

В.І. Біда, О.М. Дорошенко, П.В. Леоненко, Ю.В. Кокоєва

Можливості застосування німесуліді та трометамолу декскетопрофену у превенції запалення й болю у стоматології

Інститут стоматології, НМАПО ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Резюме. Запалення та біль у стоматології щоденно супроводжують стоматологічну практику. Застосування нестероїдних протизапальних препаратів потребує від лікаря знань про показання при виборі препарату й безпечність його застосування, розуміння механізму дії, а також про можливу взаємодію з іншими препаратами.

Мета: вивчити безпечність та ефективність застосування німесуліді й декскетопрофену у превенції запалення та болю, а також визначити показання для застосування у стоматологічній практиці.

Матеріали та методи дослідження. У наукове дослідження із приводу вивчення безпечності й ефективності застосування німесуліді й декскетопрофену у превенції та лікуванні запалення й болю, а також визначення показань для застосування у стоматологічній практиці включено аналіз результатів 39-ти наукових досліджень. Аналіз літературних даних проведено за ключовими словами: німесулід, декскетопрофен, профіль безпеки й ефективності, превенція та лікування болю й запалення у стоматології.

Результати. Виходячи з результатів аналізу наукових досліджень, виявлено клінічну ефективність застосування німесуліді в загальній клінічній практиці, ортопедії і хірургії з метою попередження та лікування запальних процесів. Науковими дослідженнями за останні п'ять років доведено високу ефективність, безпечність і доступність використання німесуліді та декскетопрофену для лікування гострого запалення й гострого болю. У стоматологічній практиці в доступній науковій літературі є поодинокі наукові дослідження, які підтверджують можливість застосування німесуліді та декскетопрофену з метою превенції й лікування болю та запалення, але безпечність і вплив цих препаратів на основні деривати крові на етапах дентальної імплантації і протезування вивчені недостатньо.

Висновки. Зважаючи на доказову базу в загальній клінічній практиці й загальній хірургії про німесуліді й декскетопрофен трометамолу, їх доцільно рекомендувати для застосування при щоденних та екстрених амбулаторних стоматологічних маніпуляціях. Висока клінічна ефективність, швидке усунення болю, тривалість дії, а також низький ступінь побічних ефектів дозволяють рекомендувати застосування декскетопрофену в боротьбі з периопераційним болем у стоматологічній практиці. Німесуліді рекомендовано в якості протизапального та знеболювального засобу для стоматологічних хворих.

Ключові слова: німесулід, декскетопрофен, превенція та лікування болю й запалення.

Вступ

Головним проявом стоматологічних захворювань і супроводжуючим фактором стоматологічного втручання залишається запалення. Запалення – це сформована у процесі еволюції реакція організму на місцеве пошкодження, яка характеризується явищами альтерації, розладами мікроциркуляції (з ексудацією та еміграцією) і проліферації, спрямованих на локалізацію, знищення й видалення небезпечного агента, а також на відновлення (або заміщення) пошкоджених ним тканин [11].

Проведення майже всіх стоматологічних втручань (професійна гігієна порожнини рота, закритий або відкритий кюретаж у терапевтичній стоматології; препарування зубів, ретракція ясен в ортопедичній стоматології; будь-які операції у щелепно-лицевій ділянці (видалення зубів, зубозберігаючі операції, видалення пухлиноподібних новоутворень і пухлин тощо) призводить до виникнення запалення й болювого синдрому. Це викликає збільшення часу реабілітації, погіршення самопочуття, сну, обмеження виконання пацієнтом повсякденної роботи, зниження працездатності й погіршення якості його життя [27]. Порушується не тільки фізичне функціонування пацієнта (спати, їсти, думати, виконувати повсякденну працю, виконувати професійні обов'язки), а й емоційне функціонування – короткострокові наслідки болю (тривога, підвищена збудливість, депресія) та довгострокові (посттравматичний стресовий розлад, втрата довіри, самодостатності тощо) [35]. Надмірний біль викликає тахікардію, аритмію, гіпертензію, зниження життєвої емоції легенів, рухової активності [15].

Запалення та біль у стоматології мають свої особливості. Локалізація запального процесу в пульпі або

кістковій тканині зумовлює високу напруженість болювого синдрому. Адаже окрім подразнення медіаторами запалення нервові закінчення також зазнають значну компресію внаслідок набряку.

З іншого боку, будь-який запальний процес, особливо хронічний, супроводжується резорбцією кісткової тканини. Це виникає як унаслідок виділення протеаз від лейкоцитарної інфільтрації, так і через активацію остеокластів запальним медіатором інтерлейкіном 1 (IL-1). Адаже остеобласти – це імунні клітини, похідні макрофагів. Вони чутливі до інтерлейкінової модуляції.

Тому окрім загальних ускладнень можуть виникати й місцеві, такі як рецесія ясен і резорбція кісткової тканини. Це стимулює лікарів-стоматологів до превенції та активного лікування болю і запалення для полегшення стану пацієнта й заради попередження як місцевих, так і загальносоматичних ускладнень.

Мета дослідження – вивчити безпечність та ефективність застосування німесуліді й декскетопрофену у превенції запалення та болю, а також визначити показання для застосування у стоматологічній практиці.

Матеріали та методи дослідження

У наукове дослідження із приводу вивчення безпечності й ефективності застосування німесуліді та декскетопрофену у превенції та лікуванні запалення та болю, а також визначення показання для застосування у стоматологічній практиці включено аналіз результатів 39-ти наукових досліджень. Аналіз літературних даних проведено за ключовими словами: німесулід, декскетопрофен профіль безпеки та ефективності, превенція болю й запалення у стоматології.

Результати дослідження та їх обговорення

Для боротьби з даними патологічними процесами у стоматології пріоритетними та патогенетично обґрунтованими вважаються нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Їх терапевтична ефективність забезпечується гальмуванням активності циклооксигенази (ЦОГ). ЦОГ зумовлює виникнення метаболізму арахідонової кислоти з утворенням медіаторів запалення (простагландин PGE2, простагландин PGF2-α, простагландин PGI2, тромбоксан TXA2). Простагландини є головними медіаторами запалення. Вони підвищують чутливість ноцицепторів до ейкозаноїдів і стимулюють зростання больової чутливості, викликають сенсibiliзацію судинної стінки до гістаміну й серотоніну та підвищують судинну проникність, викликають локальне розширення судин, активують дію пірогенних речовин і порушують терморегуляцію організму [23].

