

С.Т.Сохов, Л.А.Аксамит, Г.В.Виха,
Е.И.Воробьева, А.А.Цветкова

**ПРИМЕНЕНИЕ НЕСТЕРОИДНЫХ
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**



Москва
«МЕДпресс-информ»
2011

УДК 616.716.8:617.52-002
ББК 56.656+52.817.21
С68

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Авторы и издательство приложили все усилия, чтобы обеспечить точность приведенных в данной книге показаний, побочных реакций, рекомендуемых доз лекарств. Однако эти сведения могут изменяться.

Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных средств.

*Рецензенты: Максимовская Людмила Николаевна – д.м.н., проф., зав. кафедрой стоматологии общей практики МГМСУ, главный детский стоматолог МЗСР РФ
Медведев Юрий Алексеевич – д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной хирургической стоматологии ММА им. И.М.Сеченова*

Сохов С.Т.

С68 Применение нестероидных противовоспалительных средств для лечения стоматологических заболеваний / С.Т.Сохов, Л.А.Аксамит, Г.В.Виха, Е.И.Воробьева, А.А.Цветкова. – М. : МЕДпресс-информ, 2011. – 96 с. : ил.
ISBN 978-5-98322-722-4

Проблема боли является одной из центральных проблем медицины. Для изучения боли в стоматологии в 1977 г. была создана лаборатория по изучению боли на базе Московского медико-стоматологического университета, преемницей которой стала кафедра стоматологии общей практики и анестезиологии. Авторы настоящего издания являются сотрудниками данной кафедры, и вопросы изучения боли и борьбы с ней являются главной научной проблемой коллектива кафедры.

Данное издание посвящено вопросу медикаментозной помощи пациентам с такими одонтогенными воспалительными заболеваниями, как альвеолит, периостит, перикоронит, полуретенция и дистопия зубов. Для устранения боли и воспалительной реакции при этих заболеваниях авторы применяли НПВС последнего поколения нимесулид и кеторолака трометамин. Разработана схема их применения. Приводятся результаты клинических и иммунологических исследований, доказывающие эффективность обезболивающего и противовоспалительного действия нимесулида и кеторолака трометамина в послеоперационном периоде ведения пациентов с данными острыми воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области.

Издание рассчитано на хирургов-стоматологов, врачей-стоматологов общей практики и может быть рекомендовано в качестве дополнительного учебного пособия в обучении интернов и ординаторов стоматологических вузов и факультетов.

УДК 616.716.8:617.52-002
ББК 56.656+52.817.21

ISBN 978-5-98322-722-4

© Сохов С.Т., Аксамит Л.А., Виха Г.В., Воробьева Е.И., Цветкова А.А., 2011
© Оформление, оригинал-макет.
Издательство «МЕДпресс-информ», 2011

Оглавление

Список сокращений	5
Глава 1. Болевой синдром и воспаление	7
1.1. Современные представления о патогенезе одонтогенных воспалительных заболеваний	8
1.2. Роль провоспалительных цитокинов в патогенезе воспалительных заболеваний полости рта	9
Глава 2. Нестероидные противовоспалительные средства	11
2.1. Механизм действия	11
2.2. Анальгетическая активность современных НПВС	12
2.3. Фармакологические особенности НПВС последнего поколения	16
Глава 3. НПВС в современной медицине и стоматологии	19
3.1. Аспекты использования НПВС в современной лечебной практике	19
3.2. Применение НПВС последнего поколения в стоматологии ...	25
Глава 4. Лечение одонтогенных воспалительных заболеваний. Патогенетический подход	29
4.1. Разработка способа лечения одонтогенных воспалительных заболеваний	30
4.2. Применение современных НПВС в амбулаторной хирургической стоматологии	32
Глава 5. Клиническая оценка эффективности использования НПВС при лечении одонтогенных воспалительных заболеваний	38
5.1. Оценка динамики болевой чувствительности у пациентов с одонтогенными воспалительными заболеваниями в основных подгруппах и подгруппах сравнения	38
5.2. Оценка клинических признаков воспаления у пациентов с одонтогенными воспалительными заболеваниями в основных подгруппах и подгруппах сравнения	42
5.2.1. Результаты лечения пациентов с альвеолитом (группа I) ...	43
5.2.2. Результаты лечения пациентов с периоститом (группа II) ...	48
5.2.3. Результаты лечения пациентов с перикоронитом (группа III)	52
5.2.4. Результаты лечения пациентов после планового удаления третьего нижнего моляра (группа IV)	58

