

DOI: 10.18481/2077-7566-21-17-4-18-26
УДК:616.31-085: 616.035.1: 615.035.2

ПРИМЕНЕНИЕ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ПАРОДОНТАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Саблина С. Н., Еловицова Т. М., Григорьев С. С., Дорохина К. Р., Епишова А. А., Чагай А. А., Мирсаев Т. Д., Иванова В. В., Балакина Д. А.

Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия

Аннотация

Предмет исследования — основные аспекты применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при пародонтальной терапии пациентов с коморбидной патологией.

Цель — анализ отечественных и зарубежных литературных данных о роли НПВП при пародонтальной терапии пациентов с коморбидной патологией.

Методология. Обзор выполнен на основании имеющихся источников литературы за последние пять лет, начиная с 2016 года, по ключевым словам на ресурсе PubMed для обобщения сведений по данной проблеме.

Выводы. НПВП остаются наиболее востребованными для этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии заболеваний пародонта. НПВП позволяют контролировать болевой синдром, управлять механизмами воспаления и регенерации при волнообразно протекающей воспалительной деструкции тканей, предупреждают осложнения во время базового и поддерживающего пародонтологического лечения. Системное и локальное использование НПВП в комплексной терапии пародонта при рациональном выборе лекарственного средства, адекватном подборе дозировки с учетом коморбидности пациента непременно должно подкрепляться знаниями врача-стоматолога о фармакодинамике, классификации НПВП и базироваться на Клинических рекомендациях по рациональному применению НПВП (от 2015 г., обновление 2018 г.) и Клинических рекомендациях по коморбидной патологии (2019 г.), обеспечивая, таким образом, персонализацию подходов, эффективность и безопасность приема НПВП для пациентов.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, воспаление, пародонтологическое лечение, НПВП, ЦОГ, коморбидная патология

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Светлана Николаевна САБЛИНА ORCID ID 0000-0002-1838-3535

Ассистент кафедры терапевтической стоматологии и преподаватель стоматологических заболеваний, Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия
9122541494@mail.ru

Татьяна Михайловна ЕЛОВИЦОВА ORCID ID 0000-0001-8849-8875

Д. м. н., профессор, профессор кафедры терапевтической стоматологии и преподаватель стоматологических заболеваний, Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия
tgta-elovik@yandex.ru

Сергей Сергеевич ГРИГОРЬЕВ ORCID ID 0000-0002-8198-0615

Д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапевтической стоматологии и преподаватель стоматологических заболеваний, Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия
sergeygrig28@gmail.com

Ксения Родионовна ДОРОХИНА ORCID ID 0000-0003-4678-1087

Ассистент кафедры факультетской терапии и гериатрии, Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия
kd-ds@mail.ru

Анна Андреевна ЕПИШОВА ORCID ID 0000-0001-8449-077X

К. м. н., доцент кафедры терапевтической стоматологии и преподаватель стоматологических заболеваний, Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия
uerichova9@mail.ru

Андрей Анатольевич ЧАГАЙ ORCID ID 0000-0003-3351-7869

К. м. н., доцент кафедры терапевтической стоматологии и преподаватель стоматологических заболеваний, Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия
79226086649@yandex.ru

Тимур Дамирович МИРСАЕВ ORCID ID 0000-0003-3421-1933

К. м. н., доцент кафедры ортопедической стоматологии и стоматологии общей практики, Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия
t16mtd@mail.ru

Валерия Владимировна ИВАНОВА ORCID ID 0000-0002-6324-8922

Студентка четвертого курса педиатрического факультета, Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия
9126193222@mail.ru

Дарья Алексеевна БАЛАКИНА ORCID ID 0000-0002-4261-9579

Студентка третьего курса стоматологического факультета, Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия
dashaabalakinaa01@mail.ru

Адрес для переписки: Светлана Николаевна САБЛИНА

620028, г. Екатеринбург, ул. Токарей, д. 29а
+7 (912) 6848484
9122541494@mail.ru

Образец цитирования:

Саблина С. Н., Еловицова Т. М., Григорьев С. С., Дорохина К. Р., Епишова А. А., Чагай А. А., Мирсаев Т. Д., Иванова В. В., Балакина Д. А. ПРИМЕНЕНИЕ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ПАРОДОНТАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ. Проблемы стоматологии. 2021; 4: 18-26.

© Саблина С. Н. и др., 2021

DOI: 10.18481/2077-7566-21-17-4-18-26

Поступила 28.11.2021. Принята к печати 08.01.2022

DOI: 10.18481/2077-7566-21-17-4-18-26

USE OF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS ON PERIODONTAL THERAPY IN PATIENTS WITH COMORBID PATHOLOGY

Sablina S. N., Elovikova T. M., Grigorjev S. S., Dorokhina K. R., Epishova A. A.,
Chagai A. A., Mirsaev T. D., Ivanova V. V., Balakina D. A.

Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

Annotation

Subject. This paper covers the main aspects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) used on periodontal therapy in patients with comorbid pathology.

Objectives. A domestic and foreign literature review on effects of NSAIDs on periodontal therapy in patients with comorbid pathology.

Methodology. The literature review is based on the source literature available over the past five years starting 2015 by PubMed keywords in order to summarize the subject information.

Conclusion. NSAIDs, therefore, remain the most essential medications on etiologic, pathogenetic and symptomatic therapy of dental disorders. NSAIDs can help manage pain syndrome, control inflammation responses and regeneration with indulging inflammation-induced tissue destruction, prevent unnecessary complications during basic and supportive periodontal therapy including invasive techniques. Systemic and localized use of NSAIDs in the complex periodontal therapy based on the rational choice of the drug and the appropriate dose selection considering patient's comorbidities must be necessarily supported by the dentist's knowledge of pharmacodynamics and NSAIDs classifications with Clinical Guidance on rational use of NSAIDs (2015, revised 2018) and Clinical Guidance on comorbid pathology (2019) taken as the basis. These, therefore, will ensure the personified approach, efficacy and safety of NSAID use in patients.

Keywords: non-steroidal anti-inflammatory drugs, inflammation, periodontal treatment, NSAIDs, COX, comorbid pathology

The authors declare no conflict of interest.

