

*И.П. Мазур, Д.М. Ставская*

## Применение нестероидных противовоспалительных препаратов в пародонтологии

НМАПО им. П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

**Резюме.** Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС) широко применяются в практике врача-стоматолога. В статье представлен обзор наиболее часто применяемых в стоматологии НПВС, описана фармакодинамика действия лекарственных веществ на звенья патогенеза воспалительного процесса, конкретизированы показания к применению в стоматологической практике, особенности фармакокинетики и побочные действия данных препаратов. Представлены результаты ранее проведенных исследований, клиническая эффективность применения НПВС при пародонтологическом лечении, схемы лечения, особенности назначения пациентам различных возрастных групп с сопутствующими заболеваниями. Результаты исследований доказали усиление синтеза провоспалительных цитокинов в десневой жидкости у больных с заболеваниями пародонта, также после стоматологического вмешательства, что не только приводит к появлению болевого синдрома, но и способствует деструктивным процессам в костной ткани альвеолярного отростка. Применение НПВС в пародонтологии позволяет воздействовать на звенья патогенеза заболеваний пародонта путем купирования воспалительных процессов, снижения активности остеокластогенеза и резорбции костной ткани, а также имеет обезболивающий эффект.

**Ключевые слова:** нестероидные противовоспалительные препараты, пародонтологическое лечение, воспаление, болевой синдром, нимесулид.

Пародонтологическое лечение является комплексным и включает в себя этиотропную, патогенетическую и симптоматическую терапию [1]. Патогенетическая терапия направлена на снижение интенсивности воспалительных процессов в тканях пародонта путем применения противовоспалительных препаратов как локально, так и на системном уровне. В то же время пародонтологическое лечение сопряжено с большим количеством этапов, на которых возникает болевой синдром (после кюретажа, на этапах реконструктивной хирургии), и необходимо применение препаратов, обладающих анальгезирующим эффектом. Для выбора препаратов и наиболее эффективных схем назначения был проведен анализ литературы, включающий мета-анализ применения различных групп анальгетиков и НПВС и обзор данных о безопасности отдельных препаратов.

Для лучшего понимания фармакодинамики нестероидных противовоспалительных препаратов стоит напомнить о патофизиологии воспаления. Воспаление – естественная реакция организма на повреждающее внешнее воздействие (травма, микробное обсеменение, термическое или химическое воздействие). Признаки воспаления: боль, гиперемия (полнокровие), гипертермия (повышение температуры), отек и нарушение функции. Каждый из этих симптомов может выражаться в различной степени: от крайне незначительной до весьма выраженной реакции. Воспаление способствует локализации повреждения, нейтрализации действия и разрушению повреждающего агента, разрушению (лизису) нежизнеспособных тканей и удалению продуктов их распада [2]. При развитии воспаления изменяется кровоток в микроциркуляторном русле: вначале возникает переходящий спазм, затем расширение сосудов и замедление кровотока, что приводит к экссудации, выходу жидкой части крови в окружающие ткани. Микроциркуляторные сосуды в очаге воспаления – место массовой миграции лейкоцитов из сосудистого русла во внесосудистое пространство. Миграцию лейкоцитов обеспечивают медиаторы воспаления – гистамин, серотонин, кинины (например, брадикинин), система комплемента, эйкозаноиды, фактор активации тромбоцитов, провоспалительные цитокины – интерлейкин-1, фактор некроза опухоли-альфа.

Эйкозаноиды являются производными полиненасыщенных жирных кислот. Наиболее значимы продукты арахидоновой кислоты – она входит в состав фосфолипидов клеточных мембран и освобождается из них, когда в клетках активируется фосфолипаза, в первую очередь фосфолипаза А2. В цитозоле клетки арахидоновая кислота двумя путями преобразуется в различные по структуре и биологической активности липиды: в результате циклооксигеназного пути образуются простагландины, простациклины и тромбоксаны, при липооксигеназном пути образуются лейкотриены и другие эйкозаноиды. Циклооксигеназа – фермент, связанный с мембраной клетки, – катализирует окисление арахидоновой кислоты до PGG<sub>2</sub>, который под воздействием гидропероксидазы превращается в PGH<sub>2</sub> и далее может преобразоваться в тромбоксан А<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), PGD<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>-a.

Изучение механизма действия НПВП привело к тому, что были открыты три изоформы фермента циклооксигеназы – COX-1, COX-2 и COX-3, регулирующего биотрансформацию арахидоновой кислоты в простагландины, простациклин и тромбоксан. Эти изоферменты играют ключевую роль в регуляции многих физиологических, адаптационных и патофизиологических процессов, протекающих в организме человека.

В частности, COX-1 – это конститутивный фермент, который постоянно синтезируется организмом независимо от условий существования или наличия соответствующих субстратов, постоянно присутствует в клетках различных органов и регулирует синтез простагландинов, обеспечивающих нормальную функциональную активность клеток. Активность COX-1 в тканях остается относительно постоянной, в то время как экспрессия COX-2 при воспалительных процессах повышается в десятки раз. Этот изофермент (COX-2) стимулирует синтез простагландинов, которые вызывают воспаление, пролиферацию клеток и деструктивные процессы в тканях. Мощными индукторами COX-2 являются провоспалительные интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8), фактор некроза опухоли-α (ФНО-α), эпидермальный и тромбоцитарный факторы роста и др., т. е. те агенты, которые принимают непосредственное участие в развитии воспаления.

Простагландины усиливают ощущение боли, поскольку повышают чувствительность нервных окончаний к гистамину и брадикинину. Эти вещества стимулируют рецепторы боли, усиливая ее восприятие. Простагландины участвуют в регуляции вазодилатации и вазоконстрикции, повышают локальную температуру за счет усиления местного кровотока, способствуют перемещению лейкоцитов в очаги воспаления. В желудочно-кишечном тракте определяются высокие концентрации простагландинов. Предполагается, что простагландины помогают сохранить нормальный баланс между факторами, способствующими и препятствующими образованию язв. Изучение роли циклооксигеназ позволило объяснить некоторые особенности фармакологической активности НПВП и причины развития ряда побочных эффектов. Так, хорошо известно, что простагландин F2 $\alpha$  и простагландин I2 (простациклин) оказывают защитное действие на слизистую оболочку желудка, обусловленное их способностью снижать желудочную секрецию соляной кислоты и усиливать синтез цитопротективных веществ.