Глава 6. Иммунологическая оценка эффективности применения НПВС при лечении одонтогенных воспалительных заболеваний	63
6.1. Иммунологические аспекты колонизационной резистентности организма	63
6.2. Материал и методы иммунологических исследований	67
6.3. Оценка динамики иммунологических показателей у пациентов с одонтогенными воспалительными заболеваниями и здоровых добровольцев	69
6.3.1. Сравнительные исследования иммунологических показателей у пациентов с одонтогенными воспалительными заболеваниями и здоровых добровольцев	71
Заключение	76
Литература	78

Глава 1 Болевой синдром и воспаление

Несмотря на значительные успехи в лечении боли, достигнутые в последние 10–15 лет, послеоперационный болевой синдром продолжает оставаться серьезной медицинской проблемой. На IV Конгрессе европейских ассоциаций по изучению боли, проходившем под девизом «Европа против боли – не страдайте в молчании» (Прага, сентябрь 2003 г.), было отмечено, что не менее 35% пациентов, перенесших плановые и экстренные хирургические вмешательства, страдают от послеоперационной боли.

Болевые синдромы составляют одну из ведущих причин (11,3–40%) обращений к врачу (Шостак Н.А., 2009).

Из 18 причин обращений 8 содержат слово «боль». Действительно, болевой синдром зачастую доминирует в структуре обращений пациентов в поликлинику. Причем врачам общей практики приходится иметь дело с болевым синдромом, имеющим различное нозологическое происхождение, что обуславливает как разнообразие диагностических мероприятий, так и необходимость выбора адекватной лечебной тактики (Брагина Г.И. и соавт., 2006).

Большинство стоматологических вмешательств сопровождается болевыми ощущениями большей или меньшей интенсивности, поэтому обезболивание является одной из наиболее актуальных проблем стоматологии (Московец О.Н. и др., 2005).

По данным А.М.Овечкина (2005), от 3 до 6% пациентов (только в США это 125 тыс. случаев в год) после проведенного лечения обращаются к стоматологу с жалобами на боль в челюстно-лицевой области, и это в тех случаях, когда стоматологическое лечение было безупречным.

Международная ассоциация по изучению боли в своей номенклатуре определяет боль как неприятное сенсорное и эмоциональное ощущение, связанное с угрожающим или происшедшим повреждением тканей.

О.Н.Московец и соавт. (2005) характеризуют боль как субъективное ощущение, на формирование которого оказывают влияние особенности личности пациента, его психоэмоциональное и соматическое состояние.

Особенностью тканей челюстно-лицевой области является ее обильная иннервация, поэтому многие заболевания данной области сопровождаются выраженной болевой клинической симптоматикой, требуя проведения адекватного обезболивания не только при их лечении и выполнении оперативных вмешательств, но и в послеоперационном периоде ведения больных. Кроме

того, челюстно-лицевая область отличается рядом особенностей, определяющих характер течения воспалительных процессов. К последним следует отнести постоянное механическое воздействие на ткани слизистой оболочки полости рта, пародонта при приеме пищи, разговоре, высокую бактериальную обсемененность, а также развитие воспалительного процесса в различных по структуре тканях и в закрытом пространстве (Сидельников П.В., 2008).

Послеоперационный период с точки зрения пациента характеризуется, прежде всего, интенсивностью боли, а с объективной стороны – выраженностью метаболических, гормональных, респираторных и других расстройств. Неустраненный болевой синдром означает не только физические и эмоциональные страдания, но и серьезные нарушения гомеостаза (Лучихин Л.А. и др., 2004).