Svetlana N. SABLINA ORCID ID 0000-0002-1838-3535

Teaching Assistant, Department of Preventive Dentistry and Propedeutics of Dental Disease, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia
9122541494@mail.ru

Tatiana M. ELOVIKOVA ORCID ID 0000-0001-8849-8875

Grand PhD in Medical Sciences, Professor, Department of Preventive Dentistry and Propedeutics of Dental Disease, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia
ugma-elovik@yandex.ru

Sergei S. GRIGORJEV ORCID ID 0000-0002-8198-0615

Grand PhD in Medical Sciences, Professor, Head of Department of Preventive Dentistry and Propedeutics of Dental Disease, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia
sergeygrig28@gmail.com

Ksenya R. DOROKHINA ORCID ID 0000-0003-4678-1087

Assistant, Department of Faculty Therapy and Geriatrics, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia
kd-ds@mail.ru

Anna A. EPISHOVA ORCID ID 0000-0001-8449-077X

PhD in Medical Sciences, Associate Professor, Department of Therapeutic Dentistry and Propedeutics of Dental Disease, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia
yepichova9@mail.ru

Andrei A. CHAGAI ORCID ID 0000-0003-3351-7869

PhD in Medical Sciences, Associate Professor, Department of Therapeutic Dentistry and Propedeutics of Dental Disease, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia
79226086649@yandex.ru

Timur D. MIRSAEV ORCID ID 0000-0003-3421-1933

PhD in Medical Sciences, Associate Professor, Department of Orthopedic Dentistry and General Dentistry Practice, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia
t16mtd@mail.ru

Valeria V. IVANOVA ORCID ID 0000-0002-6324-8922

4th year student, Pediatric Faculty, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia
9126193222@mail.ru

Darjia A. BALAKINA ORCID ID 0000-0002-4261-9579

3rd year student, Faculty of Dentistry, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia
dashaabalakina01@mail.ru

Correspondence address: Svetlana N. SABLINA

620028, Ekaterinburg, str. Tokarev, 29a

+7 (912) 6848484

9122541494@mail.ru

For citation:

Sablina S. N., Elovikova T. M., Grigorjev S. S., Dorokhina K. R., Epishova A. A., Chagai A. A., Mirsaev T. D., Ivanova V. V., Balakina D. A. USE OF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS ON PERIODONTAL THERAPY IN PATIENTS WITH COMORBID PATHOLOGY. *Actual problems in dentistry*. 2021; 4: 18-26. (In Russ.)

© Sablina S. N. et al., 2021

DOI: 10.18481/2077-7566-21-17-4-18-26

Received 28.11.2021. Accepted 08.01.2022

Введение

Воспалительные заболевания пародонта (ВЗП) широко распространены среди взрослого населения, характеризуются длительностью течения, мультифакторностью формирования, сопровождаются чередованием фаз обострения и ремиссии, преобладанием в динамике воспалительной деструкции окружающих зубы тканей, прогрессируют на фоне соматической патологии, приводят к очевидному уменьшению объема альвеолярного гребня, преждевременной утрате зубов и, как следствие, к значительному снижению качества жизни пациентов [1, 5, 8, 13].

Комплексное лечение ВЗП предполагает назначение многих лекарственных препаратов, однако НПВП признаны как наиболее востребованная группа лекарственных средств в современной пародонтологии. Знание фармакодинамики и классификации НПВП, Клинических рекомендаций по их назначению (2018 г.) и Клинических рекомендаций по коморбидной патологии (2019 г.), с учетом индивидуального профиля рисков системных заболеваний у пациентов с пародонтальными заболеваниями, позволяет врачу-стоматологу безопасно и эффективно включать НПВП на разных стадиях этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии ВЗП [1–5, 8, 9, 13].

Цель исследования — анализ отечественных и зарубежных литературных данных о роли НПВП при пародонтальной терапии у пациентов с коморбидной патологией.

Материалы и методы исследования

Обзор литературы выполнен на основании анализа опубликованных исследований, посвященных изучению НПВП при лечении ВЗП. Для этого подобраны 35 статей (13 — отечественных авторов, 22 — зарубежных) по ключевым словам на электронном ресурсе PubMed за последние 5 лет — с 2016 по 2021 год. В дальнейшем произведена постановка цели и задач исследования, выявлены критерии. Полученные результаты систематизированы и обработаны, произведено текстовое оформление статьи.

Результаты исследования

В развитии заболеваний пародонта (ЗП) воспаление следует рассматривать как естественную ответную приспособительную реакцию организма на повреждение или действие инфекционного агента, при этом механизмы воспалительных реакций направлены на устранение повреждающих факторов и последующую регенерацию пародонтального комплекса с возвращением тканей к гомеостазу. Выражением воспаления является альтерация, нарушение микроциркуляции с повышением сосудистой проницаемости, экссудация и эмиграция лейкоцитов, а также образование новых тканевых элементов — пролиферация [1–5, 7–13].

Локусом возникновения воспаления при ЗП остается десневая борозда (в динамике — пародонтальный карман), в которой реализуются важные функции: *защитная* — создание физиологического барьера за счет адгезии и лизиса агентов пародонтопатогенной биоты, *механическая* — предупреждение распространения патогенных факторов посредством блокады сосудов и размножения клеток соединительной ткани на границе поврежденного участка, *дренажная* — удаление токсинов и продуктов метаболизма с экссудатом из подлежащих тканей, а также *участие в формировании иммунитета*. В условиях постоянно поддерживающегося воспалительного ответа очевидны изменения кровотока микроциркуляторного русла тканей: кратковременный спазм сосудов сменяется расширением капиллярного просвета и замедлением тока крови, способствуя обильной экссудации и возникновению отека. Гистамин, серотонин, система комплемента, фактор активации тромбоцитов, провоспалительные цитокины — интерлейкин-1, фактор некроза опухоли-альфа, эйкозаноиды обеспечивают миграцию лейкоцитов в зону воспаления и их *краевое стояние* в тканях пародонта. Преобладание и гиперактивность полиморфно-ядерных нейтрофилов в клеточной массе как основного мощного ресурса производных арахидоновой кислоты (АК), оксида азота и активных форм кислорода способствуют прогрессирующей деструкции тканей пародонтального комплекса и клинической трансформации от гингивита к пародонтиту [1–5, 7, 9–13].