Предполагается, что желудочно-кишечные осложнения НПВП напрямую связаны с подавлением именно COX-1 (неселективные COX-2 ингибиторы, аспирин). В то же время ингибирование синтеза тромбоксана A2 приводит к нарушению агрегационной функции тромбоцитов, что нередко сопровождается развитием кровотечения (в частности при приеме аспирина) [2, 4].

COX-3, как и другие циклооксигеназы, участвует в синтезе простагландинов и играет роль в развитии боли и

лихорадки. Не принимает участия в развитии воспаления и ингибируется парацетамолом.

Лейкотриен В4 и липоксин А4, продукты липооксигеназного пути преобразования арахидоновой кислоты, являются мощными факторами хемотаксиса. Взаимодействуя с рецепторами, стимулируют движение лейкоцитов в область воспаления и секрецию ими лизосомальных ферментов и фагоцитоз микроорганизмов.

Нестероидные противовоспалительные препараты широко применяют для лечения самых разнообразных состояний, сопровождающихся воспалением, болью и лихорадкой, хотя основными показаниями для назначения НПВП являются воспалительные и дегенеративные заболевания суставов и позвоночника. НПВП являются препаратами первой линии для купирования боли и терапии воспаления.

В клинической практике стоматолога болевой синдром сопровождает многие клинические ситуации. В то же время наркотические анальгетики в амбулаторной практике не применяются. Анальгезирующий эффект НПВП обусловлен в первую очередь противовоспалительным эффектом. Большинство стоматологических заболеваний сопровождается воспалением и болевыми ощущениями, и назначением НПВП мы решаем две задачи – уменьшаем интенсивность воспаления и устраняем болевой синдром. Интерес к применению НПВП в пародонтологическом лечении состоит в том, что стойкое повышение уровня простагландинов запускает каскад биологических реакций, способствующих деструкции костной ткани альвеолярного отростка.

#### Классификация НПВП в зависимости от механизма действия на COX

Механизм действия	Название препаратов
Неселективные ингибиторы COX	Диклофенак, кетопрофен, индометацин, ибупрофен, фенилбутазон, пироксикам и др.
Селективные ингибиторы COX-1	Низкие дозы аспирина
Селективные ингибиторы COX-2	Нимесулид, мелоксикам, коксибы (целекоксиб, рофекоксиб, эторикоксиб, лумиракоксиб)
Селективные ингибиторы COX-3	Ацетаминофен (парацетамол)

#### Классификация НПВП в зависимости от химической структуры и характера активности [3]

I группа – НПВС с выраженной противовоспалительной активностью.	
Кислоты	
<i>Салицилаты</i>	ацетилсалициловая кислота (аспирин), дифлунизал, лизинмоноацетилсалицилат, <a href="http://h">http://h</a>
<i>Пирозолидины</i>	фенилбутазон, <a href="http://h">http://h</a>
<i>Производные индолуксусной кислоты</i>	индометацин, сулиндак, этодолак, <a href="http://h">http://h</a>
<i>Производные фенилуксусной кислоты</i>	диклофенак, ацеклофенак, <a href="http://h">http://h</a>
<i>Оксикамы</i>	пироксикам, теноксикам, лорноксикам, мелоксикам, <a href="http://h">http://h</a>
<i>Производные пропионовой кислоты</i>	дексалгин, ибупрофен, напроксен, флурбипрофен, кетопрофен, тиапрофеновая кислота, <a href="http://h">http://h</a>
Некислотные производные	
<i>Алканоны</i>	набуметон, <a href="http://h">http://h</a>
<i>Производные сульфонида</i>	нимесулид, целекоксиб, рофекоксиб, <a href="http://h">http://h</a>
II группа – НПВС со слабой противовоспалительной активностью	
<i>Производные антрациловой кислоты (фенаматы)</i>	мефенамовая кислота; меклофенамовая кислота, нифлумовая кислота
<i>Пиразолон</i>	метамизол натрия (анальгин); аминофеназон (амидопирин)
<i>Производные парааминофенола</i>	парацетамол, фенацетин
<i>Производные гетероарилуксусной кислоты</i>	кеторолак; толметин (толектин)

Эффективное применение НПВП зависит прежде всего от адекватной оценки факторов риска развития неблагоприятных явлений, выбора препаратов с лучшей переносимостью, основанной на результатах доказательной медицины, использования оптимальных терапевтических доз НПВП в каждом конкретном случае, а также от тщательного мониторинга эффективности и переносимости препаратов [5].

В настоящий момент в стоматологии наиболее часто используются:

**Нимесил** – производные нимесулида, селективные ингибиторы СОХ-2. Имеют выраженный противовоспалительный, обезболивающий и жаропонижающий эффект. Нимесил наиболее часто назначаемый врачами Украины препарат и в рейтинге брэндов лекарственных препаратов по объему продаж за 2014 год занимает 5-ю позицию после актовегина, но-шпы и других препаратов.

Взаимодействует с каскадом арахидоновой кислоты, снижает синтез простагландинов путем ингибирования циклооксигеназы. Имеет хороший профиль гастроинтестинальной безопасности за счет блокады СОХ-2 и дополнительной блокады 5-ЛОГ (блокада выработки лейкотриенов). Выпускается в виде порошка в дозированных пакетах. Разовая доза – 100 мг, максимальная суточная – 200 мг.

**Парацетамол** – НПВС центрального действия. Применяется как болеутоляющее и жаропонижающее средство. Наиболее выраженный профиль безопасности. Наименее выражен противовоспалительный эффект.