Після відкриття в 1990-х роках двох видів ферментних систем ЦОГ – ізоферменту ЦОГ-1 та ізоферменту ЦОГ-2 – було встановлено їх характерні фізіологічні функції та зони дії (таблиця 1) [16]. Виходячи з цього, НПЗП поділяють на групи за селективністю пригнічення ЦОГ-1/ЦОГ-2 (табл. 2) [9], адже ЦОГ-1 відіграє важливу роль у гомеостатичній функції й відповідає за вироблення простагландинів, простаглантину, тромбоксану А2. Усі вони регулюють діяльність шлунково-кишкового тракту, нирок, судинні та інші фізіологічні функції. Гальмування даного ферменту може призвести до змін у слизовій оболонці шлунка й до зниження агрегації тромбоцитів. Заради зниження дії побічних ефектів були розроблені препарати, селективні до ЦОГ-2 (мелоксикам, коксиби). Дана група препаратів, пригнічуючи виділення ферменту ЦОГ-2, знижує вироблення ейкозаноїдів (медіаторів запалення), які беруть участь у розвитку запальних процесів, болю та лихоманки [9, 23].

Проте підхід до вибору будь-якого препарату повинен ґрунтуватись не тільки на його ефективності, а й на безпечності для пацієнта. Побічна реакція, згідно з термінологією, прийнятою в ЄС, – це негативна або непередбачена реакція, пов'язана із введенням лікарського засобу у звичайних дозах з метою профілактики, діагностики, лікування захворювань або для модифікації фізіологічних функцій [8].

Рівень дії побічних ефектів НПЗП у порівнянні із глюкокортикостероїдами та опіоїдами набагато нижче (не викликають лікарської залежності, відсутнє пригнічення дихання, седативний ефект, нудота, парез шлунково-кишкового тракту, дисфункції жовчно- й сечовивідних систем) [18]. Проте, незважаючи на порівняно високу безпечність, НПЗП мають низку негативних побічних ефектів. Найбільш вагомими є:

- кардіоваскулярні (інфаркт, інсульт, тромбоз, тромбоемболія);
- гастроінтестинальні (з боку ШКТ);
- алергічні;
- гепатотоксичні;
- ниркові ускладнення [12].

Одним з найчастіших ускладнень є гастропатія, проте вона розвивається при регулярному прийомі НПЗП (більше місяця) унаслідок адаптивної «цитопротекції» слизової оболонки шлунка і проявляються зазвичай в антральному відділі. При короткочасному вживанні, як вважають більшість дослідників, зміни у слизовій характеризується лише ультраструктурними ураженнями, що не призводить до подальших серйозних змін у слизовій оболонці ШКТ. І досі не доведено чіткий взаємозв'язок між недовготривалим прийомом нестероїдних протизапальних препаратів і тяжкими ускладненнями в ШКТ [2].

При застосуванні НПЗП після хірургічного втручання процес реабілітації може супроводжуватись підвищенням ризику виникнення кровотечі в операційній зоні

Таблиця 1

Фізіологічні функції та зони дії циклооксигенази

Характеристика	ЦОГ-1	ЦОГ-2
Фізіологічні функції	Гомеостаз Захист слизових оболонок Агрегація тромбоцитів Нирковий кровообіг	Регуляція функції нирок Загоєння виразок і ран Захист судин Кістковий метаболізм Жіноча репродуктивна функція
Патолофізіологічні функції	Тромбози Тромбоемболії Інфаркт та інсульт	Біль і запалення Підвищена температура тіла Ішемія (ЦНС) Онкогенез Хвороба Альцгеймера

Таблиця 2

Класифікація нестероїдних протизапальних препаратів залежно від механізму дії на циклооксигеназу

Механізм дії	Назва препаратів
Неселективні (сбалансовані) інгібітори ЦОГ	Німесулід, диклофенак, кетопрофен, індометацин, ібупрофен, фенілбутазон, піроксикам та інші
Селективні інгібітори ЦОГ-1	Низькі дози аспірину
Селективні інгібітори ЦОГ-2	Мелоксикам, коксиби (целекоксиб, рофекоксиб, еторикоксиб, луміракоксиб)
Селективні інгібітори ЦОГ-3	Ацетамінофен (парацетамол)

Градація факторів ризику застосування нестероїдних протизапальних препаратів за ступенем значущості

Ризик	НПЗП-гастропатія	Кардіоваскулярні ускладнення
Помірний	Похилий вік (без додаткових факторів ризику). Виразки в анамнезі (рідкісні рецидиви виразок). Прийом глюкокортикоїдних препаратів. Куріння та вживання алкоголю. Інфікування <i>H. pylori</i>	Компенсована лікуванням артеріальна гіпертензія (АГ) та серцева недостатність. Наявність «традиційних» кардіоваскулярних факторів ризику при відсутності ознак ішемічної хвороби серця (ІХС), підтверджених клінічними або інструментальними методами
Високий	«Свіжий» виразковий анамнез. Прийом аспірину, антикоагулянтів та інших препаратів, які впливають на згортання крові	Некомпенсована АГ (лікування не запобігає виникненню кризів, або АТ не вдається нормалізувати). Неускладнена ІХС
Дуже високий	Виразки, ускладнені кровотечею або перфорацією. Часто рецидивуючі виразки (особливо, НПЗП-індуковані). Комбінація двох факторів і вище	ІХС, ускладнена інфарктом або коронарним втручанням (аортокоронарне шунтування, ендovasкулярне стентування та ін.). Ішемічний інсульт

за рахунок дії антитромбоцитарного ефекту препаратів даної групи. Це відбувається внаслідок незворотного блокування ЦОГ-1 тромбоцитів і, відповідно, їх здатності до агрегації [12].