Эйкозаноиды (простагландины, простациклины, тромбоксаны и др.) — производные полиненасыщенных жирных кислот, продукты метаболизма АК, принимающие участие в регуляции физиологических и патологических процессов. АК входит в состав фосфолипидов клеточных мембран. После высвобождения молекулы АК и попадания ее в цитозоль клетки под воздействием рецептор-зависимой или рецептор-независимой стимуляции определенная часть свободной АК подвергается биологическому окислению с участием трех групп ферментов: циклооксигеназы (COX-1, COX-2, COX-3), липоксигеназы (LOX-5, LOX-8, LOX-12, LOX-15) и цитохрома P-450 (P-450, CYP), которые включают ω -гидроксилазы (CYP4A) и собственно эпоксигеназы (CYP2C, CYP2J). В результате циклооксигеназного пути окисления АК синтезируются простагландины (PG), простациклины и тромбоксаны, в то время как в результате липоксигеназного пути образуются лейкотриены. Третий путь трансформации АК в данной статье не рассматривается, однако представлен на рисунке 1 [1–5, 7, 9–13, 15–18].

Точка приложения НПВП — *угнетение синтеза простагландинов* за счет блокирования циклооксигеназы. Изучение механизмов влияния НПВП на ткани привело к открытию трех изоформ фермента цикло-

оксигеназы: COX-1, COX-2 (Dubois, 1998 г.), COX-3 (Зупанец И.А., 2002 г.), отвечающих за *биотрансформацию АК в простагландины (PG), простациклины, тромбоксаны* и регуляцию физиологических, адаптационных и патофизиологических механизмов [7, 9–13, 15–22].

COX-1 считается конституционной, и ее активность в тканях относительно постоянна, поскольку она синтезируется большинством клеток независимо от условий существования или наличия соответствующего субстрата.

Присутствуя в клетках органов и тканей, COX-1 регулирует синтез PG, содействуя защитным функциям и стимулируя репаративный потенциал, повышает устойчивость клеток к эндогенным и экзогенным повреждающим агентам [1, 7, 9–13, 16].

COX-2 признана индуцибельной и наиболее значимой изоформой в арахидоновом каскаде, продуцируется при воспалительных, деструктивных и репаративных процессах посредством мощного действия

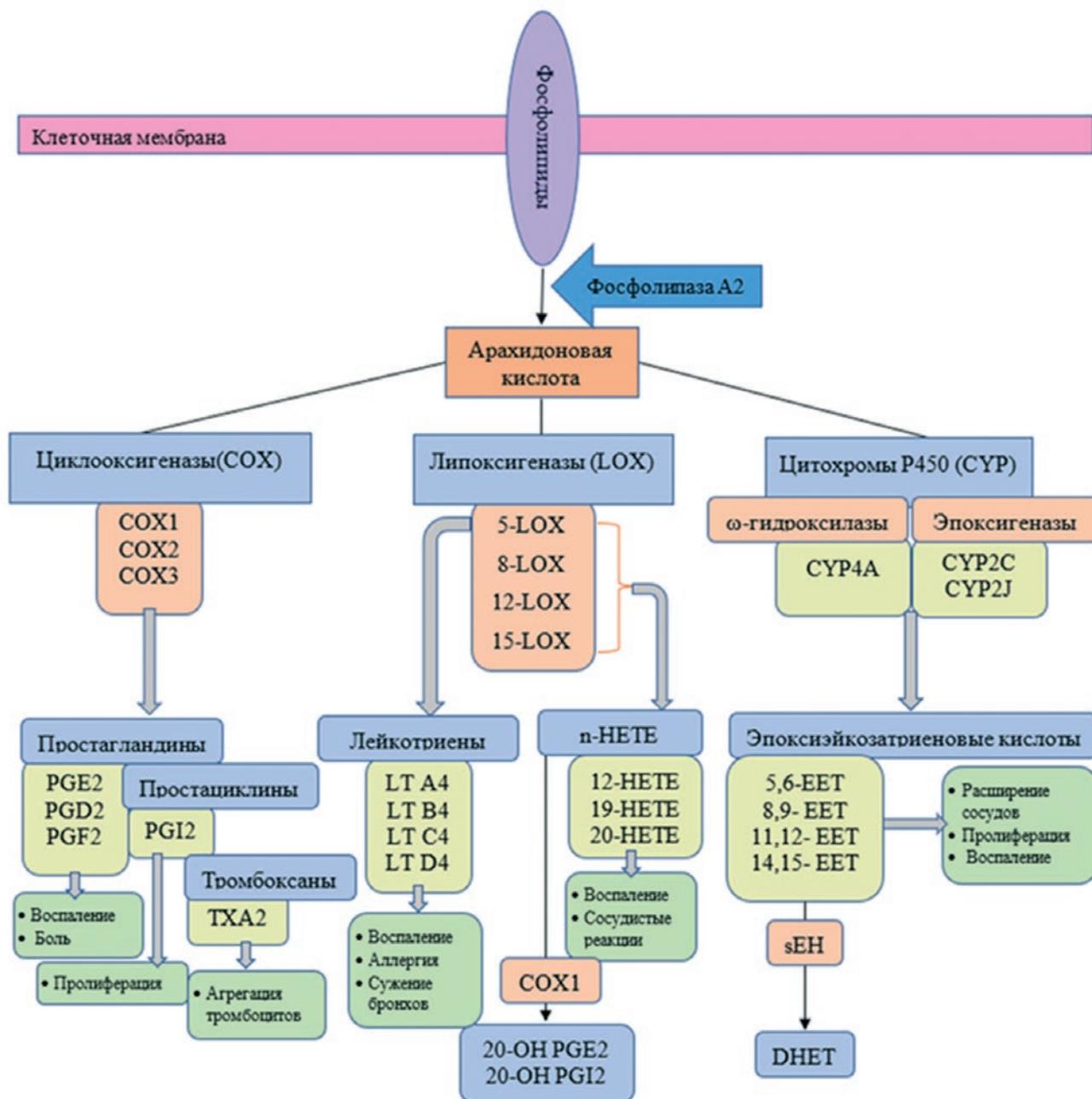


Рис. 1. Каскад метаболизма арахидоновой кислоты (по Panigrahy et al., 2010)

Fig. 1. Arachidonic acid metabolic cascade (per Panigrahy et al., 2010)

медиаторов (гистамин, серотонин, брадикинин), гормонов, провоспалительных интерлейкинов (IL-1, IL-6, IL-8), факторов роста (эпидермального, тромбоцитарного, ФНО- α), повышающих ее экспрессию в десятки раз [1, 7, 9–13, 16].

СОХ-3 — это изоформа, которая не принимает участия в развитии воспаления, успешно ингибируется парацетамолом, однако наряду с другими циклооксигеназами задействована в синтезе PG, играя особую роль в формировании болевого синдрома и лихорадки [1, 7, 9–13, 16].

