат щодо початку досягнення знеболюючої концентрації в плазмі крові, за 10 хвилин.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Кеторол Експрес. [http://www.drhz.com.ua/lbp/lz_www.nsf/id/FF0E847E8E650CAC225857700384D08/\\$file/UA181050101_D117.mht](http://www.drhz.com.ua/lbp/lz_www.nsf/id/FF0E847E8E650CAC225857700384D08/$file/UA181050101_D117.mht).

2. Патентна публікація WO 2018/197932 A1 PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS OF KETOROLAC. Applicant: DR. REDDY'S LABORATORIES LTD.

Доступ за посиланням: <https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2018197932>.

3. Е. Н. Анисимова, Н. Ю. Анисимова, Н. А. Рязанцев, А. В. Даян, И. В. Орехова. Купирование болевого синдрома препаратом Кеторол Экспрес после стоматологических вмешательств, сопровождающихся травмой тканей. Стоматология. 2020;99(2):50-54. <https://doi.org/10.17116/stomat20209902150>.

Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу КЕТОРОЛ ЕКСПРЕС. 1 таблетка містить кеторолаку трометаміну 10 мг. Лікарська форма. Таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині. Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні і протиревматичні засоби. Кеторолак. Код АТХ M01A B15. Кеторолак – нестероїдний протизапальний засіб (НПЗЗ), має виражену анальгетичну (знеболюючу) дію, виявляє також протизапальну та слабку жарознижувальну активність. За силою анальгезуючого ефекту кеторолак можна порівняти з морфіном, що значно перевищує інші НПЗЗ. Показання. Кеторол Експрес показаний для короточасного (не більше 5 днів) лікування болю помірної інтенсивності, а також гострого болю різного походження, включаючи післяопераційний біль. Протипоказання. Підвищена чутливість до кеторолаку або до будь-якого компонента лікарського засобу; пацієнти з активною пептичною виразкою, з нещодавною шлунково-кишковою кровотечею або перфорацією, з виразковою хворобою або шлунково-кишковою кровотечею в анамнезі; бронхіальна астма, риніт, ангіоневротичний набряк або кропив'янка, спричинені застосуванням ацетилсалicyлової кислоти або іншими НПЗЗ (через можливість виникнення тяжких анафілактичних реакцій); бронхіальна астма в анамнезі; не застосовувати як анальгезуючий засіб перед і під час оперативного втручання та після маніпуляцій на коронарних судинах; тяжка серцева недостатність; назальний поліпоз з повною або частковою обструкцією, набряк Квінке або бронхоспазм; не застосовувати пацієнтам, у яких було оперативне втручання з високим ризиком крововиливу або неповної зупинки кровотечі та пацієнтам, які отримують антикоагулянти, включаючи низькі дози гепарину (2500–5000 одиниць кожні 12 годин); печінкова або помірна/тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну у сироватці крові понад 160 мкмоль/л); кеторолак протипоказаний під час переміви і пологів, оскільки внаслідок його інгібуючого впливу на синтез простагландинів він може негативно впливати на кровообіг плода і спричинити скорочення матки, тим самим збільшуючи ризик маткової кровотечі; підозрювана або підтверджена цереброваскулярна кровотеча, геморагічний діатез, включаючи порушення згортання крові і високий ризик кровотечі; одночасне лікування іншими НПЗЗ (включаючи селективні інгібітори циклооксигенази), ацетилсалicyловою кислотою, варфарином, пентоксифіліном, пробенецидом або солями літію; гіповолемія, дегідратація; ризик виникнення ниркової недостатності внаслідок зменшення об'єму рідини. Побічні реакції. З боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), включаючи: печія, стоматит, блювання, нудота, біль у животі, диспепсія, запор/діарея, метеоризм, відчуття переповнення, виразки у ШКТ (у шлунку/дванадцятипалій кишці), велика кровотеча/перфорація; порушення функції нирок, запаморочення, сонливість, анемія, набряки, підвищення рівня печінкових ферментів, головні болі, артеріальна гіпертензія, збільшення часу кровотечі, біль у місці введення, свербіж, пурпура, висип, шум у вухах, пітливість; інші побічні ефекти. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. Д-р Редді'с Лабораторіс Лімітед / Dr. Reddy's Laboratories Limited.

РП ЛЗ UA/18105/01/01. Наказ МОЗ України № 1250 від 26.05.2020. Інформація про лікарський засіб для спеціалістів в галузі охорони здоров'я.

Перед призначенням ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу.

За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: ТОВ «Др. Редді'с Лабораторіс», Столичне шосе, 103, оф. 11-А, м. Київ, Україна, 03131, тел. +380444923173. KetEX.31.08.2020 RX-7.1.



Dr.Reddy's