З метою попередження ускладнень при виборі НПЗП необхідно враховувати фактори ризику їх застосування (табл. 3) [12] і можливість взаємодії НПЗП з іншими лікарськими засобами:

- непрямами антикоагулянтами (взаємодія НПЗП та антикоагулянтів підвищує ризик виникнення кровотечі, оскільки блокуються обидві ланки гемостазу – тромбоцитарна й фібринова);
- діуретиками (НПЗП послаблюють терапевтичну дію діуретиків, затримуючи іони натрію та порушуючи синтез вазодилаторних простагландинів у нирках);
- β-адреноблокаторами (НПЗП здатні знижувати дію гіпотензивного ефекту β-адреноблокаторів, затримуючи іони натрію та води, а також пригнічуючи синтез простагландинів);
- інгібіторами АПФ (НПЗП знижують гіпотензивну ефективність інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту при артеріальній гіпертензії та хронічній серцевій недостатності);
- глюкокортикоїдами (при одночасному прийомі НПЗП та глюкокортикоїдів підвищується ризик розвитку стероїдних виразок ШКТ та кровотечі, артеріальної гіпертензії й набряків);
- солями літію (підвищується токсичність препаратів літію за рахунок інгібування його каналцевої секреції) і пробенецидом [9, 12].

Серцево-судинні захворювання є причиною 70 % випадків смерті в Україні [26]. Тому питання про кардіо- та цереброваскулярну безпечність НПЗП терапії повинно бути основним при виборі препарату для превенції й лікування болю та запалення. Особливо це стосується осіб з високим і дуже високим ризиком виникнення серцево-судинних і церебро-васкулярних ускладнень.

Зважаючи на вищесказане, основними критеріями вибору НПЗП є: специфічність показань у відповідності із клінічною ситуацією, максимально швидке настання дії клінічного ефекту та її тривалість, а також клінічно й науково обґрунтована безпека застосування препарату.

За останні п'ять років кількість НПЗП значно збільшилась. На сьогодні на ринку є безліч НПЗП, які класифікуються: за активністю та хімічною структурою (табл. 4) [14], а також за тривалістю їх дії (табл. 5) [7].

Фармацевтичні компанії акцентують увагу виключно на власних препаратах, підкреслюють їх ефективність і безпеку, а також переваги над іншими конкурентами. Тому лікарю треба багато працювати з результатами наукових досліджень для об'єктивного вибору НПЗП у кожному клінічному випадку.

Завдяки дослідженням хіміка Джорджа Мура, фармаколога Карла Швінгле та фармакохіміка Боба Шерера та їхніх колег з Riker Laboratories Inc. (Каліфорнія, США) відбулось відкриття збалансованого інгібітора ЦОГ, похідного сульфонамідів – німесулідів (пригнічує ЦОГ-1, ЦОГ-2, ЦОГ-3 та ЛОГ), спочатку заведеного як R-805 [31].

Збалансована дія на всі типи ЦОГ, поєднана із пригніченням ліпооксигенази (ЛОГ), і некіслотне походження наділили препарат унікальними протизапальними й анальгетичними властивостями. Це дозволило німесулідів стати світовим лідером у застосуванні в медичній практиці.

За результатами мета-аналізу Сохова С.Т. та авт., німесулід має такі терапевтичні ефекти:

- 1) протизапальний за рахунок блокування синтезу простагландинів шляхом інгібування ЦОГ-2, що призводить до зменшення впливу медіаторів запалення (гістаміну, інтерлейкіну-1, серотоніну та ін.), за рахунок змін запальної активності нейтрофілів та активації системи глюкокортикоїдних рецепторів;
- 2) антипіретичний, який триває від 6 до 9-ти годин;
- 3) протинабряковий, що забезпечується зниженням вироблення гістаміну та брадикініну;
- 4) додатковий протизапальний і протиалергійний, що забезпечується через блокування ЛОГ, і зниження синтезу лейкотрієнів та ейкозаноїдів;
- 5) захисні властивості дії на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту. Заміна карбоксильної групи сульфонамідом дозволила підвищити значення рKa до 6,5–7,0, таким чином перетворивши німесулід на антиоксидантну некіслотну сполуку і знизивши ульцерогенну дію в порівнянні з іншими НПЗП.

Некіслотність німесулідів, на відміну від інших НПЗП, не порушує стабільність атеросклеротичних бляшок, що є додатковим важливим фактором кардіобезпечності препарату. Це дуже важливо, оскільки виникнення серцево-судинних ризиків пов'язують зокрема з дестабілізацією бляшки під

- дією більшості НПЗП, які є похідними кислот (омилення холестерину бляшки збільшує її розмір аж до розриву кришки, тромбозу/тромбоемболії);
- 6) анальгетичний – шляхом зменшення синтезу цитокінів: фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) і запобігання розвитку брадикінін-цитокінової стимуляції нервових закінчень;
 - 7) хондропротективний, який досягається зниженням вмісту й активності матричних металопротеїназ, зокрема колагенази, на 92 %. Це є додатковим окремим фактором запобігання деструкції матриксу сполучної та кісткової тканини. Також пригнічується перокисне окислення ліпідів, відбувається гальмування апоптозу хондроцитів хрящової тканини [13];
 - 8) мембраностабілізуючий, здійснюється безпосереднім інгібуванням фосфодіестерази, що підвищує продукцію ц-АМФ;
 - 9) антипроліферативний, який було підтверджено на культурі ракових клітин шлунка;
 - 10) антирадикальний, що захищає тканинні ферменти від нейтрофіл-опосередкованої деструкції за рахунок редукції функцій мієлопероксидазного каскаду в лейкоцитах та інактивації токсичних метаболітів кисню [17].