Простагландины (PG) являются паракринными и аутокринными факторами, воздействуют через рецепторы тканей. Вид продуцируемых PG зависит от типа клеток в очаге воспаления: макрофаги преимущественно синтезируют PGE₂, которые отличаются разнообразными биологическими эффектами, тучные клетки синтезируют PGD₂, тромбоциты — TXA₂. Кроме того, как медиаторы системного воспаления, PG повышают чувствительность гипоталамических центров терморегуляции к действию эндогенных пирогенов. При нормальном физиологическом состоянии PG являются регуляторами иммунного ответа, в то время как при воспалении они вовлекаются во многие процессы — гиперемия, отек, резорбция костной ткани альвеолы. PG усиливают ощущение боли за счет повышения чувствительности нервных окончаний к гистамину и брадикинину [7–9].

При липоксигеназном пути преобразования свободной АК выделяются лейкотриены — это ключевые медиаторы воспалительных и аллергических реакций, которые синтезируются в нейтрофилах, эозинофилах, тучных клетках и макрофагах. Например, лейкотриен В₄ — важный хеммоаттрактант для полиморфно-

дерных нейтрофилов, стимулирующий их фагоцитарную активность, а лейкотриен С₄ — стимулятор антимикробной активности альвеолярных макрофагов при ВЗП [7–9].

Классификация НПВП не претерпела существенных изменений. НПВП объединены общими фармакологическими эффектами, в частности, блокадой фермента СОХ-2, способствующей снижению синтеза PG. В соответствии с химической структурой молекул и в зависимости от принадлежности к группе, они проявляют выраженное обезболивающее, противовоспалительное и жаропонижающее действие. По селективности влияния на изоформу СОХ НПВП классифицируются как «традиционные НПВП» и ингибиторы СОХ-2, причем среди последних выделяют ингибиторы с умеренной селективностью в отношении СОХ-2 (нимесулид, мелоксикам, этодолак) и выраженной селективностью (целекоксиб и эторикоксиб) в отношении СОХ-2 [1, 3, 5, 7–11, 16, 24].

НПВП системного назначения на пародонтологическом приеме

Вопрос о предпочтении назначений НПВП в пародонтологии до сих пор остается открытым, поскольку пародонтальная терапия состоит из многократных сеансов, часто сопровождается выраженным болевым синдромом, особенно в постоперационном периоде (открытый кюретаж, мукогингивальная, реконструктивная хирургия и т. п.). Патогенетическое и симптоматическое лечение в дополнении к SRP-консервативной пародонтальной терапии также невозможно без НПВП ввиду интенсивности воспалительных процессов ЗП [1, 3, 5, 7–13, 15–26].

Классификация НПВП

Химическая группа	Представители
Салицилаты	Ацетилсалициловая кислота, натрия салицилат
Производные пиразолона	Фенилбутазон, азапропазон, клофезон
Производные индолуксусной кислоты	Индометацин сулиндак, кеторолак, этодолак
Производные фенилуксусной кислоты	Диклофенак, фенклофенак, алклофенак
Производные фенилпропионовой кислоты	Ибупрофен, кетопрофен, напроксен
Производные антрилиновой кислоты	Ме-, флу-, меюкк талфенамовая кислота
Оксикамы еноловые кислота	Пироксикам, лорноксикам, мелоксикам
Производные сульфонанилидов	Нимесулид, целекоксиб

Рис. 2. Классификация НПВП по химической структуре
Fig. 2. Chemical classification of NSAIDs

Степень селективности к СОХ	Название препарата
Неселективные ингибиторы СОХ и селективные ингибиторы СОХ-1 («традиционные» НПВП)	
Выраженная селективность в отношении СОХ-1	Ацетилсалициловая кислота, индометацин, кетопрофен, пироксикам, сулиндак
Умеренная селективность в отношении СОХ-1	Диклофенак, ибупрофен, напроксен
Примерно одинаковая селективность к СОХ-1 в СОХ-2	Лорноксикам
Ингибиторы СОХ -2	
Умеренная селективность в отношении СОХ-2	Нимесулид, мелоксикам, этодолак
Выраженная селективность в отношении СОХ-2	Целекоксиб и другие коксибы

Рис. 3. Классификация НПВП по селективности воздействия на изоферменты СОХ
Fig. 3. Classification of NSAIDs according to their selectivity for COX Isoenzymes

Осведомленность практикующих клиницистов-стоматологов в вопросах фармакокинетики и фармакодинамики НПВП в настоящее время показывает, что интерес к данной группе препаратов по-прежнему поддерживается и требует восполнения имеющихся знаний, особенно среди врачей со стажем работы менее пяти лет [6, 10, 25].

Важно отметить, что современные исследования по изучению НПВП активно продолжаются научным сообществом. Так, данные за 2016–2021 годы базы PubMed свидетельствуют о выявлении 35858 исследований по запросу «nonsteroidal anti-inflammatory drugs» на 1.12.2021 г., причем 1299 исследований затрагивают использование НПВП в стоматологии, 118 связаны с применением НПВП при пародонтологическом лечении. Однако, невзирая на столь высокую популярность указанных препаратов, актуальными остаются следующие вопросы по назначению НПВП на пародонтальном приеме: выбор лекарственного

средства для пациентов с коморбидной патологией, особенности назначения анальгетической терапии — препараты «первой линии» при умеренной боли, назначение НПВП в полной терапевтической дозе длительными курсами (когда последовательная поквadrантная терапия ВЗП выполняется чаще, чем один раз в 7–10 дней), селективность НПВП, комбинации НПВП в комплексной терапии пародонта, варианты возможных назначений ацетаминафена (парацетамола) в пародонтологии, эффективная премедикация с использованием НПВП (рис. 4) [1–6, 10, 21, 23, 26, 28].