**Ибупрофен, нурофен** – производное пропионовой кислоты, обладает болеутоляющим, жаропонижающим и противовоспалительным действием. Механизм действия и профиль безопасности хорошо изучены. Входит в список важнейших ЛС ВОЗ. В основе действия ингибирование синтеза PGE и PGF как на центральном, так и на периферическом уровне.

**Дексалгин** (триметамол декскетопрофена) – соль пропионовой кислоты, обладает анальгезирующими, противовоспалительными и жаропонижающими свойствами. Механизм действия базируется на снижении синтеза простагландинов за счет угнетения ЦОГ. В частности, тормозится преобразование арахидоновой кислоты в циклические эндопероксиды PGG<sub>2</sub> и PGH<sub>2</sub>, из которых образуются простагландины PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2a</sub>, PGD<sub>2</sub>, а также простациклин PGI<sub>2</sub> и тромбоксаны TxA<sub>2</sub> и TxB<sub>2</sub>. Клинические исследования при разных видах боли продемонстрировали, что триметамол декскетопрофена оказывает выраженное анальгезирующее действие.

**Кетонал**, действующее вещество – кетопрофен, производное пропионовой кислоты. Оказывает анальгезирующее, противовоспалительное и жаропонижающее действие. За счет ингибирования ЦОГ-1 и ЦОГ-2 и частично липооксигеназы кетопрофен подавляет синтез простагландинов и брадикинина, стабилизирует лизосомальные мембраны.

**Ксефокам** – лорноксикам, производное оксикамов. Оказывает выраженное анальгезирующее и противовоспалительное действие. В основе механизма действия лорноксикама лежит подавление синтеза простагландинов, обусловленное угнетением активности изоферментов ЦОГ. Кроме того, лорноксикам ингибирует высвобождение кислородных радикалов из активированных лейкоцитов. Не оказывает опиатоподобного действия на ЦНС, не угнетает дыхания, не вызывает лекарственной зависимости. Сравнительный анализ с такими анальгетиками, как метамизол натрия, продемонстрировал, что лорноксикам обладает выраженной анальгезирующей эффективностью, наименьшим временем наступления анальгезии и наилучшей переносимостью. В стоматологии применяют как обезболивающий препарат.

**Кеторол, кеторолак** – производное индоускусной кислоты. Обезболивающее действие значительно превышает противовоспалительный эффект.

Также используются комбинированные обезболивающие препараты: **Темпалгин, Седалгин, Пенталгин** и другие, которые в своем составе содержат НПВС в различных комбинациях. Препараты на основе метамизола натрия (**Анальгин**), которые относят к группе анальгетиков – антипиретиков.

#### Побочные эффекты, связанные с приемом НПВС

Нестероидные противовоспалительные препараты обладают определенными возможными побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта, почек, системы кроветворения, системы свертывания крови, нейросенсорной сферы [3, 5].

Осложнения в желудочно-кишечном тракте объединены в общую группу НПВС-связанных гастропатий или НПВС-гастроуденопатий [6]. По данным литературы, у 30–40 % пациентов отмечаются диспептические расстройства, у 10–20 % – эрозии и язва желудка, у 2–5 % – кровотечение и перфорации при приеме НПВС. Патогенез НПВС-гастропатий связан с ингибированием СОХ-1. Ингибируя конституциональную изоформу СОХ-1, НПВС вызывают более тяжелые гастроуденальные поражения в виде язвенных изменений. Кроме того, дефицит простагландина I<sub>2</sub> ухудшает кровоток в стенке желудка, что создает предпосылки развития патологических изменений. Снижение синтеза простагландина E<sub>2</sub> ведет к уменьшению секреции бикарбонатов и слизи, повышению кислотности и таким образом усиливает дисбаланс факторов защиты и агрессии. Мощные гастропротекторные препараты могут иметь профилактический эффект. Ингибирование СОХ приводит к снижению клеточной пролиферации, транспорта ионов, дестабилизации сульфгидрильных компонентов мембран клеток и лизосом, угнетает синтез поверхностно-активных фосфолипидов и цАМФ, активирует нейтрофилы. Данные процессы наиболее выражены в антральном отделе желудка – участке наиболее высокой плотности рецепторов простагландинов. Именно в антральном отделе желудка чаще всего возникают НПВС-связанные кровотечения. В то же время выделяют так называемый феномен простагландиновой гастропротекции: через 3–4 месяца их регулярного приема риск НПВС-гастропатий существенно снижается. Селективные ингибиторы СОХ-2 вызывают меньше таких эффектов.

Вторым значимым осложнением при приеме НПВС является нефротоксичность. Данный эффект обусловлен блокадой синтеза PGE<sub>2</sub> и простациклинов, что вызывает сужение сосудов в почках и ухудшение почечного кровотока. Следовательно, снижается клубочковая фильтрация, возникают ишемические изменения, которые при длительном воздействии могут иметь стойкий эффект. Также НПВС могут оказывать прямое воздействие на паренхиму почек и вызывать острый аллергический интерстициальный нефрит. Данное осложнение развивается при длительном (3–6 месяцев) приеме НПВС.

Влияние на систему кроветворения и систему свертывания крови также учитывают при назначении НПВС. Гематологические осложнения проявляются гипохромной микроцитарной анемией, гемолитической анемией, тромбоцитопенией. Данные осложнения чаще развиваются на фоне приема производных пиразолона, индометацина. Отмена препарата приводит к нормализации гемограммы в течение 1–2-х недель. Осложнения, связанные с угнетением кроветворения в костном мозге, которые клинически проявляются лейкопенией, агранулоцитозом, тромбоцитопенией, протекают более тяжело.

Наиболее высокий риск развития данных осложнений при приеме анальгина, фенацетина, единичные случаи описаны при приеме фенилбутазона и индометацина.