Таблиця 4

Класифікація нестероїдних протизапальних препаратів за активністю та хімічною структурою

НПЗП з вираженою протизапальною активністю		
Кислоти	Саліцилати	Ацетилсаліцилова кислота (аспірин) Дифлунізал Лізінмоноацетилсаліцилат
	Піразолідини	Фенілбутазон
	Похідні індолоцтової кислоти	Індометацин Суліндак Етодолак
	Похідні фенілоцтової кислоти	Диклофенак натрію
	Оксиками	Піроксикам Теноксикам Лорноксикам Мелоксикам
	Похідні пропіонової кислоти	Ібупрофен Напроксен Флурбіпрофен Кетопрофен Декскетопрофен Тіапрофенова кислота
Некислотні похідні	Алканони	Набуметон
	Похідні сульфонаміда	Целекоксиб Рофекоксиб
	Метансульфонаніліди	Німесулід
НПЗП зі слабовираженою протизапальною активністю		
Похідні антранілової кислоти		Мефенамінова кислота Етофенамат
Піразолони		Метамізол Амінофеназон Пропіфеназон
Похідні параамінофенолу		Фенацетин Парацетамол
Похідні гетероарілоцтової кислоти		Кеторолак

Таблиця 5

Класифікація нестероїдних протизапальних препаратів за тривалістю дії

Групи НПЗП	Тривалість дії	Препарати
НПЗП короткої дії	2–8 годин	Німесулід, диклофенак, ібупрофен, кетопрофен, індометацин, фенпрофен, фенамати, толметин.
НПЗП середньої дії	10–20 годин	Напроксен, дифлунізал, суліндак
НПЗП тривалої дії	24 й більше годин	Оксиками (піроксикам, мелоксикам, лорноксикам), фенілбутазон, коксиби

Ураховуючи притаманні терапевтичні властивості німесулід, можна виділити такі показання для його застосування у стоматології:

- 1) карієс і його ускладнення;
- 2) захворювання пародонту;
- 3) захворювання СОПР;
- 4) нейростоматологічні розлади;
- 5) щелепно-лицеве хірургічне втручання [14];
- 6) захворювання СНЩС [17];
- 7) дентальна імплантація.

Доказовим обґрунтуванням застосування німесулід є максимальне зниження інтенсивності болю та загальне зниження болю протягом перших шести годин зазначено в пацієнтів, які приймали німесулід у подвійному сліпому порівняльному дослідженні, в якому доведено більш високу ефективність німесулід (100 мг), ніж напроксену (500 мг), при застосуванні в період після артроскопії чи менісектомії, а побічні ефекти у шлунково-кишковому тракті при прийомі німесулід не відмічали. У цілому, необхідність у додатковому прийомі препаратів (після хірургічного втручання) була нижче у групі, яка в якості анальгетика застосовувала німесулід [3]. За періодом напіввиведення та показником селективності (ЦОГ-1/ЦОГ-2) німесулід посідає перше місце серед таких НПЗП, як мелоксикам, целекоксиб, рефококсиб, ібупрофен, швидко досягаючи максимальної концентрації у плазмі крові [5].

Збалансованість дії на ЦОГ і ЛОГ і некіслотне походження німесулід знижують імовірність виникнення гастропатій [15]. Це доведено у відкритому контрольованому 12-місячому дослідженні на основі спостереження за біохімічними показниками функції печінки. При тривалому (12 місяців) застосуванні німесулід у хворих з остеоартрозом у декількох пацієнтів спостерігали розвиток чи посилення ішемічної хвороби серця [1]. Після прийому препарату зникнення болювих відчуттів настає через 15–20 хвилин [15].

Проте запалення – це патологічний процес, що супроводжується такими проявами, як біль, набряк, гіпертермія, гіперемія й порушення функції. Для лікарів важливо подолати всі прояви запалення в цілому, проте для пацієнта головною проблемою є больові відчуття.

За визначенням Міжнародної асоціації з вивчення болю, біль – це неприємне сенсорне відчуття, пов'язане з реальним чи потенційним пошкодженням тканин [17]. Одночасно це суб'єктивне відчуття з індивідуальним рівнем порогу больової чутливості, на формування якого мають вплив особливості особистості пацієнта, його психоемоційний і соматичний стан (О.Н. Московець, 2005) [17]. До факторів, що впливають на сприйняття болю, відносять: стать, куріння, рівень тривожності, попередній досвід, очікування пацієнтом стресу [27]. За механізмом виникнення біль буває ноцицептивним – унаслідок локального пошкодження тканин (запалення, травми, хірургічні втручання тощо) [18] і невропатичним – унаслідок пошкодження нервової тканини. Розрізняють також гострий (проявляється при гострому захворюванні та травмі і зникає при завершенні патологічного процесу) та хронічний (вид болю, що триває від 1–3 міс. до кількох років) [6].

На сьогоднішній день популярним фармакологічним препаратом для превенції й подолання болю є трометамол декскетопрофену. Декскетопрофен, як і кетопрофен, є представником групи похідних пропіонової кислоти. За даними К. McCormack та Е. Urquhart, кетопрофен є одним з НПЗП, що мають найбільш виражену анальгетичну дію ефекту й за структурою являє рацемічну суміш R(-)- і S(+)-енантіомерів. При цьому активний S(+)-енантіомер забезпечує знебоління. Виключення з

хімічної структури R(-)-енантіомера декскетопрофену дозволило зменшити кількість виникнення побічних ефектів [6, 16].

Ефективність і безпеку застосування декскетопрофену у стоматологічній практиці обумовлюють його властивості:

- блокувати генерацію больових імпульсів і саме джерело болю (за рахунок інгібування ЦОГ-1, ЦОГ-2 та зниження синтезу простагландинів на периферії, як медіаторів болю й запалення);
- блокувати біль (проводячи деполаризацію мембран нервових клітин);
- блокувати сприйняття та аналіз больових імпульсів (знижуючи активність ізоферментів ЦОГ у глибоких структурах і корі головного мозку) [19].

Як анальгетичний препарат декскетопрофен має надзвичайні властивості, оскільки тривалість його дії становить не менше 4–6-ти годин [22]. За рахунок більш високої ліпофільності трометамол декскетопрофену швидко всмоктується й досягає максимальної концентрації у плазмі протягом короткого періоду (через 50–60 хв. при пероральному прийомі таблетованої форми препарату та через 30 хв. – при парентеральному). Процес метаболізму відбувається шляхом кон'югації глюкоронованої кислоти, а виводиться препарат з організму за допомогою органів системи виділення [18].

Декскетопрофен у дозуванні 50 мг у порівнянні із плацебо демонструє значно вищу ефективність знебоління гострого болю після операції із приводу атипичного видалення третіх молярів [24]. У проведеному метааналізі із 35 досліджень трометамолу декскетопрофену у 12-ти рандомізованих дослідженнях застосування будь-якої дози декскетопрофену статистично ефективніше в порівнянні із плацебо [30].