Клинические рекомендации 2015 г. (обновленные в 2018 г.) по назначению НПВП и Клинические рекомендации по коморбидной патологии (2019 г.) отвечают на многие из поставленных вопросов на основании рандомизированных контролируемых исследований и метаанализов, предлагают не только алгоритмы расчета риска развития неблагоприятных

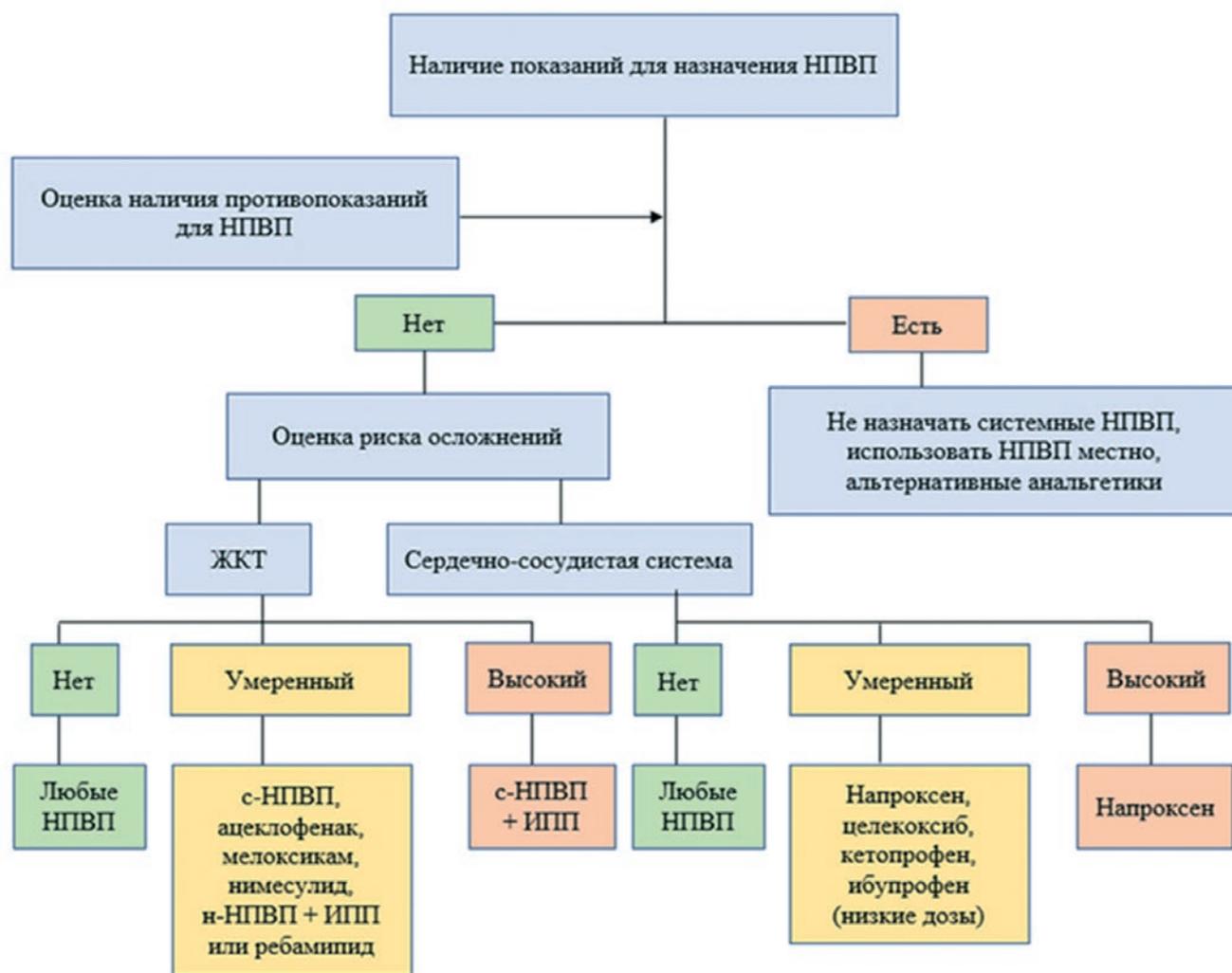


Рис 4. Алгоритм выбора НПВП (Клинические рекомендации по коморбидной патологии, 2019 г.)

Fig. 4. NSAID selection algorithm (Clinical recommendations for comorbid pathology, 2019)

реакций, но и меры их профилактики, раскрывая особенность ЛС [7, 8, 35].

Грамотный подбор НПВП при пародонтальной терапии у пациентов с нежелательными явлениями со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы (ССС) строится на основании алгоритма назначений с учетом факторов риска (ФР) для указанной патологии, который предложен в перечисленных клинических рекомендациях. НПВП особенно осторожно включаются в схемы комплексной терапии пациентам старше 60–65 лет, с эрозивно-язвенными поражениями верхних отделов ЖКТ, сердечно-сосудистой патологией, заболеваниями почек, пациентам, принимающим кортикостероиды, антикоагулянты и аспирин. Учитывая специфическое негативное действие НПВП на различные органы и системы человеческого организма и широкую популярность их использования населением как доступных безрецептурных препаратов, нельзя не отметить очевидность проблемы, которая приобретает не только медицинское, но и социальное значение в РФ и во всем мире [1, 7, 8, 13, 35].

Сегодня выбор более безопасных НПВП в отношении заболеваний ЖКТ и ССС смещает фокус внимания в сторону следующих препаратов: целекоксиб, эторикоксиб, ацеклофенак, мелоксикам, нимесулид. Целекоксиб — препарат с наименьшим риском развития желудочно-кишечных кровотечений, бессимптомных язв, диспепсии, железодефицитной анемии, в меньшей степени способствует дестабилизации артериальной гипертензии и сердечной недостаточности, в том числе у пациентов с ФР, хотя для всех НПВП свойственно наличие осложнений со стороны ССС [35]. Нимесулид также обладает положительным профилем гастроинтестинальной безопасности, эффективно работает при коротких и длительных курсах, поэтому охотно используется врачами-стоматологами в клинической практике, способствуя выраженному противовоспалительному действию во многих клинических ситуациях, включая воздействие на ткани пародонта. Нимесулид оказывает положительное влияние на кость альвеолы, снижая активность резорбтивно-деструктивных процессов, — эти данные подтверждаются многочисленными крупными рандомизированными исследованиями на протяжении последних пяти лет [7, 8, 16, 24, 27].

Регуляция питьевого режима для обеспечения достаточной гидратации и поддержания нормальной внутривисцеральной гемодинамики у пациентов с коморбидной патологией — неременная рекомендация к назначению препаратов этой группы. Нефротоксичность при приеме НПВП появляется вследствие блокады синтеза PGE_2 и простаглицлинов, спазма сосудов в почках и снижения скорости кровотока и клубочковой фильтрации. Данные неблагоприят-

ные явления способствуют возникновению ишемических изменений и приобретают со временем стойкий эффект. Кроме этого, у пациентов с сопутствующими заболеваниями почек в анамнезе, при скорости почечной фильтрации менее 30 мл/мин/м², следует помнить о невозможности назначения любых НПВП — в таком случае рассматривается применение препаратов других классов [1–5, 7–10, 21, 23, 30].