Реакция организма на боль носит системный характер, складывающийся из различных составляющих. Среди них первый – перцептуальный компонент, т.е. собственно ощущение боли, возникающее на основе афферентных возбуждений, приходящих в ЦНС от «болевых» рецепторов, находящихся в поврежденных тканях. Боль должна рассматриваться как отрицательная биологическая потребность, формирующая перцептуально-мотивационный компонент функциональной системы защиты организма, контролирующей две жизненно важные константы – целостность его покровных оболочек и уровень кислородного дыхания. Любое повреждение затрагивает либо одну, либо другую константу и приводит в конечном счете к нарушению жизнедеятельности и целостности тканей (Тимофеев А.А., 2002).

По данным А.А.Тимофеева (2002), болевой синдром провоцирует реакции вегетативной системы и, как следствие, приводит к тахикардии, увеличению работы сердечной мышцы и потребления сердцем кислорода. Сильные боли нарушают функции органов дыхательной, эндокринной и иммунной систем, могут привести к истощению энергетических резервов организма и психики, а также вызвать другие изменения в организме, отрицательно влияющие на состояние больного.

1.1. Современные представления о патогенезе одонтогенных воспалительных заболеваний

Болевые ощущения, возникающие в челюстно-лицевой области, наиболее часто связаны с развитием воспалительного процесса, как инфекционного, так и травматического генеза. Так, О.Н.Московец и соавт. (2005) указывают, что при определенных условиях пороги болевой чувствительности могут существенно изменяться. Развитие воспаления в ткани приводит к значительному снижению порога возбуждения ряда нервных волокон. Это, вероятно, и объясняет тот факт, что даже легкое прикосновение к воспаленной ткани может вызывать интенсивную боль.

Воспалительная реакция, в свою очередь, является универсальной защитно-приспособительной реакцией на воздействие разнообразных экзогенных и эндогенных повреждающих факторов, в том числе и в зоне оперативного вмешательства (Атрушкевич В.Г., Пихлак У.А., 2005). Регулируется воспалительный процесс эндогенными веществами, продуцируемыми различными

клетками – полиморфно-ядерными лейкоцитами, тучными клетками, моноцитами, тромбоцитами, клетками эндотелия. Стимуляцию воспалительной реакции обеспечивают такие биологически активные вещества, как гистамин, интерлейкины, продукты метаболизма арахидоновой кислоты (простагландины, тромбоксан, простаглицлин, лейкотриены) и др. (Зорян Е.В. и др., 2002).

Первичное механическое повреждение тканей (разрез), провоцируемое оперативным вмешательством, ведет к освобождению из гибнущих клеток лизосомальных протео-, глико- и липолитических ферментов, которые инициируют каскад реакций. В результате последовательных реакций фазы альтерации происходит резкое замедление кровотока в сосудах, что способствует концентрации клеточных и плазменных медиаторов воспаления. Выделяющиеся в зоне оперативной травмы медиаторы боли, или алгогены, такие как гистамин, кинины и простагландины, вызывают раздражение болевых рецепторов.

Одними из клеточных медиаторов воспаления являются простагландины группы E, образующиеся при окислении арахидоновой кислоты с помощью фермента циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). Простагландин E₂ (ПГЕ₂) образуется в эндотелиальных клетках кровеносных сосудов малого диаметра, вызывает вазодилатацию и участвует в формировании гипералгезии. В синтезе ПГЕ₂ участвуют как ЦОГ-1, так и ЦОГ-2. Концентрация ПГЕ₂ в тканях существенно возрастает по мере развития болевого синдрома (Gordon S. et al., 2002). Воспалительная реакция травмированных тканей стимулирует активность ЦОГ-2 как в задних рогах спинного мозга, что приводит к повышению концентрации ПГЕ₂ в спинно-мозговой жидкости (Samad K. et al., 2001), так и в ЦНС, где она опосредована увеличением образования интерлейкина-1 (ИЛ-1). Активация центральной ЦОГ-2 приводит к увеличению продукции ПГЕ₂.

Экспериментально доказано, что боль вызывается высокими дозами ПГ, однако основное их действие заключается в сенсibilизации ноцицепторов к действию прочих биологически активных веществ (Багдасарова И.В., 2004).

Так, ПГЕ₂ в значительной степени способствует повышению интенсивности боли, стимулируя продукцию брадикинина. Стимуляция ПГЕ₂ простагландиновых рецепторов задних рогов спинного мозга усиливает открытие N-метил-D-аспаратных (NMDA) каналов глутаматом, что повышает возбудимость нейронов задних рогов спинного мозга (Овечкин А.М., 2009).