Потужний і швидкий знеболюючий ефект дає декскетопрофену пріоритет над іншими відомими анальгетичними засобами. За результатами дослідження Valana M. і співав. доведено, що декскетопрофен (25 мг, лікарська форма – таблетки) є більш безпечним анальгетиком і більш швидко діє в порівнянні з кетопрофеном (50 мг, лікарська форма – капсули) при боротьбі з потенційним гострим болем у стоматологічній практиці [21].

Більш висока ефективність декскетопрофену в порівнянні з лорноксикамом і плацебо була доведена в дослідженні пацієнтів після великих ортопедичних операцій [36], а також у дослідженні пацієнтів при медіастіноскопії [32]. У межах даних рандомізованих контрольованих досліджень застосовували 50 мг декскетопрофену внутрішньовенно два рази на добу та 8 мг лорноксикаму внутрішньовенно два рази на добу.

У рамках німецького рандомізованого подвійного сліпого багатоцентрового дослідження було доведено знеболювальну еквівалентність 50 мг декскетопрофену та 75 мг диклофенаку при внутрішньом'язовому застосуванні у 370-ти амбулаторних хворих з тяжким гострим болем у попереку. У дослідженні підтверджено клінічно бажаний ефект і хорошу стерпність пацієнтами декскетопрофену [38]. Також групою інших учених було доведено рівнозначність ефективності перорального прийому пацієнтами 25 мг декскетопрофену та 50 мг диклофенаку натрію тричі на день протягом восьми тижнів при остеоартриті колінного суглобу [37].

При порівнянні ефективності превентивного введення 12,5 мг декскетопрофену та 500 мг парацетамолу при атипичному видаленні третіх молярів доведено адекватну й більш знеболюючу дію декскетопрофену. Протизапальна активність декскетопрофену була слабше, ніж парацетамолу [25]. Отже, декскетопрофен продемонстрував високий анальгетичний і слабкий протизапальний потенціал.

Декскетопрофен (25 мг) до 35 % знижує потребу у вживанні морфіну в післяопераційний період при доопераційному прийомі в порівнянні з парацетамолом (500 мг) і плацебо. Це доведено групою вчених у рандомізованому подвійному сліпому дослідженні, в якому приймали участь 75 пацієнтів із приводу ламінектомії в поперековому відділі. Побічні ефекти у групах прийому парацетамолу та плацебо виявляли частіше, хоча статично значних відмінностей у дихальних параметрах, седативній оцінці, гемодинаміці у трьох групах не виявили [28].

Порівнюючи післяопераційне знеболення за допомогою внутрішньовенного введення декскетопрофену (50 мг), парацетамолу (1000 мг) і фізіологічного розчину, у рандомізованому контрольованому дослідженні довели більш високу анальгетичну ефективність декскетопрофену, що знижувало потребу пацієнтів у додатковому опіоїдному лікуванні після гістероскопії [29].

З метою розуміння ефективності та безпечності застосування декскетопрофену для лікування помірного й сильного (нестерпного) болю при ниркових коліках групою вчених було проведено багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе дослідження, в яке включено та поділено на три групи 33 пацієнти. У підсумку у групах, де пацієнти перорально приймали 25 мг декскетопрофену та 50 мг декскетопрофену, полегшення болю в порівнянні з пероральним прийомом 2 г дипіронолу (метамізолу натрію) протягом першої години відбулося швидше, проте зв'язку «доза–ефективність» у групах, де прищипали декскетопрофен, не спостерігали [33].

Досліджуючи ефективність декскетопрофену та кеторолаку («Кетанов») при хірургічному втручанні у щелепно-лицевій ділянці із приводу наявності доброякісних пухлин чи пухлиноподібних новоутворень щелеп, учені довели високу анальгетичну дію даних препаратів [18]. Хоча варто не забувати про можливі побічні ефекти дії кеторолаку, такі як: шлунково-кишкова кровотеча, пригнічення агрегації тромбоцитів [18] і збільшення часу згортання крові, що може викликати місцеву кровотечу і значно ускладнити період реабілітації пацієнтів після хірургічного втручання.

Відсутність побічних ефектів у шлунково-кишковому тракті робить декскетопрофен препаратом вибору для пацієнтів з обтяженим загальносоматичним анамнезом та із присутніми факторами ризику застосування НПЗП. Також не виявили дію геморагічних побічних ефектів й побічних ефектів у сечовидільній системі при застосуванні 50 мг декскетопрофену у 252-х пацієнтів у багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому дослідженні після операції на колінах і стегнах [39].

Щодо побічних дій при застосуванні декскетопрофену, у книзі британського вченого Jeffrey K. Aronson «Побічні ефекти анальгетиків і протизапальних препаратів» указано такі поодинокі випадки негативних реакцій:

- 1) гематологічні – нейтропенія, тромбоцитопенія (траплялись епізодично у 35-річної пацієнтки після 10-ти днів прийому декскетопрофену. Після відміни препарату відбулось відновлення);
- 2) дерматологічні – фотоконтактний дерматит після перорального прийому та місцевого застосування препарату в декількох випадках [20].

Зафіксовані такі побічні ефекти, які траплялись одноразово або дуже рідко: ураження печінки (при застосуванні декскетопрофену більше 10-ти днів), гостре ниркове ураження та рабдоміоліз (при одноразовому прийомі препарату в 70-річного чоловіка, після відміни прийому препарату функція нирок відновились) [34].