При пародонтальном сопровождении пациентов с коморбидной патологией важной является информация о продолжительности курса и дозе препарата. При ВЗП назначения НПВП системного действия чаще осуществляются *per os* в таблетированной форме, в форме капсул, порошков, гранул (нимесулид, саше по 100 мг) [1–6, 8, 10, 21, 25].

При воспалении в тканях пародонта аналгетический эффект после применения НПВП развивается в интервале от 15 минут до 3 часов. В таком случае, в зависимости от патофизиологических особенностей острого и хронического воспаления, признается назначение различных по химической структуре НПВП. Выраженный аналгезирующий эффект при острых ВЗП проявляется у неселективных ингибиторов СОХ: напроксен (275–550 мг, суточная доза — 825 мг), диклофенак (100 мг, суточная доза — 200 мг), ибупрофен (200–600 мг — разовая доза, суточная — 1200 мг) — это быстродействующие аналгетики [1–6, 8, 10, 19–21, 31–35].

Препараты имеют эффективные противовоспалительные характеристики, комфортную переносимость при коротких курсах, могут назначаться для аналгетической премедикации за 40–60 минут до пародонтологического приема, однако длительное их использование сопровождается побочными эффектами, требует осторожности из-за способности препаратов блокировать не только СОХ-2, но и СОХ-1, активность которой играет большую роль в поддержании ряда важных функций организма, в частности устойчивости слизистой оболочки ЖКТ к травмирующему действию внешних агрессивных факторов. При хронических воспалительно-деструктивных заболеваниях пародонта, когда затягивается макрофагальная стадия в патогенезе воспаления, более эффективными становятся НПВП с умеренной селективностью к СОХ-2 (нимесулид, мелоксикам и др.), а также селективные НПВП — коксибы, например, целекоксиб [1–6, 8, 10, 21, 25, 29–35].

Купирование болевого синдрома средней и высокой интенсивности, в том числе в постоперационном периоде пародонтальной терапии, возможно посредством некоторых комбинированных схем. Например, одна из них — последовательно назначаются в первые и вторые сутки неселективные НПВП — кеторолака трометамин по 10 мг через 4–6 часов для достижения выраженного обезболивающего эффекта. С третьих суток для усиления проти-

вовоспалительного эффекта терапия продолжается с назначением селективных НПВП — нимесулида по 100 мг 5–14 дней, в зависимости от ситуации (Воробьева Е. И.) [1–6, 8, 10, 21, 25, 29, 30].

Для минимизации побочных явлений при приеме НПВП и в случае отсутствия возможности исключения анальгетиков следует использовать ступенчатую схему, которая предполагает несколько уровней. Первоначально назначается ацетаминофен (парацетамол), его бывает достаточно для купирования болевого синдрома и в качестве постоперационного анальгетика при пародонтологическом лечении [21]. Ацетаминофен в терапевтических дозах эффективен и безопасен и, в отличие от других представителей НПВП, не подавляет активность СОХ на периферии, но угнетает СОХ-2 в центральной нервной системе, предотвращая развитие вторичной гипералгезии, тогда как его воздействие на другие системы минимально по сравнению с прочими анальгетиками. Ацетаминофен применяется в первую очередь при наличии противопоказаний к аспирину. Доза ацетаминофена у пациентов с патологией паренхиматозных органов не должна превышать 650 мг до 4 раз в сутки, а суточная доза — 2 600 мг (для сравнения: при отсутствии коморбидной патологии суточная доза не превышает 3600–4000 мг) [22].

В научной литературе представлены многочисленные исследования по изучению механизмов действия аспирина — представителя группы «традиционных НПВП». Так, в малых дозах у пародонтологических пациентов (30–325 мг в сутки) препарат вызывает снижение агрегации тромбоцитов, при использовании до 2 г в сутки появляется его анальгетический и жаропонижающий эффект, и только большие дозы препарата обладают противовоспалительным действием [1–9, 14–30].

Интересны эффекты назначения аспирина малыми дозами совместно с омега-3-полиненасыщенными жирными кислотами в комплексной терапии пародонта. Длительные курсы подобной терапии способствуют улучшению регенеративного потенциала тканей и уменьшению глубины пародонтальных карманов [1, 7–10, 17, 19].

Напроксен и кетопрофен подтверждают свою эффективность при лечении быстропрогрессирующих ВЗП, при этом механизм действия препаратов выра-

жается в способности тормозить костную резорбцию и подавлять синтез деструктивных PG (PGE₂ и PGF_{2α}). Следует также отметить, что для НПВП несвойственно оказывать угнетающее действие на пародонтопатогенную микрофлору, но назначение препаратов данной группы совместно с антибактериальными ЛС при ВЗП, сопровождающихся гноетечением из активных пародонтальных карманов, показывает более высокую эффективность терапии и позволяет увеличивать сроки ремиссии [1, 5, 7–14, 17, 29, 30].

Заключение

Таким образом, пародонтологическое сопровождение пациентов предполагает комплексный подход и комбинированное использование различных препаратов как для системной, так и для местной терапии тканей пародонтального комплекса. Благодаря действию НПВП в арахидоновом каскаде, снижению уровня провоспалительных и проостеопоротических цитокинов возникает улучшение клинических показателей состояния тканей пародонта на фоне терапии с использованием НПВП. При динамическом наблюдении таких пациентов выявляется очевидное замедление темпов потери уровня клинического прикрепления десны, снижается интенсивность воспалительных процессов, достоверно прекращаются явления кровоточивости, нормализуется состояние межзубных сосочков, улучшается косметический эффект окружающих зубы тканей, снижается активность процессов резорбции в кости альвеолярных гребней.

Комплекс знаний, включающих информацию о классификации НПВП, их фармакодинамике, Клинических рекомендациях по назначению и Клинических рекомендациях по коморбидной патологии, позволит врачам-стоматологам в практической деятельности профессионально и грамотно реагировать, оказывая безопасное и эффективное лечение препаратами данной группы. Современные тенденции научного сообщества по изучению ранее не известных особенностей фармакокинетики знакомых препаратов дают возможность по-новому взглянуть на их свойства и использовать уникальные открытия для перспективного назначения ЛС данной группы, в том числе при антиоксидантной и даже противоопухолевой терапии в практическом здравоохранении.