Под влиянием ПГЕ₂ резко повышается проницаемость эндотелия и происходит расширение микрососудов, выход плазмы из внутрисосудистого русла, развивается отек. Также ПГЕ₂ замедляет агрегацию тромбоцитов.

1.2. Роль провоспалительных цитокинов в патогенезе воспалительных заболеваний полости рта

Хирургический стресс-ответ, а также обширная травма тканей изменяет баланс активности Т-клеток-хелперов Th1/Th2 в пользу клеток Th2. Клетки Th2 секретируют цитокины – интерлейкины ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-13, а также стимулируют продукцию антител. Клиническое значение стресс-индуцированного дисбаланса Th1/Th2 и связанного с ним изменения продукции цитокинов заключается в повышении восприимчивости организма к инфекции.

Таким образом, основой патогенеза повреждения тканей как инфекционно-го, так и травматического генеза является запуск цитокинового каскада, который включает, с одной стороны, провоспалительные цитокины, а с другой – противовоспалительные медиаторы. Цитокины в первую очередь регулируют развитие местных защитных реакций в тканях с участием различных типов клеток крови, эндотелия, соединительной ткани и эпителия. Гиперпродукция цитокинов ведет к развитию системной воспалительной реакции и может служить причиной развития ряда патологических состояний, в частности, септического шока.

Баланс продукции про- и противовоспалительных цитокинов является необходимым условием поддержания периоперационного иммунного гомеостаза, поскольку дисбаланс существенно осложняет течение послеоперационного периода (Овечкин А.М., 2009).

Соответственно, управление цитокиновым балансом рассматривается в настоящее время в качестве новой мишени иммунотерапевтических воздействий при лечении больных с гнойными хирургическими заболеваниями (Симбирцев А.С., 2002).

Расширение диапазона лекарственной терапии болевого синдрома облегчает выбор адекватных препаратов с учетом точки приложения и механизма их действия. На результаты лечения влияет не только мастерство врача, но и правильный выбор эффективной и безопасной поддерживающей лекарственной терапии.

Глава 2 Нестероидные противовоспалительные средства

2.1. Механизм действия

Противовоспалительное и обезболивающее действие нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) связано с ингибированием ЦОГ, главным образом в периферических тканях. ЦОГ катализирует конверсию арахидоновой кислоты и образование ряда предшественников простагландинов (ПГ). Простагландины – это аллогенные субстанции, которые являются медиаторами воспалительной реакции в тканях и вызывают отек тканей, расширение сосудов, лихорадку, определяют возникновение, динамику и исходы болевых и воспалительных синдромов (Насонов Е.Л., 2000). Назначение НПВС приводит к торможению биосинтеза ПГ и эйкозаноидов, а следовательно, способствует угнетению или полному устранению воспалительной реакции. При их применении не угнетается сознание, гемодинамика и дыхание, стабилизируются вегетативные реакции (Борисов А.Ю. и др., 2006).

НПВС рассматриваются как препараты с преимущественно периферическим механизмом действия. Однако есть мнение, что их анальгетический эффект отчасти обусловлен центральным эффектом, в частности торможением развития вторичной гипералгезии (Овечкин А.М., 2009; Шостак Н.А., 2009; Eisenach J. et al., 2002). Это происходит за счет угнетения таламического ответа на ноцицептивную стимуляцию и препятствия повышению уровня ПГ в цереброспинальной жидкости (Овечкин А.М., 2005).