Висновки

1. За результатами наведених у літературі клінічних досліджень, німесулід має унікальну хімічну структуру, яка забезпечує багатфакторність механізму його дії. Препарат має максимально клінічну ефективність і високий рівень безпеки в порівнянні з напроксеном, мелоксикамом, цефекоксиком, рефоксиком та ібупрофеном. Це обґрунтовує застосування німесуліду при лікуванні гострих і хронічних запальних процесів у стоматології під час виконання екстрених та амбулаторних маніпуляцій. Тобто основним чинником при виборі німесуліду є потреба не тільки у знеболенні, а й в ефективній та безпечній протизапальній терапії.
2. Виходячи з наведених у літературі результатів наукових досліджень, для лікування гострого та хронічного болю при хірургічному, лапароскопічному, ортопедичному втручанні, проведенні операцій у щелепно-лицевій ділянці, ревматологічних захворюваннях, гострих травмах м'яких тканин і кісток декскетопрофен є препаратом вибору. Адже він у порівнянні з диклофенаком, лорноксикамом, кетопрофеном, парацетамолом, дипіроном має більш швидкий початок дії, високий ступінь анальгетичної ефективності й надійний профіль безпеки. Тобто декскетопрофен найбільш доцільно призначати у випадках, коли потрібне саме знеболення, а не протизапальна терапія.
3. Згідно з директивою ЕМЕА 2012 (European Medicines Agency), будь-яку терапію НПЗП треба проводити в максимально короткий строк і в мінімально ефективних дозах. Вибираючи нестероїдний протизапальний препарат, варто опиратись на основні вимоги ВООЗ до лікарських засобів: ефективність, безпечність, доступність і прийнятність для пацієнта [4], які були продемонстровані на препаратах німесулід і декскетопрофен. Безперечно, необхідно зважати на значну напрацьовану доказову базу для препаратів німесуліду й декскетопрофену, їх доведену клінічну ефективність у превенції та подоланні запалення й болю та доцільне застосування даних препаратів у галузі стоматології з метою покращення та скорочення строків реабілітації пацієнтів після стоматологічного втручання й забезпечення стабільності їхнього стану.
4. Зважаючи на доказову базу в загальній клінічній практиці й загальній хірургії по німесуліду та триметамолу декскетопрофену, їх доцільно рекомендувати для застосування при щоденних та екстрених амбулаторних стоматологічних маніпуляціях. Висока клінічна ефективність, швидке усунення болю, тривалість дії, а також низький ступінь побічних ефектів дозволяють рекомендувати декскетопрофен для боротьби з больовим синдромом у стоматологічній практиці.

Перспективи подальших наукових досліджень

Перспективою подальших досліджень є вивчення безпеки й ефективності НПЗП на етапах стоматологічної реабілітації хворих з негайною імплантацією та безпосереднім протезуванням.