Литература/References

1. Голобородова И. В., Сметнева Н. С., Васильев Ю. Л., Погосян А. В. Нестероидные противовоспалительные препараты в стоматологии: особенности назначения пациентам с сопутствующими заболеваниями почек. Медицинский алфавит. 2017;24 (3):20–22. [I. V. Goloborodova, N. S. Smetneva, Yu. L. Vasiliev, A. V. Pogosyan. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in dentistry: prescription features in patients with concomitant renal disease. Medical alphabet. 2017;3 (24):20–22. (In Russ.).] https://www.med-alphabet.com/jour/article/view/309?locale=ru_RU
2. Саблина С. Н., Еловикина Т. М., Григорьев С. С. Роль витамина D в поддержании здоровья полости рта (литературный обзор). Проблемы стоматологии. 2020;16 (4):25–34. [S. N. Sablina, T. M. Elovikova, S. S. Grigoriev. The role of vitamin D in maintaining oral health (literature review). Actual Problems in Dentistry. 2020;16 (4):25–34. (In Russ.).] <https://doi.org/10.18481/2077-7566-20-16-4-25-34>
3. Дядюк А., Куглер Т., Цыба И. Непротоксичность нестероидных противовоспалительных препаратов: механизмы, клиника, профилактика. Врач. 2017;11:7–12. [A. Djadyk, T. Kugler, I. Tsyiba. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: mechanisms, clinical implications, prophylaxis. Vrach. 2017;11:7–12. (In Russ.).] <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30691109>
4. Еловикина Т. М., Саблина С. Н., Ермишина Е. Ю., Кошчев А. С. Анализ влияния лечебно-профилактической зубной пасты, содержащей novamin, на состояние органов полости рта у молодых курильщиков табака. Стоматология. 2021;100 (3):35–39. [T. M. Elovikova, S. N. Sablina, E. Yu. Ermishina, A. S. Koscheev. Study on effects of therapeutic and prophylactic toothpaste with novamin on oral cavity in young tobacco users. Dentistry. 2021;100 (3):35–39. (In Russ.).] [doi: 10.17116/stomat202110003135](https://doi.org/10.17116/stomat202110003135)