Влияние на свертываемость крови: НПВС снижают агрегацию тромбоцитов и оказывают умеренный антикоагулянтный эффект за счет снижения образования протромбина в клетках печени. В результате повышается риск кровотечений. Достоинством селективных ингибиторов СОХ-2 является отсутствие антитромбоцитарного эффекта, которое объясняется тем, что тромбоциты содержат только СОХ-1. Таким образом, данные препараты могут назначаться пациентам с геморрагическими диатезами, при предполагаемой большой кровопотери, риске гастроинтестинальных осложнений.

НПВС назначают осторожно:

- пациентам старше 65-ти лет;
- пациентам, в анамнезе у которых пептическая язва желудка;
- пациентам, принимающим кортикостероиды и антикоагулянты;
- пациентам, принимающим аспирин.

## Механизм действия НПВП на ткани пародонта

### 1. Снижение болевой ощущений в периоперационный период

Назначение нестероидных противовоспалительных препаратов при проведении первичного пародонтологического лечения способствует достоверному снижению болевых ощущений у пациента в момент проведения стоматологического вмешательства, а также в послеоперационный период. Проведенные исследования продемонстрировали снижение интенсивности боли в группе пациентов, принимавших системные противовоспалительные препараты, по сравнению с группой контроля.

Выраженность болевого синдрома после поддесневой механической очистки поверхности корней зубов и кюретажа пародонтальных карманов отмечается у пациентов с сопутствующей хронической персистирующей вирусной инфекцией. После пародонтологических манипуляций в данной группе пациентов отмечаются фестончатость десневого края, гиперемия, точечные кровоизлияния на десне, обусловленные вскрытием везикул на поверхности десневого края в зоне вмешательства, которые могут появляться также и на губах, слизистой оболочке щек. Назначение НПВП достоверно снижает болевые ощущения у данного контингента и степень выраженности воспалительной реакции в тканях пародонта.

### 2. Воздействие на патогенетические звенья заболеваний тканей пародонта

Второй аспект – снижение продукции кревикулярной жидкости тканями пародонта и достоверное снижение синтеза простагландинов, лейкотриенов, провоспалительных и проостеопоротических цитокинов – интерлейкина-1, 6, фактора некроза опухоли- $\alpha$  и других цитокинов, способствующих активации остеокластогенеза, деструкции тканей пародонта.

В соответствии с моделью патогенеза заболеваний пародонта микроорганизмы и продукты их жизнедеятельности – липополисахариды вызывают ответную реакцию организма – усиление воспалительных (неспецифическая реакция организма) и иммунных (специфическая реакция организма) процессов в тканях пародонта [7, 8, 9, 10]. Доминирующей теорией патогенеза болезней пародонта является цитокиновая теория, которая предусматривает повышенную экспрессию простагландина Е, интерлейкина-1, 6 (ИЛ-1, ИЛ-6), фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), матриксных металлопротеиназ (ММП) в развитии воспалительно-деструктивных процессов в тканях пародонта.

Под воздействием повреждающего фактора (микробного, температурного, химического) активируется фосфолипаза А, которая высвобождает арахидоновую кислоту из фосфолипидов клеточных мембран. Далее ферментативный комплекс циклооксигеназы катализирует синтез эндоперекисей из арахидоновой кислоты. Эндоперекиси – весьма активные вещества, но они имеют короткий период полураспада и являются предшественниками простагландинов, простаглицина и тромбоксана. Все метаболиты арахидоновой кислоты (продукты циклооксигеназного и липоксигеназного путей) имеют общее название – эйкозаноиды.

Нестероидные противовоспалительные препараты ингибируют циклооксигеназу, препятствуют образованию простагландинов, простаглицина и тромбоксана. Простагландины воздействуют на болевые рецепторы, сенсбилизируют их к медиаторам боли и снижают порог болевой чувствительности. Они ингибируют продукцию кининов на самой ранней стадии воспаления, когда происходит высвобождение гистамина и серотонина из гранул тучных клеток, лейкоциты прилипают к эндотелию расширившихся капилляров.

Простагландины – провоспалительные цитокины, локальные регуляторы ремоделирования костной ткани, метаболиты арахидоновой кислоты. Простаглицин Е2 (ПГЕ2) секретируется макрофагами в ответ на микробную стимуляцию. В результате хронических воспалительных процессов в тканях пародонта повышается содержание простагландинов в десневой жидкости, пародонте, костной ткани. Простагландины модулируют воспалительные и резорбтивно-деструктивные процессы в тканях пародонта. Повышенный уровень простагландинов в тканях пародонта свидетельствует об усилении воспалительных процессов и ускоренных темпах потери клинического прикрепления десен. У пациентов с агрессивным течением генерализованного пародонтита повышается синтез простагландинов моноцитами в ответ на действие липополисахаридов, которые продуцируют микрорганизмами [7].

Простагландины оказывают влияние на костную ткань, регулируют процессы остеокластогенеза путем усиления формирования активных остеокластов и активации процессов резорбции костной ткани. ПГЕ2 является потенциальным стимулятором костной резорбции.

Нестероидные противовоспалительные фармакологические препараты влияют на циклооксигеназу – фермент, который превращает арахидоновую кислоту в простагландины, и уменьшают уровень ПГЕ2 [8]. Блокирование синтеза ПГЕ2 под воздействием НПВС в десневой жидкости способствует снижению проницаемости сосудов, миграции полиморфноядерных нейтрофилов, уменьшению количества явлений экссудации, отека и воспаления. Под воздействием нестероидных противовоспалительных препаратов замедляются процессы дифференциации преостеокластов в активные остеокласты, резорбции костной ткани альвеолярного отростка. Простаглицин Е2 является потенциальным стимулятором резорбции костной ткани *in vitro* и *in vivo*. Экспериментальными исследованиями доказано, что увеличение уровня простагландинов в десневой жидкости обуславливает усиление воспалительных процессов в тканях пародонта [12]. Исследования Offenbacher et al. (1986) продемонстрировали высокую корреляцию между показателями секреции простагландина Е2 и потери клинического прикрепления десен и высокую степень чувствительности и специфичности данного теста (0,76 и 0,96 соответственно). Другой метаболит арахидоновой кислоты – лейкотриен (ЛТВ4) также стимулирует резорбцию костной ткани альвеолярного отростка. Повышенная продукция в кревикулярной жидкости пародонтального



кармана этого медиатора обуславливает потерю клинического прикрепления и ускоренные темпы резорбции костной ткани. Применение НПВП, например нимесулида, уменьшает лейкотриеновый путь метаболизма арахидоновой кислоты, достоверно снижает синтез лейкотриенов ЛТВ<sub>4</sub>.