Новейшие данные свидетельствуют, что НПВС не только угнетают циклооксигеназный метаболизм, но и активно влияют на синтез ПГ, связанный с мобилизацией кальция в гладких мышцах. Важную роль в противовоспалительном действии НПВС играет их влияние на метаболизм и биоэффекты кининов. Снижение образования брадикинина приводит к торможению активности фосфоорилазы, что ведет к уменьшению синтеза арахидоновой кислоты и, как следствие, проявлению эффектов продуктов ее метаболизма. Не менее важной является способность НПВС блокировать взаимодействие брадикинина с тканевыми рецепторами, что приводит к восстановлению нарушенной микроциркуляции, уменьшению перерастяжения капилляров, снижению выхода жидкой части плазмы, ее белков, провоспалительных факторов и форменных элементов, что опосредованно влияет на развитие других фаз воспалительного процесса (Насонов Е.Л., 2000). Поскольку калликреин-кининовая система играет наиболее важную роль в развитии острых воспалительных

выражена контрактура жевательных мышц в отличие от других исследуемых заболеваний. До лечения болевой синдром слабой выраженности отмечали лишь 3 пациента в основной и 4 пациента в подгруппе сравнения, что, вероятно, связано с хроническим воспалительным процессом в области нижних зубов мудрости. Через 2 ч после вмешательства интенсивность болевой чувствительности была незначительно выражена в обеих подгруппах (24%

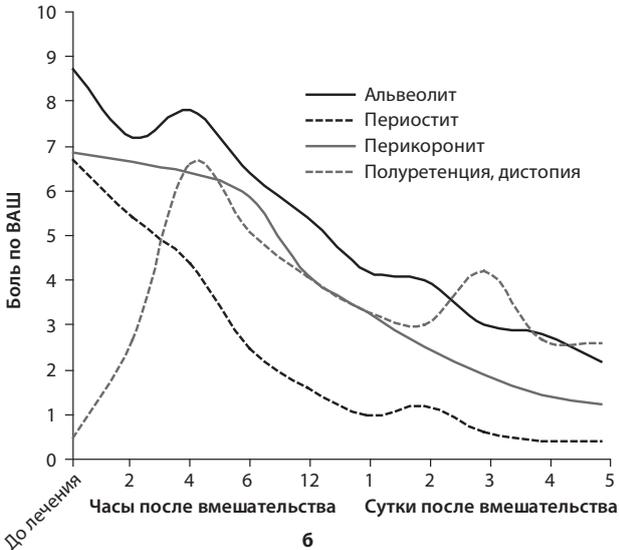


Рис. 10. Динамика болевой чувствительности в основных подгруппах и подгруппах сравнения.

в основной и 27% в сравнительной), что обусловлено продолжением эффекта местной анестезии. Первый подъем болевой кривой возникал через 4 ч после вмешательства, когда полностью прекращалось действие местной анестезии, причем у пациентов в основной подгруппе он был равен 36% (3,6 по ВАШ), а в подгруппе сравнения – 66% (6,6 по ВАШ), т.е. достоверно выше ($p < 0,002$). Максимальное же развитие отека, приходящееся в среднем на 3-и сутки после вмешательства, обусловило появление второго пика болевых кривых в обеих подгруппах именно в этот период. К 5-м суткам лечения кривые болевого синдрома в основной подгруппе и подгруппе сравнения примерно выровнялись и становились на отметках 20% (2,0 по ВАШ) и 26% (2,6 по ВАШ) соответственно ($p < 0,2$). Таким образом, в ходе лечения пациентов в группе полуретенции, дистопии болевой синдром от максимального развившегося значения снизился на 44% в основной подгруппе и на 60% в подгруппе сравнения, вследствие чего напрашивается вывод о значительном развитии болевой чувствительности в подгруппе сравнения.

Подводя итог вышеизложенным сведениям, необходимо отметить, что у пациентов как в основных подгруппах, так и в подгруппах сравнения отмечено уменьшение болевой чувствительности к концу назначенной терапии. Более того, выраженность болевой чувствительности к 5-м суткам лечения у пациентов в подгруппах сравнения лишь незначительно выше, чем в основных. Главной отличительной особенностью течения послеоперационного болевого синдрома является то, что у пациентов в подгруппах сравнения, не принимавших НПВС, он протекал ярче и более интенсивно, чем в основных, причиняя больным значительные страдания.

Данные динамики болевой чувствительности у пациентов до и в процессе проводимого лечения представлены в таблице 5 и на рисунке 10.