Декларація про відсутність конфлікту інтересів

При підготовці статті конфлікт інтересів був відсутній.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эффективность и безопасность длительного применения нимесулида у больных остеоартрозом: результаты 12-месячного открытого контролируемого исследования ДИНАМО (длительное использование Нимесулида при артрозе, многофакторная оценка) / [Л.И. Алексеева, А.Е. Каратеев, Т.В. Попкова и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2009. – № 4. – С. 64–72.
2. Антоненко А.В. Клініко-морфологічні особливості перебігу гастропатій, спричинених прийомом нестероїдних протизапальних препаратів у пацієнтів з остеоартрозом / А.В. Антоненко // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2014. – № 2. – С. 18–20.
3. Биннинг А. Нимесулид в лечении послеоперационных болей: двойное слепое сравнительное исследование пациентов после артроскопических хирургических вмешательств на колене / А. Биннинг // РМЖ. – 2011. – № 32. – С. 2052–2057.
4. Викторов А.П. Проблемы применения анальгетиков-антипиретиков в соответствии с критериями их безопасности / А.П. Викторов, В.Г. Кучер, А.В. Кашуба // Український ревматологічний журнал. – 2006. – № 2 (24). – С. 4–9.
5. Волох Д.С. Використання нестероїдних протизапальних препаратів, що містять нимесулід у різних лікарських формах, їх ефективність та економічність при лікуванні ревматоїдного артриту / Д.С. Волох, В.В. Довжук, А.І. Гребельник // Фармацевтичний журнал. – 2011. – № 6. – С. 19–25.
6. Деговцов Е.Н. Выбор анальгетика в хирургической практике: в фокусе декскетопрофен / Е.Н. Деговцов, Д.И. Трухан, А.Ф. Сулимов // Consilium Medicum. Хирургия (прил.). – 2015. – № 1. – С. 15–21.
7. Іглицький І.І. Класифікація нестероїдних протизапальних препаратів залежно від їх впливу на запальний процес у суглобах / І.І. Іглицький // Науковий вісник Львівського національного університету ветеринарної медицини та біотехнологій ім. С.З. Гжицького. – 2012. – Т. 14, № 2 (1). – С. 135–140.
8. Кашуба О.В. Побічні реакції, спричинені лікарськими засобами: термінологія та класифікація, механізми розвитку і клінічні прояви / О.В. Кашуба // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2013. – № 3. – С. 80–92.
9. Кукес В.Г. Клиническая фармакология: учебник / Под ред. В.Г. Кукеса. – [3-е изд., перераб. и доп.]. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 944 с.: ил. – ISBN 5-9704-0287-7.
10. Мазур И.П. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов в пародонтологии / И.П. Мазур, Д.М. Ставская // Современная стоматология. – 2015. – № 3. – С. 30–37.
11. Новицкий В.В. Патофизиология: учебник: в 2 т. / Под ред. В.В. Новицкого, Е.Д. Гольдберг, О.И. Уразовой. – [4-е изд., перераб. и доп.]. – Москва: ГЭОТАР-Медиа. – Т. 1, 2009. – 848 с.: ил. – ISBN 978-5-9704-3519-9.
12. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации / [А.Е. Каратеев, Н.Н. Яхно, Л.Б. Лазебник и др.]. – Москва: ИМА-ПРЕСС, 2009. – 167 с.
13. Савустьяненко А.В. Механізми хондропротективного діяння нимесулида / А.В. Савустьяненко // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2012. – № 1 (05). – С. 70–74.
14. Сидельникова Л.Ф. Нестероидные противовоспалительные препараты: новые горизонты противовоспалительной терапии в стоматологии / Л.Ф. Сидельникова, Ю.Г. Коленко, Б.А. Ревенко // Современная стоматология. – 2011. – № 4. – С. 8–11.
15. Сидельникова Л.Ф. Обоснование выбора оптимальной терапии при лечении боли и воспаления в стоматологической практике / Л.Ф. Сидельникова, Ю.Г. Коленко, Н.И. Григ // Современная стоматология. – 2013. – № 4. – С. 17–21.
16. Сокологорский С.В. Декскетопрофен – инструмент периоперационного обезболивания / С.В. Сокологорский // Здоровье женщины. – 2015. – № 3. – С. 47–52.
17. Применение нестероидных противовоспалительных средств для лечения стоматологических заболеваний / [С.Т. Сохов, Л.А. Аксамит, Г.В. Виша и др.]. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – 96 с.: ил. – ISBN 978-5-98322-722-4.
18. Сравнительная характеристика ненаркотических анальгетиков, применяемых для устранения послеоперационных болей / [А.А. Тимофеев, Н.А. Ушко, О.А. Ухарская и др.] // Современная стоматология. – 2015. – № 3. – С. 76–82.
19. Фомичев И.В. Оценка обезболивающего действия препарата «Дексалгин®25» при удалении зубов / И.В. Фомичев // Стоматолог-практик. – 2014. – № 3. – С. 38–39.
20. Aronson J.K. Meyler's side effects of analgesics and anti-inflammatory drugs / Edited by Jeffrey K. Aronson. – Amsterdam; London: Elsevier Science, 2010. – P. 694. – ISBN 978-044-453273-2.
21. Results of two multicentric, comparative, randomized, parallel group clinical trials to evaluate the efficacy and safety of dexketoprofen trometamol in the treatment of dental pain and dysmenorrhoea in indian patients / M. Balani, P. Gawade, S. Maheshgauri et al. // Journal of Clinical and Diagnostic Research. – 2008. – Vol. 2 (5). – P. 1086–1091.
22. Single dose oral ketoprofen or dexketoprofen for acute postoperative pain in adults / H. Gaskell, S. Derry, P.J. Wiffen, R.A. Moore // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2017. – Issue 5. Art. No. CD007355. DOI: 10.1002/14651858.CD007355.pub3.
23. Bryce G. Pre- and post-operative management of dental implant placement. Part 1: management of post-operative pain / G. Bryce, D.I. Bomfim, G.S. Bassi // British dental journal. – 2014. – Vol. 217 (3). – P. 123–127.
24. Preemptive analgesic efficacy of dexketoprofen trometamol on impacted third molar surgery / E. Zağiran, C. Eyigur, B. Sezer, M. Uyar // Agri. – 2014. – Vol. 26 (1). – P. 29–33.
25. Eroglu C.N. Effect of low-dose trometamol dexketoprofen and paracetamol on postoperative complications after impacted third molar surgery on healthy volunteers: A pilot study [Електронний ресурс] / C.N. Eroglu, E. Durmus, D. Kiresi // Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal. – 2014. – Vol. 19 (6). – P. 622–627. – Режим доступу: <http://www.medicinaoral.com/medoralfree01/v19i6/medoralv19i6p622.pdf>.
26. Global Health Estimates 2015: Deaths by cause, age, sex, by country and by region, 2000–2015. – Geneva, World Health Organization. [Електронний ресурс]. – 2016. – Режим доступу: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html.
27. Hashem A.A. Pain and anxiety following the placement of dental implants / A.A. Hashem, N.M. Claffey, B. O'Connell // The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants. – 2006. – Vol. 21 (6). – P. 943–950.
28. Comparison of efficacy of dexketoprofen versus paracetamol on postoperative pain and morphine consumption in laminectomy patients / E. Kesimci, T. Gümüş, S. İzdeş et al. // Agri. – 2011. – Vol. 23 (4). – P. 153–159.
29. Efficacy of intravenous dexketoprofen trometamol compared to intravenous paracetamol for postoperative pain management after day-case operative hysteroscopy: randomized, double-blind, placebo-controlled study / A. Koçum, M. Sener, H. Izmiri et al. // Agri. – 2014. – Vol. 26 (1). – P. 15–22.
30. Moore R.A. Systematic review of dexketoprofen in acute and chronic pain [Електронний ресурс] / R.A. Moore, J. Barden // BMC Clinical Pharmacology. – 2008. – Vol. 8 (1): 11. – Режим доступу: <https://bmclinpharma.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6904-8-11>.
31. Rainsford K. D. Nimesulide – actions and uses / edited by K.D. Rainsford. – Basel: Birkhauser Verlag. – 2005. – P. 433. – ISBN 10 : 3-7643-7068-8; ISBN 13: 978-3-7643-7068-8.
32. Sagioglu G. Comparing early postoperative period analgesic effect of dexketoprofen trometamol and lornoxicam in mediastinoscopy cases / G. Sagioglu // The Eurasian Journal of Medicine. – 2011. – Vol. 43 (1). – P. 23–26.
33. Dexketoprofen renal colic study group. comparison of dexketoprofen trometamol and dipyrone in the treatment of renal colic / J. Sánchez-Carpena, J. Sesma-Sánchez, C. Sánchez-Juan et al. // Clinical Drug Investigation. – 2003. – Vol. 23 (3). – P. 139–152.
34. Single dose dexketoprofen induced acute kidney injury due to massive rhabdomyolysis / T. Sav, A. Unal, A. Erden, A. Gunal // International Urology and Nephrology. – 2012. – Vol. 44 (5). – P. 1581–1583.
35. APM:SE Working Group of the Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine (2015), Acute Pain Management: Scientific Evidence / S.A. Schug, G.M. Palmer, D.A. Scott et al. – [4th edition]. – Melbourne: ANZCA & FPM, 2015. – P. 647. – ISBN Print: 978-0-9873236-7-5.
36. Perioperative dexketoprofen or lornoxicam administration for pain management after major orthopedic surgery: a randomized, controlled study / N. Sivrikoz, K. Koltka, E. Güreşti et al. // Agri: The Journal of the Turkish Society of Algology. – 2014. – Vol. 26 (1). – P. 23–28.
37. A comparative study of efficacy and tolerability of trometamol dexketoprofen versus diclofenac sodium in the symptomatic treatment of knee osteoarthritis / Srikanth H., M. Shah, M.C. Shivamurthy, Niveditha // Pharmacologyonline. – 2012. – Vol. 3. – P. 50–57.
38. Zippel H. A Multicentre, randomised, double-blind study comparing the efficacy and tolerability of intramuscular dexketoprofen versus diclofenac in the symptomatic treatment of acute low back pain / H. Zippel, A. Wagenitz // Clinical Drug Investigation. – 2007. – Vol. 27. (8). – P. 533–543.
39. Zippel H. Comparison of the efficacy and safety of intravenously administered dexketoprofen trometamol and ketoprofen in the management of pain after orthopaedic surgery / H. Zippel, A. Wagenitz // Clinical Drug Investigation. – 2006. – Vol. 26 (9). – P. 517–528.