### 3. *Воздействие на клинические проявления воспалительно-деструктивного процесса в тканях пародонта*

Простагландины и лейкотриены действуют на всех этапах процесса воспаления: вызывают локальное расширение сосудов, отек, экссудацию и другие эффекты. Простагландины усиливают как секрецию гистамина и серотонина, так и влияние этих соединений на капилляры. НПВП оказывают противовоспалительное действие, уменьшают явления отека, снижают продукцию десневой жидкости в пародонтальных карманах, в результате чего снижается уровень провоспалительных и проостеопоротических цитокинов.

Системное назначение НПВП больным генерализованным пародонтитом в период пародонтологического лечения прежде всего снижает болевые ощущения у пациента, повышает порог болевой чувствительности, уменьшает неприятные переживания пациента, связанные со стоматологическим вмешательством. О противовоспалительном эффекте применения НПВП в лечении заболеваний пародонта свидетельствуют изменения ряда клинических и параклинических показателей: достоверно снижаются кровоточивость десен, показатели индекса гингивита и пародонтального индекса по сравнению с группой контроля. НПВС оказывают воздействие на системные показатели воспалительного процесса в организме пациента. Данное явление особенно актуально у пациентов с сопутствующей патологией – это хронические обструктивные заболевание легких, ревматоидный артрит, сердечнососудистые заболевания и другие.

Клиническая эффективность применения НПВП в пародонтологии обусловлена также воздействием на ткани десны и грануляционную ткань. Результатами многочисленных исследований доказано, что сочетание местной терапии с НПВП способствует не только достоверному уменьшению глубины пародонтального кармана, но и усилению клинического прикрепления десен. Это позволяет не только уменьшить уровень рецессии десен после пародонтологического лечения, но и существенно улучшить эстетический результат после лечения.

Применение НПВП в комплексном лечении заболеваний пародонта не только способствует снижению интенсивности воспалительных процессов в тканях пародонта, но и влияет на костную ткань и активность процессов резорбции. НПВП снижают уровень секреции проостеопоротических цитокинов, замедляют процессы дифференцирования преостеокластов в остеокласты и оказывают положительное влияние на костную ткань, снижают активность резорбтивно-деструктивных процессов в альвеолярном отростке. Остеопротективное действие НПВП обуславливает замедление темпов потери костной ткани альвеолярного отростка.

### **Нимесулид (Нимесил)**

Эффективность нимесулида для купирования боли и воспаления в хирургической стоматологии была изучена в серии исследований в сравнении с другими НПВС, такими, как кетопрофен, мефенаминовая кислота и напрофен.

**Фармакологическое действие.** Нестероидный противовоспалительный препарат из класса сульфонамидов. Оказывает противовоспалительное, обезболивающее и жаропонижающее действие. Нимесулид действует как

ингибитор фермента циклооксигеназы, отвечающего за синтез простагландинов, и ингибирует главным образом циклооксигеназу-2.

**Фармакокинетика.** После приема внутрь препарат хорошо всасывается из ЖКТ, достигая максимальной концентрации в плазме крови через 2–3 ч. Связывание с белками плазмы – 97,5 %. период полувыведения составляет 3,2–6 ч. Легко проникает через гистогематические барьеры. Метаболизируется в печени при помощи изофермента цитохрома P450 (CYP) 2C9. Основным метаболитом является фармакологически активное парагидроксипроизводное нимесулида – гидроксинимесулид. Гидроксинимесулид выводится с желчью в метаболитированном виде (обнаруживается исключительно в виде глюкуроната – около 29 %). Нимесулид выводится из организма в основном почками (около 50 % от принятой дозы). Фармакокинетический профиль нимесулида у лиц пожилого возраста не изменяется при назначении однократных и многократных/повторных доз.

По данным экспериментального исследования, проводившегося с участием пациентов с легкой и умеренной степенью почечной недостаточности (КК 30–80 мл/мин) и здоровых добровольцев, максимальная концентрация нимесулида и его метаболита в плазме больных не превышала концентрации нимесулида у здоровых добровольцев. Кривая распределения и период полувыведения у пациентов с почечной недостаточностью были выше на 50 %, но в пределах фармакокинетических значений. При повторном приеме препарата кумуляции не наблюдается.

НПВС противопоказаны при эрозивно-язвенных поражениях желудочно-кишечного тракта, особенно в стадии обострения, выраженных нарушениях функции печени и почек, цитопении, индивидуальной непереносимости, беременности. С осторожностью назначают пациентам с бронхиальной астмой.

**Побочные действия.** Могут возникать изжога, тошнота, боли в желудке (имеют транзиторный характер и редко требуют отмены препарата); в отдельных случаях – дегтеобразный стул, мелена, связанные с кровотечениями и эрозивно-язвенными поражениями ЖКТ. Со стороны ЦНС: редко – головные боли, головокружение, сонливость. Аллергические реакции: кожная сыпь, эритема, крапивница. При применении препарата следует учитывать возможность развития синдрома Стивенса-Джонсона, синдрома Лайелла, а также анафилактических реакций (случаев развития таких осложнений при применении Нимесила до настоящего времени не описано). Редко – олигурия, скопление жидкости в организме, местные или системные отеки; в отдельных случаях – точечные и поверхностные кровоизлияния в кожу (пурпура), в исключительных случаях сопровождающиеся тромбоцитопенией.