Таблица 5

**Динамика интенсивности болевой чувствительности
у пациентов в основных и подгруппах сравнения**

Группы	До лечения, баллы		На 5-е сутки лечения, баллы		Динамика уменьшения, %		Сроки подъема кривой болевой чувствительности	
	О	С	О	С	О	С	О	С
Альвеолит	8,58 ±0,25	8,73 ±0,41	1,02 ±0,31	2,2 ±0,28	88,1	75	Через 12 часов	Через 4 часа
Периостит	6,27 ±0,4	6,68 ±0,4	0,16 ±0,14	0,4 ±0,17	97,4	94	Через 6 часов	На 2-е сутки
Перикоронит	6,73 ±0,35	6,85 ±0,32	1,0 ±0,29	1,25 ±0,3	85,1	81,7	Не выявлен	Не выявлен
Полуретенция, дистопия	0,4 ±0,26	0,5 ±0,26	2,0 ±0,44	2,6 ±0,29	44%	60%	Через 4 часа и на 3сут	Через 4 часа и на 3сут

О – основные подгруппы, С – подгруппы сравнения.

5.2. Оценка клинических признаков воспаления у пациентов с одонтогенными воспалительными заболеваниями в основных подгруппах и подгруппах сравнения

Как было отмечено ранее, исследуемые заболевания характеризуются не только выраженной болевой симптоматикой, но и яркой воспалительной клинической картиной, которая проявляется характерными признаками, такими как отек и гиперемия слизистой оболочки, реакция регионарных лимфатических узлов, наличие воспалительного экссудата, контрактуры жевательных мышц, гипертермия.

Эти признаки оценивались нами в день обращения до лечения и в ходе последующей терапии.

Таблица 6

Показатели воспаления у пациентов с одонтогенными воспалительными заболеваниями до лечения. Основные подгруппы

Воспалительные заболевания	Средняя площадь гиперемии, см ²	Наличие отека, процент случаев	Степень увеличения лимфоузлов, баллы 1–3	Количество увеличенных лимфоузлов	Боль, баллы 0–10
Альвеолит (n=17)	8,56±0,66	88,2	1,29±0,21	1,64±0,26	8,58±0,25
Периостит (n=18)	13,7±0,79	100	2,22±0,21	2,61±0,28	6,27±0,4
Перикоронит (n=15)	4,87±0,45	100	1,28±0,25	1,33±0,29	6,73±0,35
Полуретенция, дистопия (n=12)	0,56±0,29	16	0,75±0,26	0,83±0,29	0,4±0,26

Таблица 7

Показатели воспаления у пациентов с одонтогенными воспалительными заболеваниями до лечения. Подгруппы сравнения

Воспалительные заболевания	Средняя площадь гиперемии, см ²	Наличие отека, процент случаев	Степень увеличения лимфоузлов, баллы 1–3	Количество увеличенных лимфоузлов	Боль, баллы 0–10
Альвеолит (n=15)	8,31±0,56	100	1,33±0,22	1,6±0,25	8,73±0,41
Периостит (n=16)	12,7±0,2	100	2,06±0,24	1,94±0,29	6,68±0,4
Перикоронит (n=14)	5,45±0,18	100	1,28±0,27	1,21±0,34	6,85±0,32
Полуретенция, дистопия (n=10)	0,6±0,35	10	0,9±0,29	0,8±0,27	0,5±0,26

Сохов Сергей Талустанович,
Аксамит Людмила Анатольевна,
Ви́ха Галина Васильевна,
Воробьева Екатерина Ивановна,
Цветкова Александра Александровна

ПРИМЕНЕНИЕ НЕСТЕРОИДНЫХ
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Главный редактор: *В.Ю.Кульбакин*
Ответственный редактор: *Е.Г.Чернышова*
Корректоры: *К.В.Резаева, О.В.Воронцова*
Компьютерный набор и верстка: *А.Ю.Кишканов*

ISBN 978-5-98322-722-4



Лицензия ИД №04317 от 20.04.01 г.
Подписано в печать 27.01.11. Формат 60×90/16.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Усл. печ. л. 6,00
Гарнитура Таймс. Тираж 1000 экз. Заказ №92

Издательство «МЕДпресс-информ».
119992, Москва, Комсомольский пр-т, д. 42, стр. 3
E-mail: office@med-press.ru
www.med-press.ru

Отпечатано с готовых диапозитивов
в ОАО «Типография «Новости»
105005, Москва, ул. Фр. Энгельса, 46