5. Иорданишвили А. К., Дягилев А. И., Рисованная О. Н., Скориков В. Ю., Попков В. Л. Особенности применения нестероидных противовоспалительных лекарственных средств в стоматологической практике. Кубанский научный медицинский вестник. 2018;25 (5):48–52. [A. K. Iordanishvili, A. I. Dyagilev, O. N. Risovannaya, V. Yu. Skorikov, V. L. Popkov. Features of using nonsteroidal anti-inflammatory drugs in dental practice. Kuban Scientific Medical Bulletin. 2018;25 (5):48–52. (In Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-primeneniya-nesteroidnyh-protivovospalitelnyh-sredstv-v-stomatologicheskoy-praktike>
6. Иорданишвили А. К., Гук В. А. Особенности личного реагирования на болезнь при патологии пародонта. Пародонтология. 2017;1:32–36. [A. K. Iordanishvili, V. A. Guk. Features of personal response to disease in periodontal pathology. Periodontics. 2017;1:32–36. (In Russ.)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27639233>
7. Костина И. Н., Огнев М. Ю. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) разной химической структуры для лечения послеоперационной боли: рандомизированное проспективное клиническое исследование. Проблемы стоматологии. 2017;13 (2):45–48. [I. N. Kostina, M. Yu. Ognev. The use of NSAIDs of different chemical structure for treatment of postoperative pain: a randomized prospective clinical study. Actual Problems in Dentistry. 2017;13 (2):45–48. (In Russ.)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29767439>
8. Лесная О. А., Русанова Е. И., Прокофьева Е. Б., Фрейда де Сильва Т. Рациональное применение НПВП в свете клинических рекомендаций и данных новых исследований. Трудный пациент. 2019;17:31–35. [O. A. Lesnaya, E. I. Rusanova, E. B. Prokofieva, T. Freire da Silva. Rational use of NSAIDs according to clinical guidelines and data from recent studies. Difficult Patient. 2019;17:31–35. (In Russ.)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=43122524>
9. Мазур И. П., Ставская Д. М. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов в пародонтологии. Современная стоматология. 2015;3:18–37. [I. P. Mazur, D. M. Stavskaya. Therapeutic uses of non-steroidal anti-inflammatory drugs in periodontology. Modern dentistry. 2015;3:18–37. (In Russ.)]. doi: <http://dx.doi.org/10.22141/ogh.1.1.2020.214844>
10. Зорян Е. В., Рабинович С. А. Эффективность и безопасность нестероидных противовоспалительных препаратов. Российская стоматология. 2016;9 (3):42–48. [Zorian E V, Rabinovich S A. The effectiveness and safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Russian Stomatology. 2016;9 (3):42–48 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/rosstomat20169342-48>
11. Саблина С. Н., Еловикова Т. М., Григорьев С. С., Кошчев А. С. Клинические параметры состояния полости рта у женщин постменопаузального периода при курсовом применении нестероидного противовоспалительного препарата. Стоматология. 2021;100:29–34. [Sablina S. N., Elovikova T. M., Grigorjev S. S., Koschchev A. S. Clinical parameters of the oral cavity in postmenopausal women during the course of a non-steroidal anti-inflammatory drug. Dentistry. 2021;100:29–34. (In Russ.)]. doi: 10.17116/stomat202110006129
12. Саблина С. Н., Еловикова Т. М., Григорьев С. С., Епишова А. А., Шимова М. Е., Бушуева Е. Ю. Современный взгляд на использование трансмукоидных терапевтических систем в виде пленочных композиций в пародонтологии. Проблемы стоматологии. 2020;3:11–17. [S. N. Sablina, T. M. Elovikova, S. S. Grigorjev, A. A. Yepishova, M. E. Shimova, E. Yu. Bushueva. The modern view on the use of film forming transmucoïd therapeutic systems in periodontology. Actual Problems in Dentistry. 2020;3:11–17. (In Russ.)]. doi: 10.18481/2077-7566-2020-16-3-11-17
13. Цепов Л. М., Цепов Е. Л., Цепов А. Л. Сочетанная патология: воспалительные заболевания пародонта, остеопороз, дефицит витамина D (обзор литературы). Пародонтология. 2016;4:5–9. [L. M. Tseprov, E. L. Tseprov, A. L. Tseprov. Comorbidity: inflammatory periodontal diseases, osteoporosis, vitamin D deficiency (a review of the literature). Periodontics. 2016;4:5–9. (In Russ.)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27639228>
14. Bianca F.E. Santos, Fernando O. Costa, Andrea M.A. Vasconcelos, Renata M. Cyrino, Luis O.M. Cota. Preemptive effects of ibuprofen and nimesulide on postoperative pain control after open flap periodontal surgeries: A randomized placebo-controlled split-mouth clinical trial // J Periodontol. – 2021;4:230-234. doi: 10.1002/JPER.20-0887
15. Beaudette J.R., Peter C., Fritz P.C., Philip J. Sullivan P.J., Assunta Piccini A., Ward W.E. Investigation of factors that influence pain experienced and the use of pain medication following periodontal surgery // Journal of Clinical Periodontology. – 2018;45:578-585. doi: 10.1111/jcpe.12885
16. Caiazza E., Ialenti A., Cicala C. The relatively selective cyclooxygenase-2 inhibitor nimesulide: what's going on? // European Journal of Pharmacology. – 2019;848:105-111. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.01.044
17. Chatterjee D., Chatterjee A., Kalra D., Kapoor A., Vijay S., Jain S. Role of adjunct use of omega 3 fatty acids in periodontal therapy of periodontitis. A systematic review and meta-analysis // J Oral Biol Craniofac Res. – 2021;12(1):55-62. doi: 10.1016/j.jobcr.2021.10.005
18. Colloca L., Ludman T., Bouhassira D., Baron R., Dickenson A.H., Yarnitsky D. et al. Neuropathic pain // Nat Rev Dis Primers. – 2017;3:17002. doi: 10.1038/nrdp.2017.2
19. Dos Santos NCC, et al. Omega-3 PUFA and aspirin as adjuncts to periodontal debridement in patients with periodontitis and type 2 diabetes mellitus. Randomized clinical trial. J. Periodontol. 2020; 91(10):1318-1327. doi: 10.1002/JPER.19-0613.
20. Diwan V., Srinivasa T.S., Ramreddy K.Y., Agrawal V., Nagdeve S., Parvez H. A Comparative evaluation of transdermal diclofenac patch with oral diclofenac sodium as an analgesic drug following periodontal flap surgery: a randomized controlled clinical study // Indian Journal of Dental Research. – 2019;30:57-60. doi: 10.4103/ijdr.IJDR_84_17
21. Giorgetti A.P.O., de Matos R., Casarin R.C.V., Pimentel S.P., Cirano F.R., Ribeiro F.V. Preemptive and postoperative medication protocols for root coverage combined with connective tissue graft // Brazilian Dental Journal. – 2018;29:23-29. doi.org/10.1590/0103-6440201801452
22. Ghanem C.I., Pérez M.J., Manautou J.E., Mottino A.D. Acetaminophen from liver to brain: new insights into drug pharmacological action and toxicity // Pharmacol Res. – 2016;109:119-131. doi: 10.1016/j.phrs.2016.02.020
23. Graziani F., Karapetsa D., Alonso B., Herrera D. Nonsurgical and surgical treatment of periodontitis: how many options for one disease? // Periodontol. – 2017;2000(75):152-188. doi: 10.1111/prd.12201.
24. Grösch S., Niederberger E., Geisslinger G. Investigational drugs targeting the prostaglandin E2 signaling pathway for the treatment of inflammatory pain // Expert Opin Investig Drugs. – 2016;20:1-11. doi: 10.1080/13543784.2017.1260544
25. Heller G.Z., Manuguerra M., Chow R. How to analyze the Visual Analogue Scale: myths, truths and clinical relevance // Scand J Pain. – 2016;13:67-75. doi: 10.1016/j.sjpain.2016.06.012
26. Ismael Khouly, Rosalie Salus Braun, Michelle Ordway, Mashal Alrajhi, Sana Fatima, Bhupesh Kiran, Analia Veitz-Keenan. Post-operative pain management in dental implant surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials // Review Clin Oral Investig. – 2021;25:2511-2536. doi: 10.1007/s00784-021-03859-y
27. Kwon J., Kim S., Yoo H., Lee E. Nimesulide-induced hepatotoxicity: a systematic review and meta-analysis // Plos One. – 2019;14:e0209264. Doi: 10.1371/journal.pone.0209264
28. Khawaja S.N., Scrivani S.J. Managing acute dental pain: principles for rational prescribing and alternatives to opioid therapy // Dental Clinics of North America. – 2020;64:525-534. doi: 10.1016/j.cden.2020.02.003
29. Loos BG, Needleman I. Endpoints of active periodontal therapy. J. Clin. Periodontol. 2020;22:61-71. doi: 10.1111/jcpe.13253
30. Maria-Alexandra Martu, George-Alexandru Maffei, Ionut Luchian, Ovidiu Mihail Stefanescu, Mihaela Monica Scutariu, Sorina Mihaela Solomon. The Effect of Acknowledged and Novel Anti-Rheumatic Therapies on Periodontal Tissues. A Narrative Review // Pharmaceuticals (Basel). – 2021;14(12):1209. doi: 10.3390/ph14121209
31. McKenzie C. Ferguson, Roman Schumann. Single-dose intravenous diclofenac for acute postoperative pain in adults // Cochrane Database Syst Rev. – 2018;8:201-210. doi: 10.1002/14651858.CD012498.pub2
32. Mei C. C., Lee F. Y., Yeh H. C. Assessment of perception following periodontal and implant surgeries // Journal of Clinical Periodontology. – 2016;43:1151-1159. doi: 10.1111/jcpe.12618
33. Moore P.A., Hersh E.V. Analgesic therapy in dentistry: from a letter to the editor to an evidence-base review // Dent Clin North Am. – 2019;63:35-44. doi: 10.1016/j.cden.2018.08.004
34. Orozco-Solis M., Garcia-Avalos Y., Pichardo-Ramirez C., Tobias-Azua F., Zapata-Morales J.R., Aragon-Martinez O.H. et al. Single dose of diclofenac or meloxicam for control of pain, facial swelling, and trismus in oral surgery // Med Oral Patol Oral Cir Bucal. – 2016;21:127-134. doi: 10.4317/medoral.20925
35. Tacconelli S., Bruno A., Grande R., Ballerini P., Patrignani P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular safety - translating pharmacological data into clinical readouts // Expert Opin Drug Saf. – 2017;16:791-807. doi: 10.1080/14740338.2017.1338272