**Дозировка.** Нимесил принимают внутрь по одному пакету (100 мг нимесулида) два раза в сутки. Препарат рекомендуется принимать после еды. Содержимое пакетика высыпают в стакан и растворяют примерно в 100 мл воды. Приготовленный раствор хранению не подлежит. Нимесил применяется только для лечения пациентов старше 12-ти лет. Подростки (в возрасте от 12 до 18-ти лет): на основе фармакокинетического профиля и фармакодинамических характеристик нимесулида необходимости в корректировке дозы для подростков нет. Пациенты с нарушенной функцией почек: на основании фармакокинетических данных необходимости в корректировке дозы у пациентов с легкой и умеренной формами почечной недостаточности (КК 30–80 мл/мин) нет. Пациенты пожилого возраста: при лечении пожилых пациентов необходимость корректировки суточной дозы определяется врачом исходя из возможности взаимодействия с другими лекарственными средствами.

Сравнительная характеристика COX-1 (ЦОГ-1) и COX-2 (ЦОГ-2)

Параметры	ЦОГ-1	Цог-2
Регуляция	Общая	Локальная
Молекулярная	70 кД	70 кД
Ген	22 кб (11 экзонов)	8,3 кб (10 экзонов)
Выраженность экспрессии	повышение в 2–4 раза	повышение в 8–10 раз
Тканевая экспрессия	тромбоциты, эндотелиальные клетки сосудов, желудок, почки и др. ткани	предстательная железа, мозг, активированные моноциты, синивиоциты, фибробласты
Эффект глюкокортикоидов	отсутствует	выраженное подавление экспрессии
Предполагаемая роль фермента	синтез простагландинов, простаглицлина I2, тромбоксана A2, регулирующих физиологические функции организма	синтез провоспалительных простагландинов, участвующих в развитии воспаления, контроле клеточного деления

Максимальная длительность лечения нимесулидом составляет 14 дней. Для уменьшения риска возникновения нежелательных побочных эффектов следует использовать минимальную эффективную дозу минимально коротким курсом.

**Эффективность применения Нимесулида в пародонтологии.** Исследование, проведенное в Измирской школе стоматологии, ставило цель оценить влияние селективных ингибиторов циклооксигеназы (COX-2) (нимесулид) и неселективных COX-1/COX-2 ингибиторов (напроксен), которые применяются в дополнение к консервативной терапии пародонта (SRP), у пациентов с хроническим пародонтитом на активность воспалительных процессов путем изучения уровня простагландина (PG) E2 и PGF-2-alpha в тканях десны. Больных генерализованным пародонтитом разделили на три группы по десять человек. В первой группе пациенты получали по 100 мг нимесулида; во второй – 275 мг напроксена натрия и в третьей группе получали таблетки плацебо по схеме 2 × 1 в течение десяти дней в качестве дополнения к консервативной терапии. Образцы тканей десны были получены до приема препарата и на 10-й день. Индекс налета (PI) и индекс кровоточивости десен (PBI) определяли в начале исследования, на 10-й день и через три месяца; глубину пародонтальных карманов (PD) и уровень клинического прикрепления десны (CAL) отмечали в начале исследования и через три месяца. Уровень PGE2 был определен методом иммуоферментного анализа (ИФА). Уровень PGF-2-alpha анализировали с помощью радиоиммунного анализа (РИА). Различия между группами оценивались с помощью непараметрического статистического анализа. Контрольная группа состояла из десяти людей со здоровым пародонтом. Проведенное лечение продемонстрировало положительный результат в трех группах исследования: отмечено достоверное снижение индекса кровоточивости десен и пародонтального индекса на 10-й день и через три месяца ( $p < 0,02$ ). Также через три месяца наблюдали достоверное уменьшение глубины пародонтального кармана ( $p < 0,02$ ) и уровня клинического прикрепления десен ( $p < 0,05$ ). В группе напроксена уровень PGE2 в тканях десны значительно снизился ( $p < 0,05$ ). Вместе с тем активность воспалительно-деструктивных процессов в соответствии с показателями ПГЕ2 и PGF-2-alpha в тканях пародонта была достоверно ниже в группах исследования, принимавших НПВП ( $P > 0,05$ ), а в группе плацебо наблюдалось увеличение данного показателя ( $p < 0,05$ ) на 10-й день. Проведенное исследование продемонстрировало, что нимесулид как селективный ингибитор ЦОГ-2 может оказывать дополнительное тормозящее действие на уров-

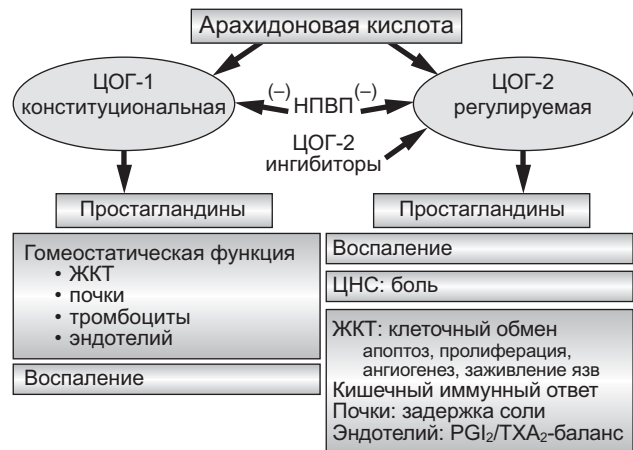


Рис. 1. Схема действия COX-1 и COX-2.



Рис. 2. Эффективность купирования симптомов воспаления после стоматологического вмешательства.

ни PGF-2-alpha десны в первую неделю последующей консервативной терапии пародонта. Тем не менее, нимесулид оказывает незначительное влияние на снижение уровней PGE2 в десневой ткани. Определение уровней ЦОГ-1 и ЦОГ-2 ферментов десны, а также PGE2 и PGF-2-alpha в долгосрочных исследованиях, по мнению авторов, было бы перспективным [11].