Возможности применения нимесулида и трометамола декскетопрофена в превенции воспаления и боли в стоматологии

В.И. Беда, Е.Н. Дорошенко, П.В. Леоненко, Ю.В. Кокоева

Резюме. Воспаление и боль в стоматологии ежедневно сопровождают стоматологическую практику. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов требует от врача знаний о показаниях при выборе препарата и безопасности его применения, для понимания механизмов действия, а также о его возможном взаимодействии с другими препаратами.

Цель исследования: изучить безопасность и эффективность применения нимесулида и декскетопрофена в превенции и лечении воспаления и боли, а также определить показания для его применения в стоматологической практике.

Материалы и методы исследования. В научное исследование по поводу изучения безопасности и эффективности применения нимесулида и декскетопрофена в превенции и лечении воспаления и боли, а также определения показаний для его применения в стоматологической практике включен анализ результатов 39-ти исследований. Анализ литературных данных проведен по ключевым словам: нимесулид, декскетопрофен, профиль безопасности и эффективности, превенция и лечение боли и воспаления в стоматологии.

Результаты. Исходя из анализа научных исследований, выявлена клиническая эффективность применения нимесулида в общей клинической практике, ортопедии и хирургии с целью предупреждения и лечения воспалительных процессов. Научными исследованиями за последние пять лет доказаны высокая эффективность, безопасность и доступность использования нимесулида и декскетопрофена для лечения острого воспаления и острой боли. В стоматологической практике в доступной научной литературе имеются единичные научные исследования, подтверждающие возможности применения нимесулида и декскетопрофена с целью превенции и лечения боли и воспаления, но безопасность и влияние этих препаратов на основные дериваты крови на этапах дентальной имплантации и протезирования изучены недостаточно.

Выводы. Базируясь на доказательной базе в общей клинической практике и общей хирургии о нимесулиде и трометамоле декскетопрофен, их целесообразно рекомендовать для применения при ежедневных и экстренных амбулаторных стоматологических манипуляциях. Высокая клиническая эффективность, быстрое купирование боли, продолжительность действия, а также низкая степень побочных эффектов позволяют рекомендовать декскетопрофен в борьбе с периперационным болевым синдромом в стоматологической практике. Нимесулид рекомендован в качестве средства противовоспалительной и противовоспалительной терапии стоматологических пациентов.

Ключевые слова: нимесулид, декскетопрофен, превенция и лечение боли и воспаления.

Application possibilities of nimesulide and trometamol dexketoprofen in preventing inflammation and pain in dentistry

V. Bida, O. Doroshenko, P. Leonenko, Yu. Kokoieva

Summary. Inflammation and pain in dentistry daily accompany dental practice. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs requires the physician to know the indications in the drug choice and the application security, an understanding of the mechanism of action, and possible interactions with other drugs.

Purpose of the study. To study the safety and effectiveness of the use of nimesulide and dexketoprofen in the prevention and treatment of inflammation and pain, and also to determine indications for its application in dental practice.

Materials and methods. An analysis of the results of 39 studies has been included in the scientific study on the safety and efficacy of the use of nimesulide and dexketoprofen in the prevention and treatment of inflammation and pain, as well as the determination of indications for use in dental practice. Literature data analysis of scientific researches was conducted on the keywords of nimesulides, dexketoprofen, profile of safety and efficacy, prevention and treatment of pain and inflammation in dentistry.

Results. Based on the results of analyses of scientific researches, the clinical efficacy of nimesulide in general clinical practice, orthopedics and surgery has been shown to prevent and treat inflammatory processes. Scientific researches over the past five years has proven the high effectiveness, safety and availability of the use of nimesulide and dexketoprofen for the treatment of acute inflammation and acute pain. In dental practice, in the available scientific literature, there are single scientific studies confirming the possibilities of nimesulide and dexketoprofen application for the prevention and treatment of pain and inflammation, but the safety and influence of these drugs on the main blood derivatives at the stages of dental implantation and prosthetics have not been studied enough.

Conclusions. Based on the evidence base in general clinical practice and general surgery for nimesulide and trometamol dexketoprofen, it is advisable to recommend them for use in daily and emergency outpatient dental manipulations. High clinical efficacy, rapid pain relief, duration of action, and a low degree of side effects make it possible to recommend dexketoprofen in the fight against perioperative pain in dental manipulations. Nimesulide is recommended as an anti-inflammatory and analgesic therapy for dental patients.

Key words: nimesulide, dexketoprofen, prevention and treatment of pain and inflammation.

Беда Віталій Іванович – д-р мед. наук, професор,

завідувач кафедри ортопедичної стоматології Інституту стоматології НМАПО ім. П.Л. Шупика.

Адреса: 04050, Україна, м. Київ, вул. Пимоненка, 10-а, Інститут стоматології НМАПО ім. П.Л. Шупика.

Тел.: +38 (044) 482 08 50. E-mail: nmapo@ortstom.in.ua. <http://orcid.org/0000-0002-1786-2032>.

Дорошенко Олена Миколаївна – д-р мед. наук, професор,

директор Інституту стоматології НМАПО ім. П.Л. Шупика.

Адреса: 04112, Україна, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9 (дирекція Інституту стоматології).

Тел.: +38 (044) 206 73 09. E-mail: durektsiya_is@ukr.net.

<http://orcid.org/0000-0002-5252-6640>. <http://www.researcherid.com/rid/C-7946-2016>.

Леоненко Павло Вікторович – д-р мед. наук,

професор кафедри ортопедичної стоматології Інституту стоматології НМАПО ім. П.Л. Шупика.

Адреса: 04050, Україна, м. Київ, вул. Пимоненка, 10-а, Інститут стоматології НМАПО ім. П.Л. Шупика.

Тел.: +38 (044) 482 08 50. E-mail: p.leonenko@ukr.net. <http://orcid.org/0000-0001-7145-8260>.

Кокоева Юлія Володимирівна – аспірант кафедри ортопедичної стоматології Інституту стоматології НМАПО імені П.Л. Шупика.

Адреса: 04050, Україна, м. Київ, вул. Пимоненка, 10-а, Інститут стоматології НМАПО ім. П.Л. Шупика.

Тел.: +38 (044) 482 08 50. E-mail: julia.kokoieva@gmail.com. <http://orcid.org/0000-0002-7778-1971>.