Результаты экспериментального исследования, проведенного в Бразилии, продемонстрировали достоверно большую эффективность селективных ингибиторов ЦОГ-2 (нимесулида) ( $p < 0,05$ ) в предотвращении потери альвеолярного отростка по сравнению с гомеопатическими препаратами ( $p = 0,0094$ ) и контролем ( $p = 0,0376$ ) на 7-й день индуцирования заболеваний пародонта. Результаты исследования позволили авторам сделать вывод, что применение нимесулида в комплексном лечении заболеваний пародонта не только способствует снижению воспалительных процессов в тканях пародонта, но и опосредованно путем снижения проостеопоротических цитокинов замедляет процессы дифференциации преостеокластов в остеокласты и оказывает положительное влияние на костную ткань, снижает активность резорбтивно-деструктивных процессов в альвеолярном отростке [12].

**Показания к применению нимесулида в пародонтологии:**

- гингивит – катаральный, гипертрофический, язвенно-некротический;
- локализованный пародонтит в стадии обострения, хроническое течение;
- генерализованный пародонтит в стадии обострения, хроническое течение;
- до и после хирургических вмешательств на тканях пародонта, консервативного лечения и кюретажа пародонтальных карманов;
- превенция и лечение воспалительных процессов в тканях пародонта у пациентов с несъемными ортодонтическими аппаратами.

**Показания к применению нимесулида при хирургических вмешательствах в полости рта:**

- превенция постэкстракционных воспалительных осложнений после удаления зуба;
- превенция посттравматических воспалительных осложнений, лечение переломов нижней челюсти с целью превенции посттравматических осложнений;
- хирургическое вмешательство в полости рта, в том числе и на альвеолярном отростке.

**Режим дозирования Нимесулида при пародонтологическом лечении:**

- по одному пакету (100 мг нимесулида) два раза в сутки;
- продолжительность приема препарата – до 14-ти дней;
- препарат рекомендуется принимать после еды. Содержимое пакетика высыпать в стакан и растворить примерно в 100 мл воды.

**Применение Нимесила в комплексном лечении заболеваний пародонта**

При первичном пародонтологическом лечении больных генерализованным пародонтитом ультразвуковой скейлинг, сглаживание поверхности корня зубов и кюретаж пародонтальных карманов сопровождаются болевыми ощущениями. Данную манипуляцию рекомендуют проводить под местным обезболиванием для уменьшения неприятных ощущений у пациента во время проведения врачебного вмешательства. Вместе с тем результаты исследований доказали усиление синтеза провоспалительных цитокинов в десневой жидкости после стоматологического вмешательства. Клинически это проявляется

в виде болезненности в зоне вмешательства, особенно при приеме пищи, чистке зубов, а также как усиление гиперемии и отечности в первые сутки после манипуляции. Нередко после применения методики полной деконтаминации полости рта пациенты отмечают повышение температуры, легкое недомогание. Такое состояние может быть обусловлено транзиторной бактериемией у пациента после пародонтологического лечения, усилением системной провоспалительной реакцией организма. Назначение нестероидных противовоспалительных препаратов в комплексном лечении заболеваний пародонта имеет обезболивающий эффект и противовоспалительное действие на патологические процессы в тканях пародонта. Снижение уровня провоспалительных и проостеопоротических цитокинов под воздействием НПВП в дальнейшем улучшает клинические результаты пародонтологического лечения: по-первых, замедляет темпы потери уровня клинического прикрепления десны, что позволяет снизить уровень рецессии десен и улучшить косметический эффект; во-вторых, снижает активность процессов резорбции в костной ткани альвеолярного отростка путем ингибирования проостеопоротических цитокинов, что позволяет сохранить высоту альвеолярного отростка.

Таким образом, нестероидные противовоспалительные препараты широко применяются врачами-стоматологами. Проведены совместные исследования Ассоциации стоматологов Украины с компанией «Морион» в ходе Второго национального украинского стоматологического конгресса по опросу врачей-стоматологов о частоте применения лекарственных препаратов в клинической практике. В структуре всех лекарственных препаратов частота назначения НПВС составляет 9 %. Огромное количество лекарственных препаратов этого ряда, представленных на фармацевтическом рынке Украины, диктует необходимость более полного информирования врачей-стоматологов о фармакологическом действии, показаниях, противопоказаниях, особенностях назначения НПВС в стоматологии, взаимодействии с другими лекарственными препаратами.

Применение НПВС в пародонтологии обусловлено воздействием на звенья патогенеза заболеваний пародонта, купированием воспалительных процессов и хорошим обезболивающим эффектом. Клиническая эффективность данных препаратов обусловлена снижением интенсивности воспалительных процессов в тканях пародонта, кровоточивости, уменьшением глубины пародонтальных карманов и усилением клинического прикрепления десен. Симптоматическая терапия, включающая НПВС, обеспечивает анальгезирующий эффект, хорошую переносимость пациентом стоматологического вмешательства. При выборе НПВС врачам-стоматологам следует исходить из показаний, эффективности и безопасности, следовать рекомендациям о режиме назначения во избежание развития побочных эффектов.

Нимесулид – эффективный препарат для применения при первичном пародонтологическом лечении, при хирургических вмешательствах на тканях пародонта. Клиническая эффективность препарата обусловлена тем, что нимесулид способствует уменьшению интенсивности воспалительных процессов и оказывает анальгезирующее действие.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Данилевский Н.Ф. Заболевания пародонта / Данилевский Н.Ф., Борисенко А.В. – К.: Здоровье, 2000. – 464 с.
2. Патологическая физиология: учеб. / Под ред. А.Д. Адо. – М.: Медицина. – 2000. – 607 с.
3. Рациональная фармакотерапия в стоматологии: Рук. для практикующих врачей / Г.М. Барер и др. – М.: Литтера, 2006.

4. Сравнительная эффективность и безопасность применения кетопрофена, лорноксикама, нимесулида и целекоксиба у больных с остеоартрозом / Лазебник Л.Б. и др. // Русский медицинский журнал. – 2004. – Том 12, № 14: 844–7.
5. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации / Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. // Русский медицинский журнал. – 2007. – Т. 14, № 25. – С. 3–11.

6. Эффективность и безопасность применения НПВП и нимесулида, гастроинтестинальный профиль. НПВС-гастропатия: состояние проблемы / Свинцицкий А.С., Пузанова О.Г. // Здоров'я України. – 2004. – № 3. – С. 26–27.
7. Noguchi K., Shikawa I. The roles of cyclooxygenase-2 and prostaglandin E2 in periodontal disease // Periodontology. – 2000, Vol. 43, 2007, 85–101.
8. Kirkwood K., Cirelli J. Novel host response therapeutic approaches to treat periodontal diseases // Periodontology. – 2000, Vol. 43, 2007, 294–315.
9. Salvi G.E., Lang N.P. Host response modulation in the management of periodontal diseases // J. Clin. Periodontol. – 2005; 32 (Suppl. 6): 108–129.
10. Sekino S., Ramberg P., Lindhe J. The effect of systemic administration of ibuprofen in the experimental gingivitis model // J. Clin. Periodontol. – 2005; 32: 182–187.
11. Vardar S., Baylas H., Huseyinov A. Effects of selective cyclooxygenase-2 inhibition on gingival tissue levels of prostaglandin E2 and prostaglandin F2alpha and clinical parameters of chronic periodontitis // J. Periodontol. – 2003 Jan.; 74 (1): 57–63.
12. Queiroz-Junior C.M., Pacheco C.M.F., Maltos K.L.M., Caliani M.V., Duarte I.D.G., Francischi J.N. Role of systemic and local administration of selective inhibitors of cyclooxygenase 1 and 2 in an experimental model of periodontal disease in rats // J. Periodont. Res. – 2009; 44: 153–160.

## Застосування нестероїдних протизапальних препаратів у пародонтології

*І.П. Мазур, Д.М. Ставська*

**Резюме.** Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) широко застосовуються у практиці лікаря-стоматолога. У статті представлений огляд найбільш часто вживаних у стоматології НПЗП, описана фармакодинаміка лікарських речовин на ланки патогенезу запального процесу, конкретизовані показання до застосування у стоматологічній практиці, особливості фармакокінетики та побічні дії даних препаратів. Представлені результати раніше проведених досліджень, клінічна ефективність застосування НПЗП при пародонтологічному лікуванні, схеми лікування, особливості призначення пацієнтам різних вікових груп із супутніми захворюваннями. Результати досліджень довели посилення синтезу прозапальних цитокінів в ясенній рідині у хворих із захворюваннями пародонту, також після стоматологічного втручання, що не тільки призводить до появи больового синдрому, а і сприяє деструктивним процесам у кістковій тканині альвеолярного відростка. Застосування НПЗП в пародонтології дозволяє впливати на ланки патогенезу захворювань пародонту шляхом купірування запальних процесів, зниження активності остеокластогенезу й резорбції кісткової тканини, а також має знеболюючий ефект.

**Ключові слова:** нестероїдні протизапальні препарати, пародонтологічне лікування, запалення, больовий синдром, нимесулід.

## Therapeutic uses of non-steroidal anti-inflammatory drugs in periodontology

*I. Mazur, D. Stavskaya*

**Resume.** Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are widely used in dentistry. The overview of the most commonly used NSAIDs in dentistry is provided in the article. Pharmacodynamics of drugs substances is described regarding the pathogenesis of inflammation. The particularities of pharmacokinetics and side effects caused by these drugs and the usage in the dental practice are highlighted. The results of previous studies, the clinical efficacy of NSAIDs during the periodontal therapy, treatment schemes, peculiarities of drugs prescribing for different age groups are learned. The results of studies have shown the increase of synthesis of pro-inflammatory cytokines in the gingival crevicular fluid of patients with periodontal disease. After the dental treatment, which lead not only to pain, but also causes the destructive processes in the bone tissue of alveolar ridge. The usage of NSAIDs in periodontology allows to influence on pathogenesis of periodontal disease by cupping inflammatory processes, reducing the activity of osteoclastogenesis and bone resorption and has an analgesic effect.

**Keywords:** non-steroidal anti-inflammatory drugs, periodontal treatment, inflammation, pain, nimesulide.

*І.П. Мазур – д-р мед. наук, професор кафедри стоматології НМАПО ім. П.Л. Шутика.  
Д.М. Ставська – аспірант кафедри стоматології НМАПО ім. П.Л. Шутика.*

НОВОСТИ • НОВОСТИ • НОВОСТИ • НОВОСТИ • НОВОСТИ • НОВОСТИ • НОВОСТИ • НОВОСТИ

## ИННОВАЦИОННЫЕ КАПШЫ ПОМОГУТ В ДИАГНОСТИКЕ БРУКСИЗМА

Группа ирландских исследователей представила инновационное приспособление, предназначенное для решения проблем, связанных с бруксизмом. В одной из стоматологических клиник Дублина трое разработчиков создали новые капшы, способные выявлять ночной бруксизм, и отправлять полученную информацию на смартфон и лечащему стоматологу.

Д-ра Рамеш Бабу, Патрик МакОлифф и профессор Брайан О'Коннел разработали капшы, которые помогут избавиться от таких проблем, как повышенная стираемость зубов, головные боли, мигрень, синдром височно-нижнечелюстного сустава, которые зачастую являются спутниками ночного скрежетания зубами. Исследователи полагают, что в одной только Ирландии бруксизмом страдают около полумиллиона человек.

Д-р МакОлифф, ортопед Дублинской стоматологической клиники, говорит, что стоматологи давно нуждались в надежном способе диагностики бруксизма, что и привело к идее разработки капшы. Данное устройство, созданное с использованием передовых технологий, передает нужную информацию на смартфон пользователя и стоматологу.

Создатели капшы, получившей название SmartSplint, надеются, что с помощью их изобретения стоматологи смогут не только легко диагностировать бруксизм, но и существенно облегчить жизнь людям, страдающим этим заболеванием, а также получить дополнительные данные для выявления причин ночного скрежетания зубами.

[www.medexpert.org.ua](http://www.medexpert.org.ua)